Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-12956

54. **TÍTULO** COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA CONTRA TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DE SODIO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07H19/06; C07D309/10; A61K31/351; 31/70; A61P3/10

71. **SOLICITANTE** TANABE SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** HUMBERTO TUBIO CAMACHO

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 09 DE FEBRERO DE 2006

(FORMA P-10)

SS

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06012956 00000000 Folios: 354
Fecha (AMD): 2006-02-09 16:01:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-03-2006

⑳ SOLICITUD DE:

X Patente de Invención ___ Patente de Modelo de Utilidad

___ Capítulo I X Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: **TANABE SEIYAKU CO., LTD.**
Dirección: **2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **OSAKA, JAPON**
Lugar de constitución: **OSAKA, JAPON**

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
Dirección: **Carrera 7 No. 74 – 64, Of. 506**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
IDENTIFICACIÓN C.C. X NIT ___ C.E. ___ OTRO ___
No. **17'192.062** T.P. **50.007 CSJ**

⑷ *INVENTOR(ES): (72)*
Nombre: **Sumihiro NOMURA**
Eiji KAWANISHI
Kiichiro UETA
Dirección: **2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **OSAKA, JAPON**

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/JP2004/011312** Fecha **30 DE JULIO DE 2.004**
Publicación Internacional No. **WO 2005/012326** Fecha **10 DE FEBRERO DE 2.005**

TITULO (54) **"COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA CONTRA TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DE SODIO"**

⑺ Clasificación Internacional (51) C07H19/06, C07D309/10, A61K31/351, A61P3/10 A61K31/7008.

Prioridad solicitud	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de
SI X NO ___	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	01 DE AGOSTO DE 2.003	60/491,534

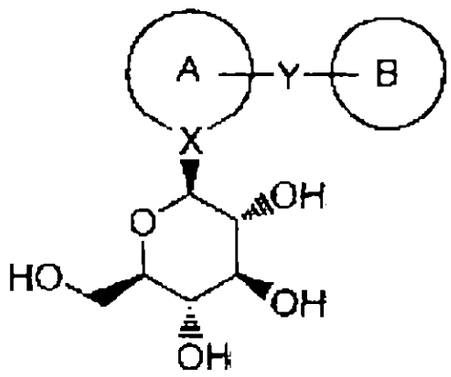
Comprobante de pago No. **06-10.383** Fecha: **07 DE FEBRERO DE 2.006**

cpfm

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ___ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ___ Poderes, si fuere el caso.
- ___ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ___ Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de la solicitud internacional.
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ___ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- X Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- ___ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ___ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ___ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X Arte final 12 x 12
- ___ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ___ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ___ Otros

(11) Figura característica:



(I)

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA _____

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

4
3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06012956 00000000 Folios: 354
Fecha (AMD): 2006-02-09 16:01:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PARA USO DE HUMBERTO RUBIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SOLICITUD PATENTE DE INVENCIÓN: "COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA CONTRA TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DE SODIO"

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 10,383
FECHA : FEBRERO 7 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36561280	07/02/2006	10,064,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012326 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/06

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/011312

(22) International Filing Date: 30 July 2004 (30.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/491,534 1 August 2003 (01.08.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): TANABE SEIYAKU CO., LTD. [JP/JP]; 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5418505 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): NOMURA, Sumihiro. KAWANISHI, Eiji. UETA, Kiichiro.

(74) Agent: TSUKUNI, Hajime; SVAX TS Bldg., 22-12, Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 1050001 (JP).

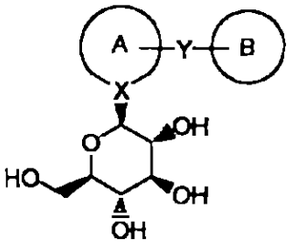
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST SODIUM-DEPENDANT TRANSPORTER



(I)

(57) Abstract: A compound of the formula (I) wherein Ring A and Ring B are: (1) Ring A is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring, (2) Ring A is an optionally substituted benzene ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring or an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or (3) Ring A is an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, and Ring B are independently an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring; X is a carbon atom or a nitrogen atom; Y is -(CH2)n- (n is 1 or 2); a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

WO 2005/012326 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see For as well as, where applicable, item 5 below.
FP2690PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/JP2004/011312	30/07/2004	01/08/2003
Applicant		
TANABE SEIYAKU CO., LTD		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the title,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   NOVEL COMPOUNDS HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST SODIUM-DEPENDANT TRANSPORTER

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2004/011312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHMAD R ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE DETERMINATION OF SOME OXADIAZOLE-2-THIONE AND TRIAZOLE-3-THIONE GALACTOSIDES" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, MARCEL DEKKER, ANN HARBOR, MI, US, vol. 20, no. 9, 2001, pages 1671-1682, XP009039308 ISSN: 1525-7770 compounds 5A-5C,6A-6C	1-6,8, 18,25,26

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 November 2004	25/11/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Klein, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2004/011312

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZAMANI, KHOSROW ET AL: "Synthesis and structure determination of some new N-glycosides of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole-3-thiones" JOURNAL OF THE CHINESE CHEMICAL SOCIETY (TAIPEI, TAIWAN) , 49(6), 1041-1044 CODEN: JCCTAC; ISSN: 0009-4536, 2002, XP009039279 compounds 6(A-C),7(A-C)	1-6,18, 25,26
X	MAATOOQ G T ET AL: "C-p-hydroxybenzoylglycoflavones from citrullus colocynthis" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 44, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 187-190, XP004292916 ISSN: 0031-9422 compound 4	1-5
E	WO 2004/080990 A (IWASAKI FUMIYOSHI ; KOBAYASHI YOSHINORI (JP); KUROSAKI EIJI (JP); SHIR) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document	1-28
Y	GB 2 359 554 A (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL COMPAN) 29 August 2001 (2001-08-29) the whole document	1-28
Y	US 2003/114390 A1 (SHER PHILIP M ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) the whole document	1-28
Y	US 6 562 791 B1 (HANDA SUKHDEV SWAMI ET AL) 13 May 2003 (2003-05-13) the whole document	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2004/011312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080990 A	23-09-2004	WO 2004080990 A1	23-09-2004
GB 2359554 A	29-08-2001	JP 2001288178 A US 2001041674 A1	16-10-2001 15-11-2001
US 2003114390 A1	19-06-2003	NONE	
US 6562791 B1	13-05-2003	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT 30.7.04 受領印
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	FP2690PCT
I	Title of Invention	NOVEL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TANABE SEIYAKU CO., LTD.
II-5	Address	2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418505 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	NOMURA, Sumihiro
III-1-5	Address	
III-1-6	State of nationality	
III-1-7	State of residence	
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KAWANISHI, Eiji
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	UETA, Kiichiro
III-3-5	Address	
III-3-6	State of nationality	
III-3-7	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TSUKUNI, Hajime
IV-1-2	Address	SVAX TS Bldg., 22-12, Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo 1050001 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3502-7213
IV-1-4	Facsimile No.	03-3502-7218
IV-1-5	e-mail	ip-firm.fp@tsukuni.gr.jp
IV-1-6	Agent's registration No.	100078662
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 August 2003 (01.08.2003)
VI-1-2	Number	60/491,534
VI-1-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	194	-
IX-3	Claims	23	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	222	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	patent revenue stamps	
IX-18	other	certificate of payment of international fee	
IX-18	other	certificate of payment of search fee	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hajime Tsuchi	
X-1-1	Name (LAST, First)	TSUKUNI, Hajime	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

15

12

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA CONTRA TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DE SODIO

CAMPO TÉCNICO

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

TÉCNICA ANTERIOR

Aunque la terapia de dieta y terapia de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus, cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, se usa adicionalmente insulina o un agente antidiabético oral. Al presente, se ha utilizado como agente antidiabético a un compuesto biguanida, compuesto sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a insulina y los inhibidores de α-glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen diversos efectos colaterales. Por ejemplo, el compuesto biguanida causa acidosis láctica, el compuesto sulfonilurea causa hipoglucemia significativa, los agentes que mejoran la resistencia a insulina causan edema y deficiencia cardíaca, y los inhibidores de α-glucosidasa causan hinchazón abdominal y diarrea. Bajo tales circunstancias, se ha buscado desarrollar drogas novedosas para tratamiento de diabetes mellitus que no posean ningún efecto colateral.

Recientemente, se ha informado que la hiperglucosemia participa en el ataque y deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de toxicidad de la glucosa. A saber, la hiperglucosemia crónica conduce a disminución de la secreción de insulina y adicionalmente a disminución de la sensibilidad a insulina, y como resultado, aumenta la concentración de glucosa de la sangre de manera tal que la diabetes mellitus autoexacerba [ver, "Diabetologia", vol. 28, pág. 119 (1985); "Diabetes Care", vol. 13, pág. 610 (1990), etc.]. Por consiguiente, para tratar la hiperglucosemia, éste ciclo autoexacerbando mencionado es interrumpido para que sea posible la profilaxis o tratamiento de diabetes mellitus.

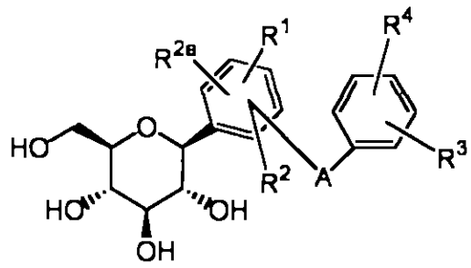
Como uno de los métodos para tratar la hiperglucosemia se considera la excreta de una cantidad excesiva de glucosa directamente en la orina, para que la concentración de glucosa de la sangre se normalice. Por ejemplo, inhibiendo al transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa del riñón por que se promueva la excreción de glucosa en orina para que disminuya el nivel de glucosa de la sangre. En realidad, se ha confirmado que por administración hipodérmica continua de "phlorizin" que posee actividad inhibitoria de SGLT en modelos del animal

diabético, se normaliza la hiperglucosemia y el nivel de glucosa de la sangre puede mantenerse normal durante mucho tiempo de manera tal que se mejoran la secreción de insulina y resistencia a insulina [ver, Journal of Clinical Investigation, vol. 79, pág. 1510 (1987); idem, vol. 80, pág. 1037 (1987); idem, vol. 87, pág. 561 (1991), etc.].

Además, por tratar modelos de animal diabético durante mucho tiempo con agentes inhibitorios de SGLT, se mejoran la respuesta a secreción de insulina y sensibilidad de insulina de los animales sin incurrir en ningún efecto adverso en el riñón o desequilibrio en los niveles de electrólitos en sangre, y como resultado, se previenen el ataque y progreso de nefropatía diabética y neuropatía diabética [ver, "Journal of Medicinal Chemistry", vol. 42, pág. 5311 (1999); "British Journal of Pharmacology", vol. 132, pág. 578 (2001), etc.].

De lo expuesto precedentemente, puede esperarse que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y resistencia a insulina al disminuir el nivel de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos y adicionalmente puedan prevenir el ataque y progreso de diabetes mellitus y complicaciones del diabético.

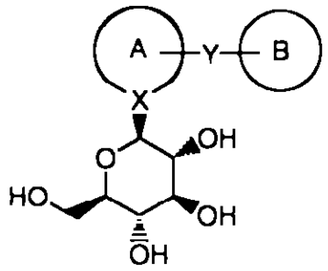
La patente WO 01/27128 describe un compuesto aril C-glicósido que posee la estructura siguiente.



Este compuesto se describe por ser útil en la profiláctica o tratamiento de diabetes mellitus, etc., como inhibidor de SGLT.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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



(I)

en donde el Anillo A y el Anillo B es uno de los siguientes: (1) el Anillo A es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar 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 heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente

sustituido, o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido en donde Y está enlazado al anillo heterocíclico del anillo heterobicíclico fusionado, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, en donde la fracción azúcar (X)-azúcar y la fracción -Y-(Anillo B) están ambos sobre el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobicíclico fusionado, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

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

Y es $-(CH_2)_n-$ (en donde n 1 ó 2).

El compuesto de la fórmula I exhibe una actividad inhibitoria contra transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el intestino y el riñón de las especies de mamífero, y es útil en el tratamiento de diabetes mellitus o complicaciones del diabético tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, y retardo de curación de herida.

MEJOR MODALIDAD PARA REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

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

Las definiciones para cada término utilizado en la descripción de la presente invención se enumeran a

continuación.

El "átomo halógeno" o "halo" significa cloro, bromo, flúor y iodo, y son preferibles cloro y flúor.

El "grupo alquilo" significa un hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que posee 1 a 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que poseen 1 a 6 átomos de carbono son preferibles, y son más preferibles los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que poseen 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Adicionalmente, grupo alquilo puede opcionalmente e independientemente ser sustituido por 1 a 4 sustituyentes tales como los enumerados a continuación, si es necesario.

El "grupo alquileno" o el "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado bivalente de cadena lineal o ramificada que posee 1 a 12 átomos de carbono. Los grupos alquileno de cadena lineal o ramificada que poseen 1 a 6 átomos de carbono son preferibles, y los grupos alquileno de cadena lineal o ramificada que poseen 1 a 4 átomos de

carbono son más preferibles. Los ejemplos de los mismos son grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. Si es necesario, grupo alquileno puede ser opcionalmente sustituido de la misma manera como el "grupo alquilo" indicado precedentemente.

En donde los grupos alquileno como los definidos precedentemente se acoplan a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo en anillo de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono al cual están acoplados, y pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos precedentemente.

El "grupo alquenilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que posee 2 a 12 átomos de carbono y posee por lo menos un enlace doble. El grupo alquenilo preferible es un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Los ejemplos de los mismos son grupo vinilo, grupo 2-propenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 2-heptenilo, grupo 3-heptenilo, grupo 4-heptenilo, grupo 3-octenilo, grupo 3-nonenilo, grupo 4-decenilo, grupo 3-undecenilo, grupo 4-dodecenilo, grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo

alquenilo puede opcionalmente e independientemente ser sustituido por 1 a 4 sustituyentes tales como los mencionados precedentemente, si es necesario.

El "grupo alquenileno" significa un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada que posee 2 a 12 átomos de carbono y posee por lo menos un enlace doble. El grupo alquenileno de cadena lineal o cadena ramificada que posee 2 a 6 átomos de carbono es preferible, y el grupo alquenileno de cadena lineal o cadena ramificada que posee 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Los ejemplos de los mismos son grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo alquenileno puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como los mencionados precedentemente, si es necesario.

En donde los grupos alquenileno como los indicados precedentemente se acoplan a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbocilo en anillo de de cinco, seis, o siete miembros (por ejemplo, un anillo de benceno fusionado) junto con los átomos de carbono a cual está enlazado, y pueden opcionalmente ser sustituidos por uno o más sustituyentes como los definidos precedentemente.

El "grupo alquinilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que posee por lo menos un enlace triple. El grupo alquinilo preferible

es un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Los ejemplos de los mismos son grupo 2-propinilo, grupo 3-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 2-heptinilo, grupo 3-heptinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede opcionalmente e independientemente ser sustituido por 1 a 4 sustituyentes como los indicados precedentemente, si es necesario.

El "grupo cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente que posee 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo monocíclico saturado que posee 3 a 7 átomos de carbono es más preferible. Los ejemplos de los mismos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo de alquilo bicíclico como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede ser opcionalmente condensado con un

anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo no saturado (dicho anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo no saturado pueden contener átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO ó SO_2 opcionalmente dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo no saturado pueden ser opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente.

El "grupo cicloalquilideno" significa un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado bivalente que posee 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo monocíclico saturado que posee 3 a 6 átomos de carbono es preferible. Los ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico como el grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilidina, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente, si es necesario. Además, grupo cicloalquilideno puede ser opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo no saturado (dicho anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo no saturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO ó

SO_2 dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo no saturado pueden ser opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente.

El "grupo cicloalquenilo" significa un anillo hidrocarburo no saturado monovalente monocíclico o bicíclico que posee 4 a 12 átomos de carbono y posee por lo menos un enlace doble. El grupo cicloalquenilo preferible es un grupo de hidrocarburo no saturado monocíclico que posee 4 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son el grupo alquenilo monocíclico tal como el grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente, si es necesario. Además, grupo cicloalquenilo puede ser opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo no saturado (dicho anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo no saturado pueden contener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO ó SO_2 opcionalmente dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo no saturado pueden ser opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4

sustituyentes como los indicados precedentemente.

El "grupo cicloalquinilo" significa un anillo de hidrocarburo no saturado monocíclico o bicíclico que posee 6 a 12 átomos de carbono, y que posee por lo menos un enlace triple. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo hidrocarburo no saturado monocíclico que posee 6 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son el grupo alquinilo monocíclico tal como grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden ser opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente, si es necesario. Además, grupo cicloalquinilo puede ser opcionalmente e independientemente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo no saturado (dicho anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo no saturado pueden contener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO ó SO_2 opcionalmente dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo no saturado pueden ser opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente.

El "grupo arilo" significa un grupo de hidrcarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que posee 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son grupo fenilo, grupo naftilo (incluyendo grupo 1-naftilo y

grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como los indicados precedentemente, si es necesario. Además, grupo arilo puede ser opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo no saturado (dicho anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo no saturado pueden contener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO ó SO_2 opcionalmente dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo no saturado pueden ser opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente.

El "anillo heterocíclico monocíclico sin saturar" significa un anillo hidrocarburo sin saturar que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un anillo hidrocarburo saturado o no saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los 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 los mismos,

pueden usarse preferentemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol, y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico sin saturar" puede opcionalmente ser independientemente sustituido por 1-4 sustituyentes tales como los indicados precedentemente, si es necesario.

El "anillo heterobicíclico fusionado sin saturar" significa un anillo hidrocarburo comprendido por un anillo hidrocarburo saturado o sin saturar condensado con el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar mencionado precedentemente en donde dicho anillo hidrocarburo saturado y dicho anillo hidrocarburo no saturado pueden contener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO_2 opcionalmente dentro del anillo, si es necesario.

El "anillo heterobicíclico fusionado sin saturar" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahidrobenzotiofeno, benzofuran, isoquinoline, tienotiopeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Adicionalmente, "anillo heterocíclico" también incluye los posibles N- o S-óxidos de los mismos.

El "heterociclilo" significa un grupo monovalente del anillo heterocíclico monocíclico sin saturar indicado precedentemente o anillo heterobicíclico fusionado sin

saturar y un grupo monovalente de la versión saturada del anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o heterobicíclico fusionado sin saturar indicados precedentemente. Si es necesario, los heterociclilos pueden opcionalmente e independientemente ser sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como los indicados precedentemente.

El "grupo alcanoilo" significa un grupo formilo y aquellos formados ligando un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

El "grupo alcoxilo" significa los formados ligando un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

El sustituyente para cada grupo como el anterior incluye, por ejemplo, un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo

cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilocarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxicarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo

cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilosulfonilo, y un grupo heterociclilosulfonilo. Cada grupo indicado precedentemente puede ser opcionalmente sustituido por éstos sustituyentes.

Además, los términos tales como grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxilo, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo halofenilo, o un grupo haloheterociclilo significa un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (más adelante, denominado grupo alquilo, etc.) siendo sustituido por uno o más átomos halógenos, respectivamente. Son preferibles grupos alquilo, etc. los cuales son sustituidos por 1 a 7 átomos halógenos, y más preferibles son grupos alquilo, etc. siendo sustituidos por 1 a 5 átomos halógenos. De manera semejante, los términos tales como grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo, un grupo hidroxialcoxilo inferior y un grupo hidroxyfenilo significa un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por uno o más grupos hidroxilo. Son preferibles un grupo alquilo, etc., siendo sustituidos por 1 a 4 grupos

hidroxilo, y más preferibles son un grupo alquilo, etc., siendo sustituidos por 1 a 2 grupos hidroxilo. Adicionalmente, los términos tales como grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alquilo inferior alcoxilo inferior, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alcoxilo inferior alcoxilo, un grupo alcoxialcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior alcoxilo inferior, un grupo alcoxifenilo, y un grupo alcoxifenilo inferior significa un grupo alquilo, etc., siendo sustituido por uno o más grupos alcoxilo. Son preferibles un grupo alquilo, etc., siendo sustituido por 1 a 4 grupos alcoxilo, y más preferibles son un grupo alquilo, etc., siendo sustituidos por 1 a 2 grupos alcoxilo.

Los términos "arilalquilo" y "arilalcoxilo" utilizados solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo y alcoxilo como los descriptos precedentemente los cuales poseen un sustituyente arilo.

El término "inferior" usado en las definiciones para las fórmulas en la presente descripción significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que posee 1 a 6 átomos de carbono, a menos que sea definido de otra manera. Más preferentemente, significa cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que posee 1 a 4 átomos de carbono.

La "prodroga" significa un éster o carbonato que se

realiza haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula I con un agente de acilación sustituido por un alquilo, un alcoxilo o un arilo por un método convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Adicionalmente, la prodroga también incluye un éster o amida que se forman de manera semejante haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula I con un α-aminoácido o un ß-aminoácido, etc. usando un agente de condensación por medio de un método convencional.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la 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 dehidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido ácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene cualquiera de los sustituyentes. Por consiguiente, compuesto de la fórmula I puede existir la forma de enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace doble, el presente compuesto puede existir en la forma de isómero geométrico (compuesto cis-, compuesto trans-), y cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace no saturado como carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en la forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye uno de estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de comienzo en la forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede ser utilizado en los procedimientos para preparar el presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en la forma de un diastereómero o enantiómero, los mis,os pueden ser separados por un método convencional tal como cromatografía o cristalización fraccionada.

Además, el presente compuesto (I) incluye una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfismo de los mismos.

El anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido de la presente invención es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo

cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclilothio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterociclilsulfonilo

(cada sustituyente puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido por estos sustituyentes).

El anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido de la presente invención es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un

grupo heterociclíloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo mono- o dialcanoilamino, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un un grupo heterociclilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede

ser opcionalmente sustituido adicionalmente por éstos sustituyentes.

El anillo de benceno opcionalmente sustituido de la presente invención es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo,

un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclilothio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino grupo, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo alquileno, un grupo alquilenoxilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquenileno en donde cada

sustituyente puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido por éstos sustituyentes. Además, el anillo de benceno opcionalmente sustituido incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquileno para formar un carbocilo en anillo junto con los átomos de carbono a los cuales se acoplan, y además incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquenileno para formar un carbociclo en anillo tal como un anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono a los cuales están acoplados.

El anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es preferentemente un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o

dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo.

El anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es preferentemente un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquioxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo.

El anillo de benceno opcionalmente sustituido es

preferentemente un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, 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 alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, un grupo alquilenoxilo, un grupo alquilendioxilo, y un grupo alquenileno.

En otra modalidad de realización preferible, el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno,

un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquiltio,

alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono-

o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno;

en donde cada uno de los sustituyentes indicados precedentemente en el anillo heterobicíclico monocíclico

sin saturar, el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar y el anillo de benceno pueden ser adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenoxilo, un grupo alquilendioxilo, y un grupo oxo.

Como una modalidad de realización preferible, se menciona un compuesto en el cual el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, 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 fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico

fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, 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 fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno;

en donde cada uno de los sustituyentes indicados precedentemente en el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, anillo heterobicíclico fusionado monocíclico sin saturar y el anillo de benceno pueden ser sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes, independientemente

seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquielnoxilo, y un grupo alcoxicarbonilo.

Como otras modalidades de realización preferibles, se menciona

(1) un compuesto en el cual el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y

El Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, o un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno;

(2) un compuesto en el cual el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo

alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno, y

El Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo

fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo; y

(3) un compuesto en el cual el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y

El Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un

grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo;

en donde cada uno de los sustituyentes indicados precedentemente del Anillo A y el Anillo B pueden ser opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, y un grupo alcoxicarbonilo.

Como las modalidades de realización más preferibles, se menciona un compuesto en el cual el Anillo A y el Anillo B son

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un

átomo 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 ser opcionalmente sustituido por un átomo halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxilo inferior; un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo mono- o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclico que puede ser

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior;

(2) el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo, o un grupo alquenileno inferior, y el Anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un átomo halógeno; un grupo ciano; 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

opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; (b) un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o

(3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo

haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior; y un grupo heterocicliclo que puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un átomo 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 por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo

ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un mono - o un grupo dialquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino 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, un grupo mono- o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior.

En otra modalidad de realización preferible, se menciona un compuesto de la fórmula I, en donde Y es $-CH_2-$ y está enlazado en la posición 3- del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1-, el Anillo A es un anillo de benceno que es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y el Anillo B es un anillo

heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo haloalcoxifenilo inferior, un grupo alquilendioxifenilo inferior, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo mono- o di-alquilaminofenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, y un grupo mono- o di-alquilaminoheterociclilo inferior.

Aún en otra modalidad de realización preferible, se menciona un compuesto de la fórmula I en donde Y es $-CH_2-$ y está enlazado en la posición 3- del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1-, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede ser

sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, y un grupo alquilheterociclilo inferior.

Adicionalmente, como otra modalidad de realización preferible, se menciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-CH_2-$ y está enlazado en la posición 3- del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1-, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionados sin saturar, cada uno de los cuales puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, que un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo halofenilalquilo

inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo haloalcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo inferior, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Como un compuesto más preferible, se menciona un compuesto en el cual X es un átomo de carbono e Y es $-CH_2-$.

Adicionalmente, como otro compuesto preferible, se menciona un compuesto en el cual el Anillo A y el Anillo B son

(1) el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxilo, un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente

seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior;y un grupo oxo,

(2) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxilo, y un grupo oxo, y

el Anillo B es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste

de un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; y un grupo alquileno inferior,

(3) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxilo, y un grupo oxo,

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente

sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; y un grupo oxo;

(4) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxilo, y un grupo oxo,

el anillo B es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes,

independientemente seleccionados del grupo que consiste de átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior ó un grupo haloalcoxilo inferior; y un grupo alquileno inferior, o

(5) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxilo, y un grupo oxo,

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin

saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo alcoxilo inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior ó un grupo haloalcoxilo inferior; y un grupo oxo.

El preferido es un compuesto en donde Y está enlazado en la posición 3- del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1-, el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo

heterobiciclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior; y un grupo oxo.

El preferido es un compuesto en donde Y está enlazado en la posición 3- del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1-, el Anillo A es un anillo heterocíclico moncíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo

alcoxilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior; y un grupo alquileno inferior.

El anillo heterocíclico moncíclico sin saturar preferible incluye un anillo heterocíclico sin saturar de 5 ó 6 miembros que posee 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, los preferidos son furano, tiofeno, oxaxole, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina, y tetrazol. El anillo heterobicíclico fusionado sin saturar preferible incluye un anillo heterocíclico fusionado sin saturar de 9- ó 10- miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, los preferidos son indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno, y dihidroisoquinolina.

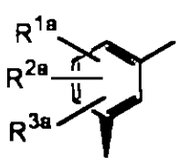
Los compuestos más preferidos incluyen un compuesto en donde el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno,

un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, furano, benzofuran, benzotiofeno, y benzotiazol, en donde el anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente: un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo, un grupo tiazolilo.

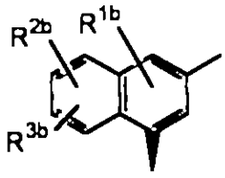
Otros compuestos preferibles incluyen un compuesto en donde Y es $-CH_2-$, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, dihidroisoquinolina, dihidroisoxazol, triazol, pirazol, dihidropiridina, dihidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, y isoindolina, en donde el anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente: un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede ser

opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente: un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo haloalcoxilo inferior.

Adicionalmente, un compuesto preferible de la fórmula I incluye un compuesto en donde el Anillo A es

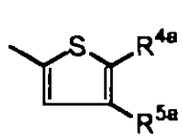


ó

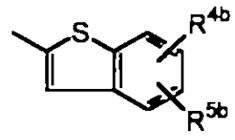


en donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo fenilsulfonilo, y

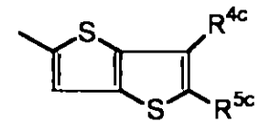
el Anillo B es



,



ó



en donde R^{4a} y R^{5a} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxilo; un grupo hidroxialcoxilo; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxilo; un grupo feniloxilo; un grupo fenilalcoxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, o un grupo mono- o dialquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo

halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo o un grupo haloalcoxilo, o R^{4a} y R^{5a} se enlazan entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileno; y

R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxilo; un grupo hidroxialcoxilo; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxilo; un grupo feniloxilo; un grupo fenilalcoxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o di-alquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo

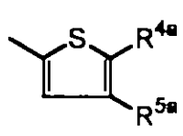
halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo o un grupo haloalcoxilo.

Es más preferible un compuesto en donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo fenilo;

R^{4a} y R^{5a} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, ó R^{4a} y R^{5a} se enlazan entre sí en los terminales para formar un grupo alquileno inferior; y

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

Adicionalmente es preferible un compuesto en el cual el Anillo B es

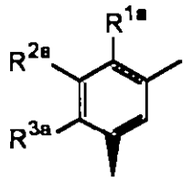


en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido y un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y

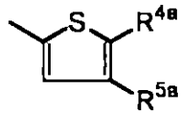
R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o

R^{4a} y R^{5a} se enlazan entre sí en los terminales para formar un grupo alquileno inferior.

Adicionalmente es más preferible un compuesto en el cual el Anillo A es



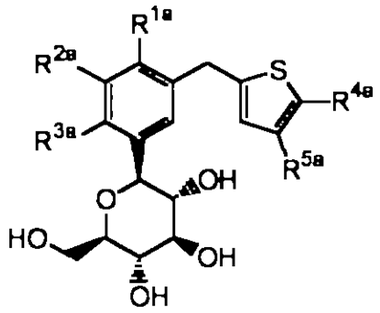
en donde R^{1a} es un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es.



en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste

de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, y un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, e Y es $-CH_2-$.

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



(IA)

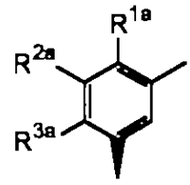
en donde R^A es un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxilo inferior; R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo

haloalcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; y R^C es átomo de hidrógeno; ó R^B y R^C se enlazan entre sí y son un anillo de benceno fusionado que puede ser sustituido por un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior.

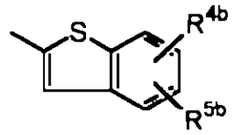
Entre los mismos, un compuesto en el cual R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior es preferible.

Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5- ó 6- miembros que posee 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre independientemente, o un grupo heterociclilo de 9- ó 10- miembros que posee 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Específicamente, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, y es preferible un grupo tetrazolilo.

En otra modalidad de realización de la presente invención, es preferible un compuesto en el cual el Anillo A es

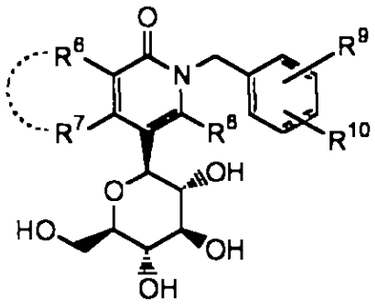


en donde R^{1a} es un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es



en donde R^{4b} y R^{5b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior.

Otra modalidad de realización preferida incluye un compuesto representado por la fórmula siguiente IB:

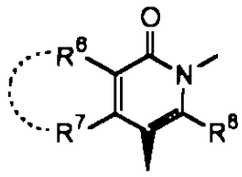


(IB)

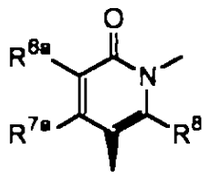
en donde R^8, R^9 y R^{10} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo

hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y

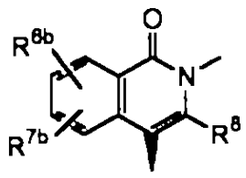
un grupo representado por:



es



ó,

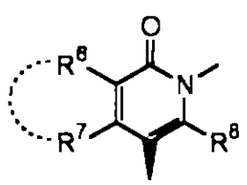


en donde R^{6a} y R^{7a} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo

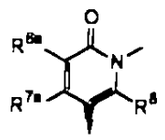
alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo y R^{6b} y R^{7b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo alcoxilo.

Entre los compuestos representados por la fórmula IB, el más preferible es un compuesto en donde R^8, R^9 y R^{10} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alquilo inferior alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalcoxilo, que un grupo haloalcoxilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, y

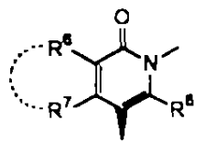
un grupo representado por:



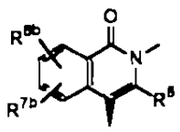
es



en donde R^{6a}, R^{7a} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alquilo inferior alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo cicloalcoxilo, un grupo haloalcoxilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, o un grupo representó por:

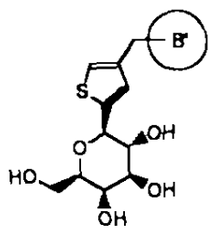


es



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

Otra modalidad de realización preferible incluye un compuesto representado por la fórmula siguiente IC:



(IC)

En donde el Anillo B' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos preferibles de Anillo B' incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, teniendo ambos sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste de un átomo halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno; un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno; un grupo alcanoilo inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo alcoxicarbonilo inferior; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o dialquilcarbamoilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por sustituyente(s) seleccionados de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior sustituido por un átomo halógeno opcionalmente, un grupo alcanoilo inferior, un grupo mono- o dialquilamino inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un

grupo mono- o dialquilcarbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por sustituyente(s) seleccionados de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior sustituido por un átomo halógeno opcionalmente, un grupo alcanoilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o dialquilcarbamoilo inferior; un grupo alquileno; y un grupo oxo.

Los ejemplos más preferidos del Anillo B' incluyen un anillo de benceno que puede ser sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de átomo halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno; un grupo mono- o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno.

El compuesto preferido de la presente invención puede ser seleccionado del grupo siguiente:

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-

ilmetil)benceno;

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

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno;

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

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

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

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

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

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil]benceno;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y la prodroga de los mismos.

El compuesto (I) de de la presente invencións exhibe una actividad inhibitoria excelente contra el

transportador de glucosa dependiente de sodio, y un excelente efecto de disminución de glucosa en la sangre. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.) o las complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, o es útil en el tratamiento de hiperglucosemia postprandial.

El compuesto (I) de la presente invención o un sal farmacéuticamente aceptable puede ser administrado tanto oralmente como parenteralmente, y puede usarse en la forma de una preparación farmacéutica conveniente. La preparación farmacéutica conveniente para la administración oral incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión, o preparaciones de emulsión, etc. la preparación farmacéutica conveniente para administración parenteral incluye, por ejemplo, supositorios; preparaciones de inyección y preparaciones de goteo intravenosas que usan agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución de glucosa acuosa; o preparaciones de inhalante.

La dosificación del presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar según

la vía de administración, edad, peso de cuerpo, peso de paciente, o tipos y severidad de una enfermedad a ser tratada, y normalmente está dentro del rango de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, preferentemente dentro del rango de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg/día.

El compuesto de la fórmula I puede ser usado, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos y/o uno o más agentes para tratamiento de otras enfermedades. Pueden administrarse el presente compuesto y otros agentes en la misma presentación de medicamento, o en una forma de dosis oral por separado o preparación para inyección.

Por ejemplo, los otros agentes antidiabéticos incluyen agentes antidiabéticos o antihiperglucémicos que incluyen insulina, secretagogos de insulina, o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que poseen un mecanismo de acción diferente de inhibición de SGLT, y 1, 2, 3 ó 4 de estos otros agentes antidiabéticos que pueden usarse preferentemente. Los ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas de PPARγ (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas de PPARα/γ duales, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuesto mitiglinida, y/o compuesto nateglinida, e insulina, glucagon-como el péptido-1 (GLP-1),

inhibidores de PTP1B, inhibidores de glicogen fosforilasa, moduladores de RXR, y/o inhibidores de glucosa 6-fosfatasa.

Los agentes para tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antiplaquetas, agentes anti-ateroescleróticos y/o un agente hipolipidémico.

Los inhibidores de SGLT de fórmula I pueden utilizarse en combinación con agentes para tratamiento de complicaciones diabéticas, si es necesario. Por ejemplo, estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

La dosificación de estos agentes puede variar según edad, peso de cuerpo, y condición de paciente, y vía de administración, formas de dosis, etc.

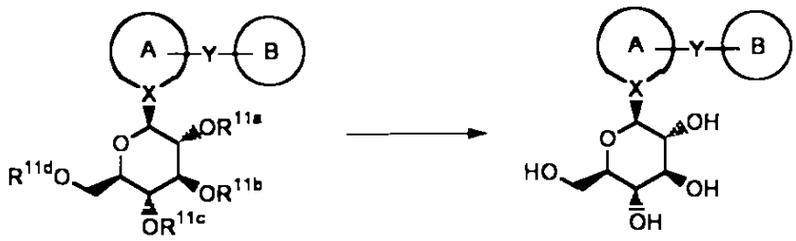
Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente a las especies de mamífero que incluyen los seres humanos, monos, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosis de tableta, cápsula, gránulo o polvo, o administración parenteral en la forma de preparación para inyección, o intranasalmente, o la forma de parche transdérmico.

El presente compuesto de la fórmula I puede ser preparado por medio de los procedimientos siguientes.

Procedimiento 1

El compuesto de la fórmula I puede preparase por un

método como el ilustrado en el esquema siguiente:



(II) (I)

en donde R^{11a} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo, y R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} cada uno es independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El compuesto de la fórmula I puede ser preparado por desprotección del compuesto de la fórmula II.

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

La reacción de desprotección se realiza según los tipos de grupo protector a ser elimiado, por ejemplo, para los procedimientos convencionales tales como reducción, hidrólisis, tratamiento con ácido, tratamiento de fluoruro, etc.

Por ejemplo, cuando un grupo bencilo será eliminado, la desprotección puede ser realizada por (1) reducción catalizadora usando un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono, hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno en un solvente conveniente (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo); (2) el tratamiento con un agente de desalquilación tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de boro • complejo dimetilsulfuro, iodotrimetilsilano en un solvente conveniente (por ejemplo, diclorometano); o (3) tratamiento con un alquiltiol inferior tal como etantiol en presencia de un ácido Lewis (por ejemplo, trifluoruro de boro • complejo dietil éter) en un solvente conveniente (por ejemplo, diclorometano).

Cuando un grupo protector es eliminado por hidrólisis, la hidrólisis puede ser realizada tratándo el compuesto de fórmula II con una base (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, etc.).

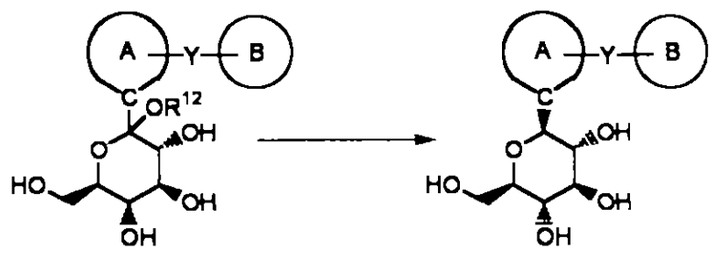
El tratamiento con ácido puede ser realizado tratando el compuesto de fórmula II con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoracético, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, metanol, etanol, etc.).

En el caso de tratamiento de fluoruro, se puede realizar por tratamiento de un compuesto de fórmula II con un fluoruro (por ejemplo, fluoruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, ácido acético, un alcohol inferior (metanol, etanol, etc.), acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc.).

La reacción de desprotección puede ser realizada preferentemente bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 50°C, más preferentemente a una temperatura desde 0°C a la temperatura ambiente.

Procedimiento 2

El compuesto de la fórmula I en donde X es un átomo de carbono puede ser preparado por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



(III) (I-a)

en donde R^{12} es un grupo alquilo inferior, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El compuesto de la fórmula I-a puede ser preparado por reducción del compuesto de la fórmula III.

La reducción puede ser realizada por tratamiento con un reactivo de silano, en presencia de un ácido, en un solvente conveniente o en ausencia de un solvente.

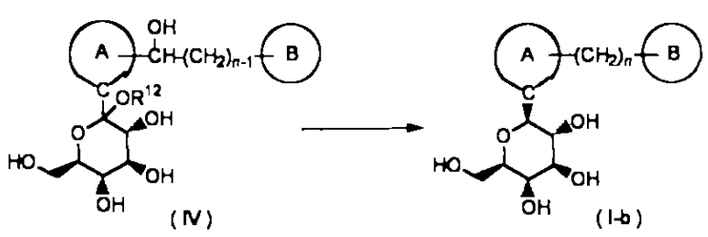
Como ácido, por ejemplo, puede usarse preferentemente un ácido Lewis tal como trifluoruro de boro • complejo dietil éter, tetracloruro de titanio, etc., y un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoracético, ácido metansulfónico, etc.

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

Como solvente, puede usarse preferentemente cualquier tipo de solvente con tal que no afecte la reacción, y por ejemplo, puede usarse acetonitrilo, diclorometano, o preferentemente una mezcla de acetonitrilo/diclorometano.

Procedimiento 3

El compuesto de la fórmula I en donde X es un átomo de carbono puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

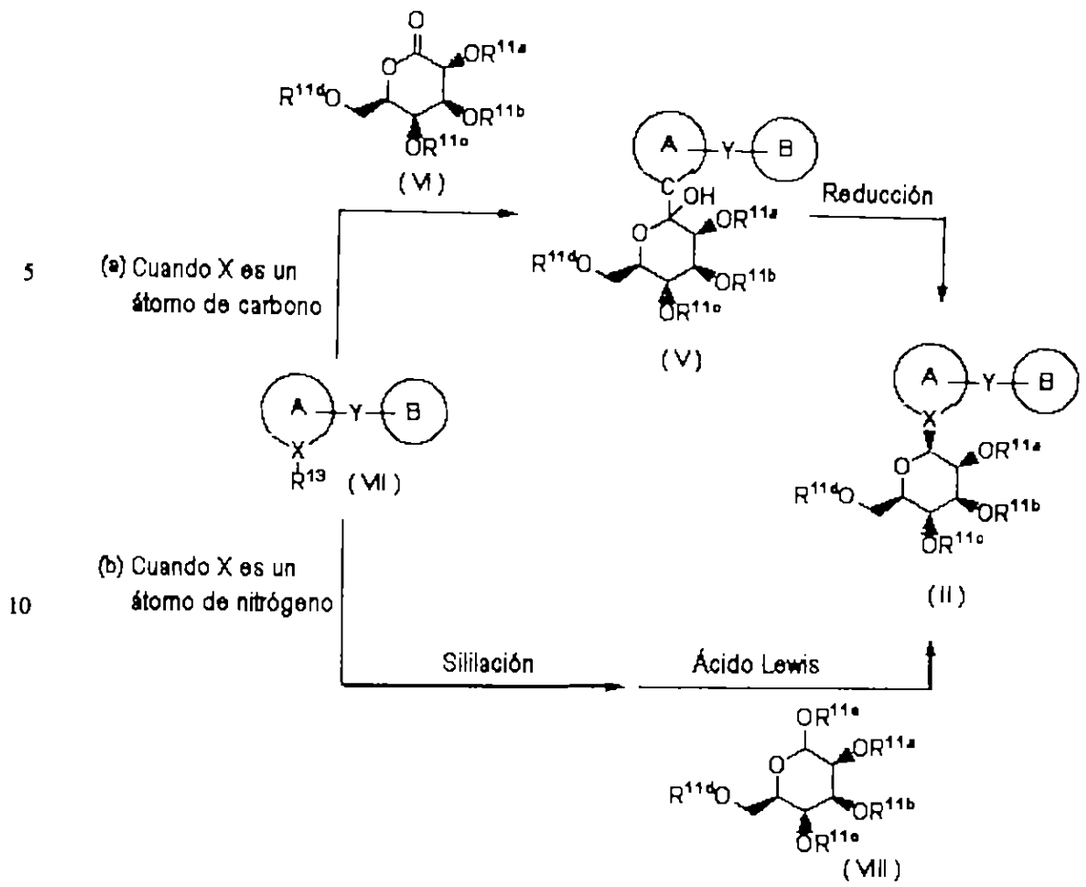
A saber, el compuesto de la fórmula I-b puede ser preparado por reducción del compuesto de la fórmula IV.

La reducción puede ser realizada de manera similar al Procedimiento 2. En otras palabras, puede ser realizada por tratamiento con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.), en presencia de ácido Lewis (por ejemplo, trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc.), en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.).

El compuesto de la presente invención así obtenido puede ser aislado y puede ser purificado por un método convencional conocido en la química de síntesis orgánica tal como recristalización, cromatografía en columna, etc.

El compuesto de comienzo representado por las fórmulas (II), (III) ó (IV) puede ser preparado por cualquiera de las etapas siguientes (a) - (j).

Etapas (a) y (b):



En el esquema anterior, R^{13} es (1) un átomo de bromo o un átomo de iodo cuando X es un átomo de carbono; o (2) un átomo de hidrógeno cuando X es un átomo de nitrógeno, R^{11a} es un grupo protector para grupo hidroxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa (a):

Entre los compuestos de la fórmula II, el compuesto en donde X es un átomo de carbono puede ser preparado acoplando el compuesto de la fórmula VII con el compuesto de la fórmula VI para producir el compuesto de fórmula V, seguido por reducción del compuesto de la fórmula V.

La reacción de acoplamiento puede ser realizada por

litiación del compuesto de fórmula VII, seguido de hacer reaccionar el resultante con el compuesto de la fórmula VI.

En particular, el compuesto de la fórmula VII puede ser tratado con un alquillitio, seguido por hacer reaccionar el resultante con el compuesto de la fórmula VI. Como el alquillitio, se usa preferentemente metil litio, n-butil litio, t-butil litio, etc. El solvente puede ser cualquier solvente que no perturbe la reacción, y se usan preferentemente éteres tales como tetrahidrofurano, dietil éter, etc. Esta reacción puede ser realizada bajo enfriamiento (por ejemplo, a unos -78°C) hasta la temperatura ambiente.

La reducción puede ser realizada de manera similar al Procedimiento 2. A saber, puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula V con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en la presencia de un ácido Lewis (por ejemplo, trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.).

Etapa (b)

Entre los compuestos de la fórmula II, el compuesto en donde X es un átomo de nitrógeno puede ser preparado por sililación del compuesto de la fórmula VII en un solvente, seguido por hacer reaccionar el resultante con el compuesto de la fórmula VIII (por ejemplo, un α- ó ß-

D- pentaacetato de glucosa, etc.) en la presencia de un ácido Lewis.

La reacción de sililación puede ser realizada tratando el compuesto de fórmula VII con un agente de sililación en un solvente. Por ejemplo, el agente de sililación incluye N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, etc.,

Por ejemplo, el solvente puede ser hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc., acetonitrilo, etc.

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura desde 0°C hasta 60°C, preferentemente a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60°C.

La reacción con el compuesto de la fórmula VIII puede ser realizada en un solvente en la presencia de un ácido Lewis.

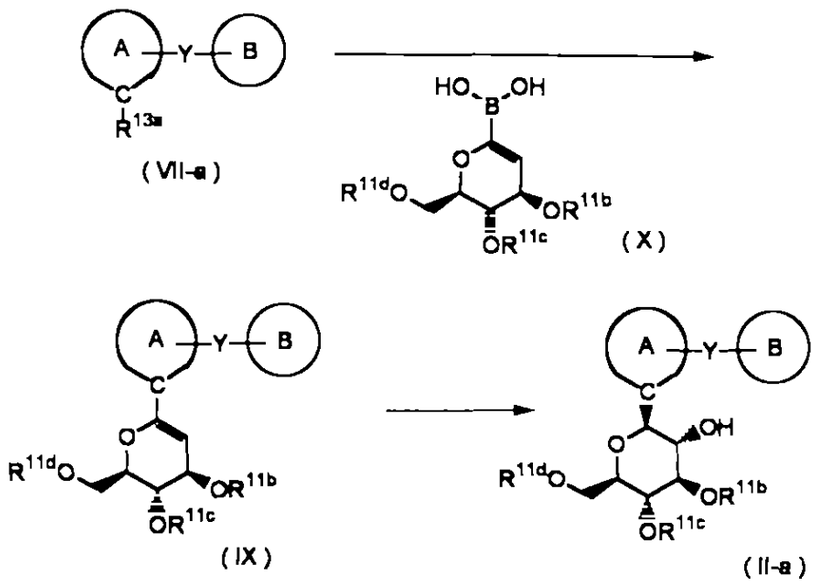
Por ejemplo, el ácido Lewis incluye trimetilsilil trifluorometansulfonato, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, trifluoruro de boro • complejo dietil éter.

Por ejemplo, el solvente puede ser un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., acetonitrilo, etc.

Esta reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura desde 0°C hasta 100°C, preferentemente a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60°C.

Etapa (c):

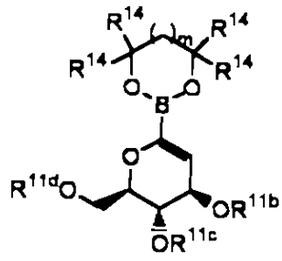
Entre los compuestos de la fórmula II, el compuesto en donde X es un átomo de carbono y R^{11a} es un átomo de hidrógeno puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde R^{13a} es un átomo de bromo o un átomo de iodo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

A saber, los compuestos de la fórmula II-a puede ser preparados acoplando el compuesto de la fórmula VII-a con el compuesto fórmula X o un éster del mismo para dar el compuesto de la fórmula IX, seguido por hidratación del compuesto de la fórmula IX.

El éster del compuesto de la fórmula X incluye, por ejemplo, un alquil éster inferior del mismo, y un compuesto representado por la fórmula XI:.



(XI)

en donde R^{14} es un grupo alquilo inferior, m es 0 o 1, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

La reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula VII-a con el compuesto de la fórmula X o un éster del mismo puede realizarse en presencia de una base y un catalizador de paladio en un solvente conveniente.

La base incluye una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), un carbonato hidrógeno de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, etc.), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), fluoruro de potasio, fosfato de potasio, etc., y una base orgánica tal como una tri-alquilamina inferior (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.), un amina terciario cíclica (por ejemplo, 1,4-

diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno, etc.).

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

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

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura desde 50°C hasta un punto de ebullición de la mezcla de reacción, y más preferentemente a una temperatura desde 50°C hasta 100°C.

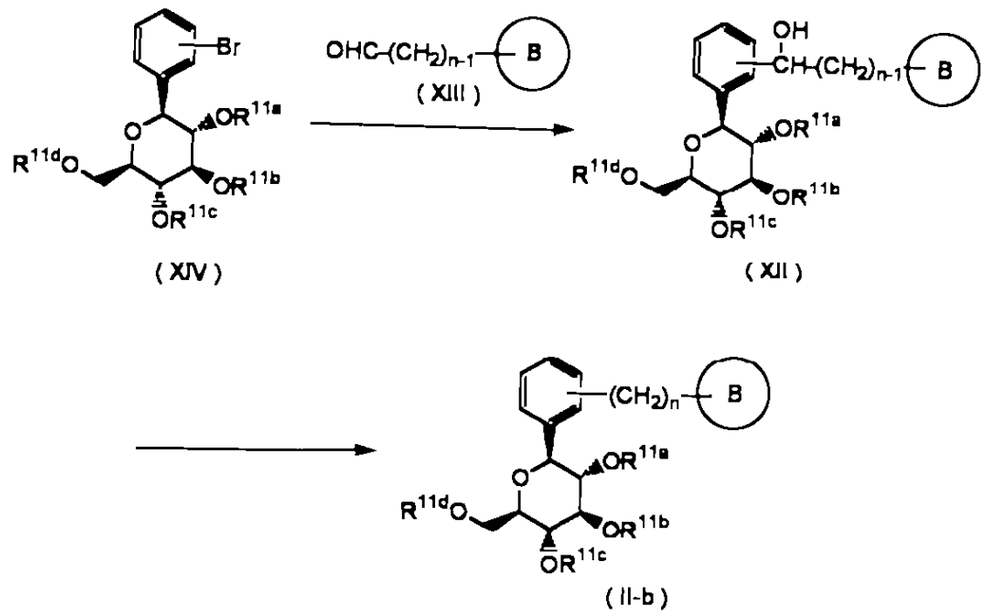
La reacción de hidratación del compuesto de la fórmula IX puede ser realizada, por ejemplo, por hidroboración, más específicamente, por reacción con diborano, borano • complejo tetrahidrofurano, o 9-borabiciclononano, etc. en un solvente conveniente, seguido por tratamiento con una solución de agua oxigenada en presencia de una base (por ejemplo, un

hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, etc.), o tratamiento con reactivo de oxidación tal como perborato de sodio, y oxodiperoximolibdeno (piridina) (triamida hexametilfosfórica) en un solvente conveniente.

El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe la reacción, por ejemplo, los éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., los carburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc., agua, y si se desea, una mezcla de dos o más de estos solventes. Esta reacción se realiza a una temperatura en un amplio rango como tal bajo enfriamiento o con calentamiento, y preferentemente se realiza a una temperatura desde -10°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Etapa (d):

Entre el compuesto de la fórmula II, puede ser preparado un compuesto en donde el Anillo A es un anillo de benceno en un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

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

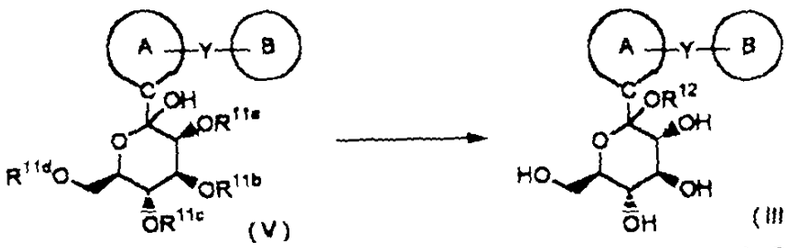
La reacción de acoplamiento puede ser realizada de manera similar a la Etapa (a). A saber, puede llevarse a cabo por litiación del compuesto de fórmula XIV con un alquil litio (por ejemplo, n-butil litio, terc-butil litio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), seguido de hacer reaccionar el resultante con el compuesto (XIII).

La reacción de reducción puede ser realizada por (1) el tratamiento con un reactivo de silano (por ejemplo,

trialquil silano tal como trietil silano, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), desde -30°C hasta 60°C, en la presencia de un ácido Lewis tal como el trifluoruro de boro • complejo dietil éter ó ácido trifluoracético, (2) tratamiento con un iodotrimetilsilano, o (3) tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, hidruros de boro tal como hidruro de boro sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, etc., hidruros de aluminio tal como el hidruro de aluminio litio, etc.) en la presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido fuerte tal como ácido trifluoracético, etc., y un ácido Lewis tal como cloruro de aluminio, etc.).

Etapa (e):

El compuesto de la fórmula III puede ser preparado por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

A saber, el compuesto de la fórmula III puede ser preparado por desprotección del compuesto de la fórmula V que es un compuesto intermedio sintético de la Etapa (a), seguido por tratamiento del compuesto resultante con un

ácido en un solvente de alcohol.

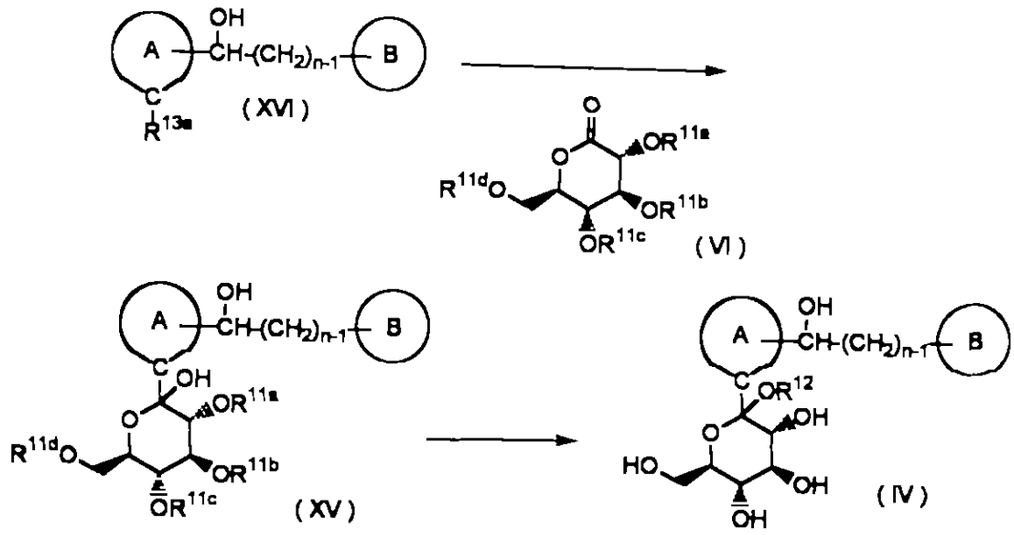
La reacción de desprotección puede ser realizada de manera similar al Procedimmiento 1. A saber, puede ser realizada sometiento el compuesto V a un tratamiento con ácido, reducción, o un tratamiento de fluoruro, etc.,

Siguiendo la reacción de desprotección, el compuesto resultante es tratado con un ácido en un alcohol conveniente. Por ejemplo, el ácido incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc., un ácido orgánico tal como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoracético, etc. El alcohol incluye un alcohol de alquilo convencional que no perturbe la reacción, por ejemplo, metanol, etanol, n-propilalcohol, i-propilalcohol, n-butanol, etc.

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

Etapa (f):

El compuesto de la fórmula IV puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

En primer término, el compuesto de la fórmula XVI es acoplado con el compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula XV. Luego, los grupos protectores son eliminados del compuesto de fórmula XV, el resultante es tratado con un ácido en un alcohol para dar el compuesto de la fórmula IV.

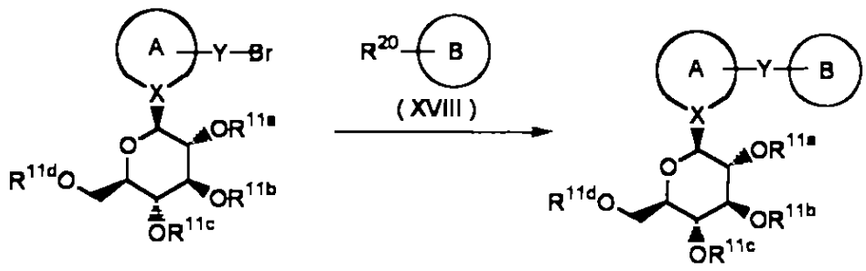
La reacción de acoplamiento puede ser realizada de manera similar a la Etapa (a). A saber, el compuesto XVI es tratado con un alquil litio (por ejemplo, n-butil litio, terc-butil litio, etc,) en un solvente conveniente (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), seguido por hacer reaccionar el resultante con el compuesto VI.

La eliminación de grupos protectores y el tratamiento con ácido es realizada de manera similar como

en la Etapa (e). A saber, puede ser realizada sometiendo el compuesto XV a la reacción de reducción, tratamiento con ácido o tratamiento de fluoruro, dependiendo del tipo de grupo protector a ser eliminado, seguido por tratamiento del resultante con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido, trifluoracético, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, metanol, etanol, etc.).

Etapa (g):

El compuesto de la fórmula II puede ser preparado por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde R^{20} es un grupo trialquilestannilo, o un grupo dihidroxiborilo o un éster del mismo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

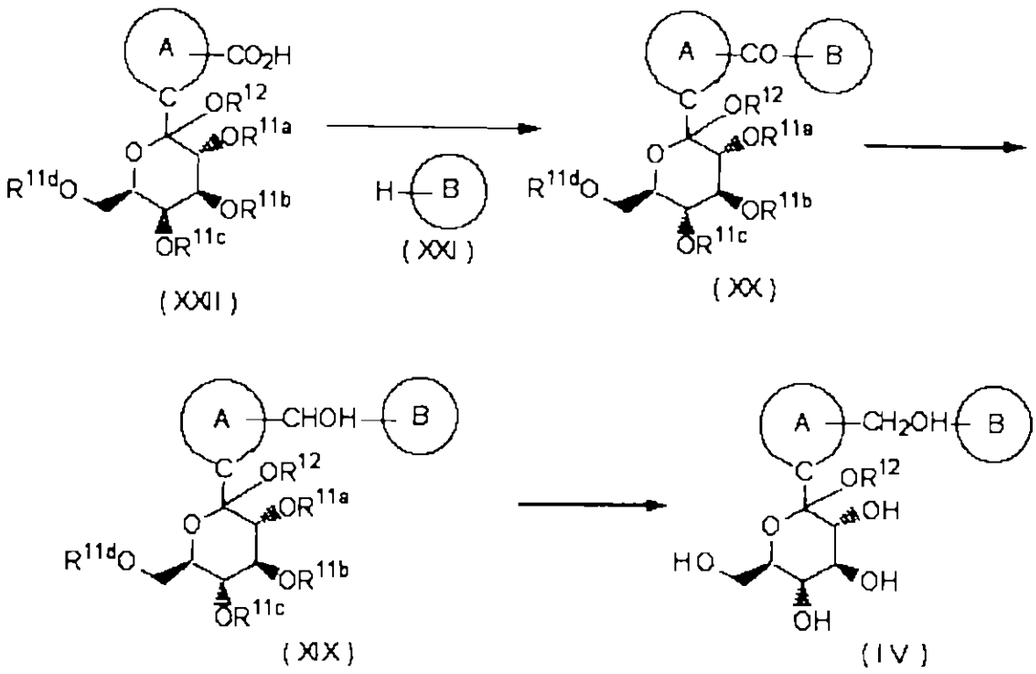
A saber, el compuesto de la fórmula II puede ser preparado acoplando el compuesto XVII con el compuesto XVIII en un solvente conveniente, en la presencia de un catalizador de paladio, en presencia o en ausencia de una base.

La reacción de acoplamiento puede ser realizada de

manera similar a la Etapa (c).

Etapa (h):

Entre el compuesto de la fórmula IV, el compuesto en donde n es 1 puede ser preparado en un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

A saber, el compuesto de la fórmula IV puede ser preparado por las siguientes etapas : (1) tratando el compuesto de fórmula XXII con un agente de halogenación en un solvente conveniente o en la ausencia de un solvente, seguido por condensación del resultante con el compuesto de fórmula XXI en presencia de un ácido Lewis para producir el compuesto de fórmula XX, (2) reduciendo el compuesto de fórmula XX, y (3) eliminando los grupos protectores del compuesto de fórmula XIX.

El agente de halogenación incluye un agente de halogenación convencional tal como el cloruro de tionilo, oxicloruro fosforoso, cloruro de oxalilo, etc.

El solvente puede ser cualquier solvente que no perturbe la reacción, y por ejemplo, puede mencionarse diclorometano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, etc.

Adicionalmente, en la presente reacción, la reacción procede adecuadamente agregando un catalizador tal como dimetilformamida, etc.

La reacción de condensación del compuesto (XXII) y el compuesto (XXI) puede ser realizada de acuerdo con un método convencional conocido como reacción de Friedel-Crafts, en presencia de un ácido Lewis y en un solvente conveniente.

El ácido Lewis incluye cloruro de aluminio, trifluoruro de boro • complejo dietil éter, cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, etc. el cual se usa convencionalmente en la reacción de Friedel-Crafts.

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

La reacción de reducción puede ser realizada tratando el compuesto de fórmula XX con un reactivo de silano (por ejemplo, trialquil silano, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo,

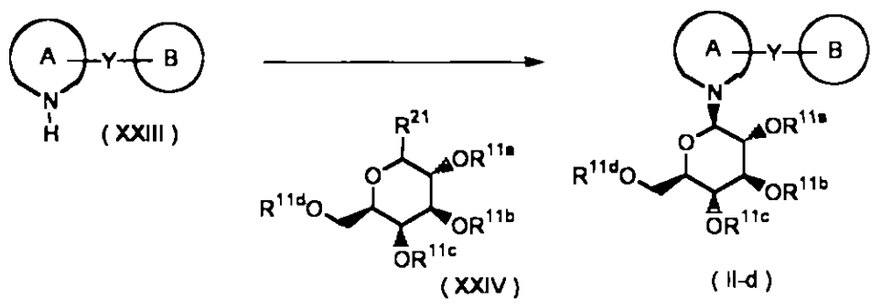
diclorometano, etc.), en presencia de un ácido (por ejemplo un ácido Lewis tal como trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc., y un ácido orgánico fuerte como ácido trifluoracético, ácido metansulfónico, etc.), o tratamiento con una hidrazina en un solvente conveniente (por ejemplo, etilén glicol, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de potasio, etc.).

La presente reacción puede ser realizada bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura desde -30°C hasta 60°C.

La eliminación de los grupos protectores del compuesto de fórmula XX puede ser realizada de manera similar al procedimiento 1.

Etapa (i):

Entre los compuestos de la fórmula II, el compuesto en donde X es un átomo de nitrógeno puede ser preparado por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde R^{21} es un grupo de comienzo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Los ejemplo de grupo de comienzo incluyen un átomo

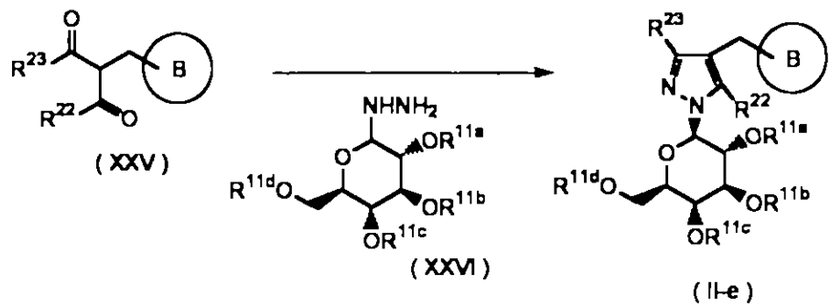
halógeno tal como un átomo de cloro y un átomo de bromo.

A saber, el compuesto de la fórmula II-d puede ser preparado por condensación del compuesto de la fórmula XXIII con el compuesto de la fórmula XXIV.

La reacción de condensación puede realizarse en un solvente conveniente tal como acetonitrilo, etc., en presencia de una base (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, etc.).

Etapa (j):

Entre los compuestos de fórmula II, el compuesto en donde el Anillo A es un pirazol sustituido por un grupo alquilo inferior, X es un átomo de nitrógeno e Y es $-CH_2-$ puede ser preparado por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:.



en donde R^{22} y R^{23} cada uno es independientemente un grupo alquilo inferior, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

A saber, el compuesto II-e puede ser preparado por condensación del compuesto de fórmula XXV con el compuesto de fórmula XXVI en un solvente conveniente (por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, etc.,

carburos aromáticos tales como tolueno, etc.).

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede ser convertido a cada uno de los compuestos objetivo de la presente invención. Tal reacción de conversión puede llevarse a cabo según un método convencional, dependiendo del tipo de sustituyente objetivo.

Por ejemplo, un compuesto que posee como sustituyente el Anillo B, un grupo arilo tal como grupo fenilo, o un grupo heterociclilo puede ser preparado acoplando el compuesto en el cual el sustituyente del Anillo B es un átomo halógeno tal como un átomo de bromo, con un ácido fenilborónico conveniente, fenilestaño, ácido heterociclilborónico, o heterociclilestaño.

La reacción de acoplamiento puede ser realizada de manera similar a la Etapa (c) o Etapa (g), o en un método commo el descripto en los Ejemplos siguientes.

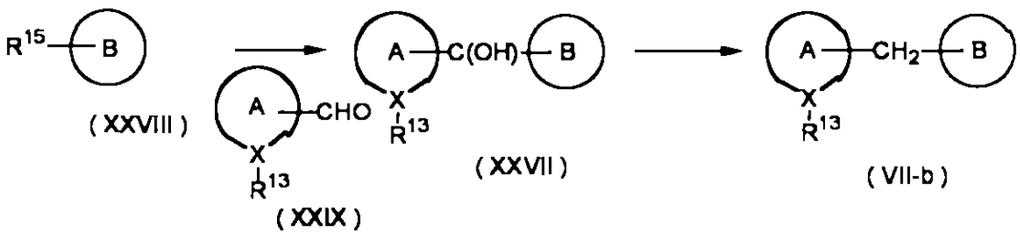
En el presente compuesto, el compuesto en donde el heteroátomo se oxida (por ejemplo, compuesto S-óxido, S,S-óxido, o N-óxido) puede ser preparado oxidando una forma S- o forma N- correspondiente.

La reacción de oxidación pued ser realizada por un método convencional, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, perácidos tal como agua oxigenada, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, etc.) en un solvente conveniente (por

ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, etc.).

Los compuestos de comienzo de las etapas respectivas tales como las descriptas anteriormente pueden ser preparados por métodos como los descriptos en los Ejemplos de Referencia o con un procedimiento como el indicado a continuación.

(1) Entre los compuestos de fórmula VII, el compuesto en donde Y es $-CH_2-$ puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:.



en donde R^{15} es un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

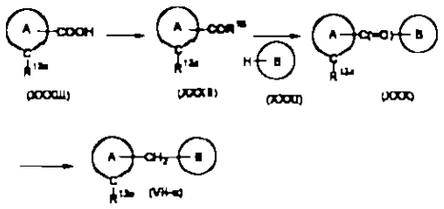
A saber, el compuesto de la fórmula VII-b puede ser preparado acoplando el compuesto de la fórmula XXVIII con el compuesto de la fórmula XXIX para dar el compuesto de la fórmula XXVII, seguido por reducción del compuesto obtenido de fórmula XXVII.

La reacción de acoplamiento de la etapa presente puede ser realizada de manera similar a la Etapa (a). A saber, el compuesto de la fórmula XXVIII es tratado con un alquil litio (por ejemplo, n-butil litio, terc-butil

litio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), seguido de hacer reaccionar el resultante con un compuesto de fórmula XXIX.

La reacción de reducción puede ser realizada de manera similar a la Etapa (d), más específicamente, por (1) tratamiento con un reactivo de silano tal como trietilsilano, etc., en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), desde -30°C hasta 60°C, en presencia de un ácido Lewis tal como trifluoruro de boro • complejo dietil éter o ácido trifluoracético, (2) tratamiento con un iodotrimetilsilano, o (3) tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, hidruros de boro tal como hidruro de boro sodio, triacetoxiborihidruro de sodio, etc., hidruros de aluminio tal como hidruro de aluminio litio, etc.) en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido fuerte tal como ácido trifluoracético, etc., un ácido Lewis tal como cloruro de aluminio, etc.).

(2) Entre los compuestos de fórmula VII, el compuesto en donde X es un átomo de carbono e Y es -CH- puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde R^{16} es un átomo halógeno, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

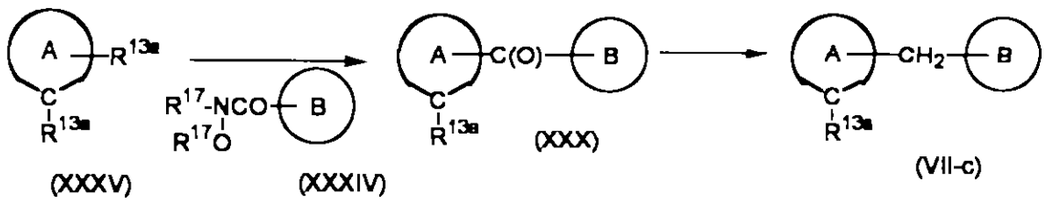
La presente procedimiento puede ser realizado de manera similar como en a la Etapa (h) según se indica precedentemente.

A saber, el compuesto de la fórmula VII-c puede ser preparado tratando el compuesto de la fórmula XXXIII con un reactivo de halogenación (por ejemplo, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, etc.) o en ausencia de un solvente, para dar el compuesto de la fórmula XXXII, subsiguientemente condensando este compuesto con el compuesto de la fórmula XXXI en un solvente conveniente (por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc.) en la presencia de un ácido Lewis (cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, etc.), para dar el compuesto de la fórmula XXX, y adicionalmente reducir el compuesto obtenido.

La reacción de reducción puede ser realizada por tratar con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un solvente conveniente (acetonitrilo, diclorometano, etc.), en la presencia de un ácido (un ácido Lewis como el trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc., y un ácido orgánico fuerte

como ácido trifluoracético, ácido metansulfónico, etc.), o por tratar con hidrazina en un solvente conveniente (por ejemplo, etilén glicol, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de potasio, etc.).

(3) entre los compuestos de fórmula VII, los compuestos en donde X es un átomo de carbono e Y es $-CH_2-$ pueden ser preparados por un método como el ilustrado en el esquema siguiente:



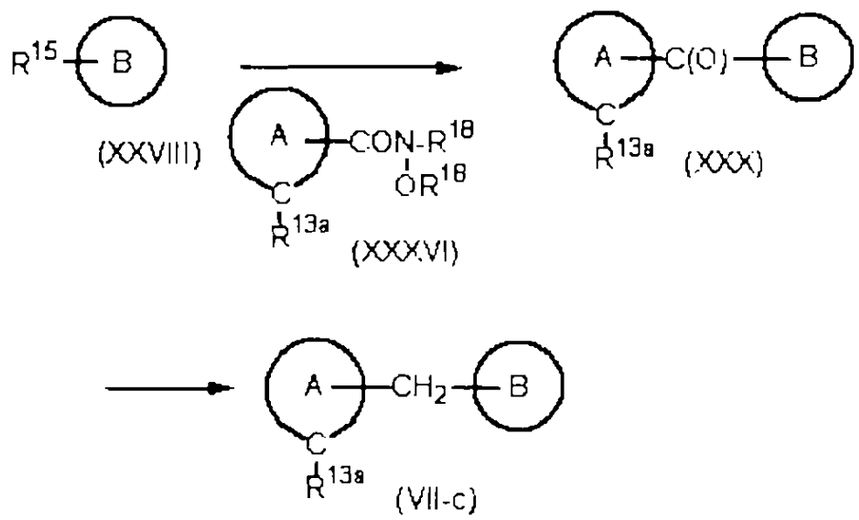
en donde R^{17} es un grupo alquilo inferior, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El compuesto de la fórmula VII-c puede ser preparado acoplando el compuesto de la fórmula XXXV con el compuesto de fórmula XXXIV para dar el compuesto de la fórmula XXX, y subsiguientemente reducir el compuesto obtenido.

La reacción de acoplamiento puede ser realizada manera similar a la Etapa (a). A saber, el compuesto de la fórmula (XXV) es litilado con alquil litio (por ejemplo, terc-butil litio, n-butil litio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), y subsiguientemente, hacer reaccionar el resultante con el compuesto (XXIV).

La reacción de reducción puede ser realizada de manera similar a la Etapa (a). A saber, puede ser realizada por tratamiento del compuesto de fórmula XXX con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), en presencia de un ácido (por ejemplo, trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc).

(4) Entre el compuesto de la fórmula VII, el compuesto en donde X es un átomo de carbono e Y es $-CH_2-$ puede ser preparado por un método tal como el ilustrado en el esquema siguiente:



en donde R^{18} es un grupo alquilo inferior, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

A saber, el compuesto de la fórmula VII-c puede ser preparado acoplando el compuesto de la fórmula XXVIII con el compuesto de la fórmula XXXVI para dar el compuesto de la fórmula XXX, y subsiguientemente reducir el compuesto.

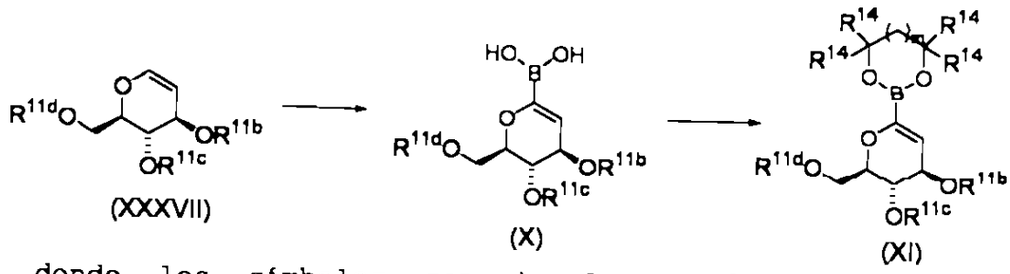
El procedimiento presente puede ser realizado de manera similar a la Etapa (3). A saber, el compuesto de la fórmula (XXVIII) es litilado con un alquil litio (por ejemplo, terc-butil litio, n-butil litio, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), y subsiguientemente, haciendo reaccionar el resultante con el compuesto (XXXVI) para dar el compuesto de la fórmula (XXX). A continuación, el compuesto de la fórmula XXX es tratada con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un solvente conveniente (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.) en presencia de un ácido (por ejemplo, trifluoruro de boro • complejo dietil éter, etc), para dar el compuesto de la fórmula (VII-c).

El compuesto de la fórmula XIV en donde el Anillo A es un anillo de benceno se describe en el folleto de WO 01/27128.

El compuesto de la fórmula VI que se describe en WO 01/27128 o Benhaddu, S. Czernecki y col., "Carbohydr. Res.", vol. 260, pág. 243-250, 1994.

El compuesto de la fórmula VIII puede ser preparado desde D-(+)-glucono-1,5-lactona según el método descripto en USP 6515117.

El compuesto de la fórmula X y el compuesto de la fórmula XI pueden ser preparados por el Esquema de Reacción siguiente:



en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

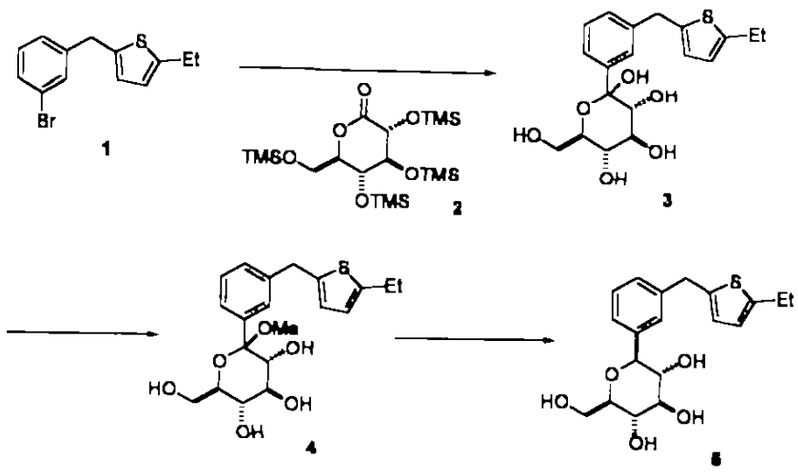
Primero, el compuesto de la fórmula XXXVII es litiado con t-butil litio en un solvente conveniente (por ejemplo, tetrahidrofurano, etc.) bajo enfriamiento (por ejemplo, -78°C), seguido de hacerlo reaccionar con trimetil borato para dar el compuesto de la fórmula X.

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

Los otros compuestos de comienzo son comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente por un método normal conocido por los expertos en este campo.

Más adelante, la presente invención se ilustrará por los Ejemplos y Ejemplos de referencia, pero la presente invención no debe interpretarse como limitada por los mismos.

Ejemplo 1 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-etil-2-tienil-metil)benceno



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

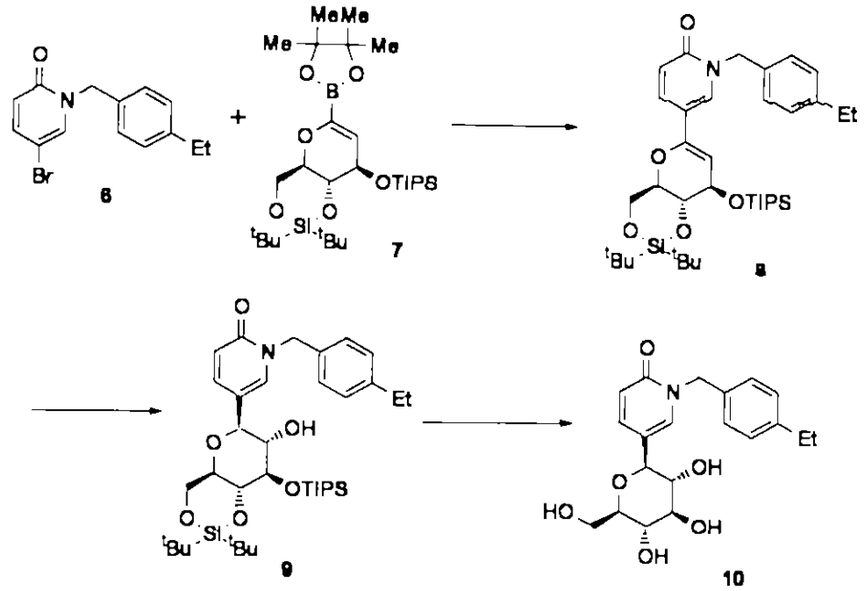
(1) 3-Bromo-(5-etil-2-tienilmetil)benceno 1 (211 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (2 ml) - tolueno (4 ml), y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregó n-butil litio por gotas (2,44 M solución de hexano, 0,29 ml), y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces, una solución de 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona 2 (ver US 6.515.117) (233 mg) en tolueno (5 ml) se agregó por gotas, y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante una hora para dar el compuesto de lactol 3. Sin aislar este compuesto, una solución de ácido metansulfónico (0,1 ml) en metanol (5 ml) se agregó a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, a la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato

hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto de metil éter 4 (136 mg) de lactol. APCI-masa m/Z 412 $(M+NH_4)$.

(2) Una solución de compuesto metil éter anterior 4 (100 mg) en diclorometano (5 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agrega consecutivamente por gotas triisopropilsilano (0,16 ml), y trifluoruro de boro •· complejo dietil éter (0,10 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos, y fue calentada. La mezcla fue agitada 0°C durante 1 hora y 20 minutos, y entonces se agitó adicionalmente a la temperatura ambiente durante 2 horas. Bajo enfriamiento con hielo, fue agregada una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para producir de ésta manera 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-etil-2-tienilmetil)benceno 5

(59 mg) que se ha buscado. APCI-masa m/Z 382 ($M+NH_4$).

Ejemplo 2 5-(β-D-glucopiranosil)-1-(4-etilfenilmetil)-1H-piridin-2-ona.



En el esquema anterior, tBu es un grupo terc-butilo, OTIPS es un grupo triisopropilsililoxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) 5-Bromo-1-(4-etilfenilmetil)-1H-piridin-2-ona 6 (293 mg) y éster de ácido borónico de glucal 7 (1.0 g) fue disuelto en dimetoxietano (5 ml). A la mezcla se agregó dicloruro de bistrifenilfosfina paladio(II) (35 mg) y 2M carbonato de sodio (2,5 ml), y la mezcla fue calentada con agitación bajo reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 horas. La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiente, y la solución de reacción fue diluida con acetato de etilo, y lavada con agua. La capa orgánica fue recolectada, secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo

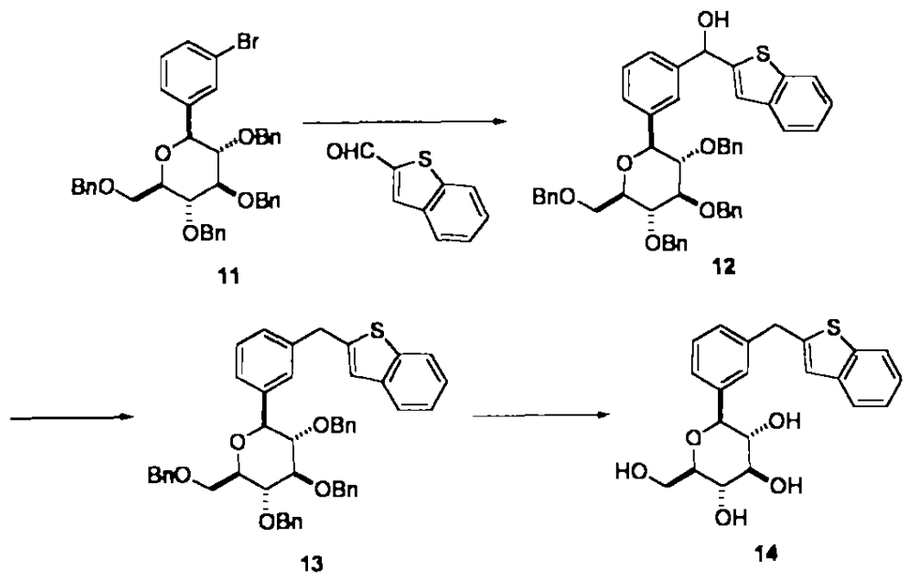
fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 - 70:30) para dar el derivado glucal 8 (276 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 654 (M+H).

(2) Una solución de derivado glucal 8 (260 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) fue enfriada a 0°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas una solución de borano • complejo de tetrahidrofurano (1,13 M solución de tetrahidrofurano, 1.06 ml), y la solución de reacción fue agitada toda la noche a la misma temperatura. Una mezcla de una solución de agua oxigenada acuosa (31%; 5,0 ml) y 3N solución de hidróxido de sodio acuosa (5.0 ml) se agregó a la solución de reacción, y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiente, y fue agitada durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución 20% de tiosulfato de sodio acuosa (30 ml), y la mezcla se extrajo con éter. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 96:4 - 66,34) para dar compuesto C-glucósido 9 (59 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 672 (M+H).

(3) El compuesto C-glucosido anterior 9 (55 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (2 ml), y a los mismos se agregó fluoruro de tetrabutil amonio (1,0 M solución de

tetrahidrofurano, 0,41 ml). La mezcla fue calentada con agitación bajo reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de argón, y la solución de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 88:12) para dar 5-(ß-d-glucopiranosil)-1-(4-etilfenilmetil)1H-piridin-2-ona buscada (10 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 376 (M+H).

Ejemplo 3 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno



En el esquema anterior, Bn es un grupo bencilo.

(1) ß-m-Bromofenil-tetra-O-bencil-C-glucósido 11 (ver WO0127128)(1,00 g) fue disuelto en dietil éter (60 ml), y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón.

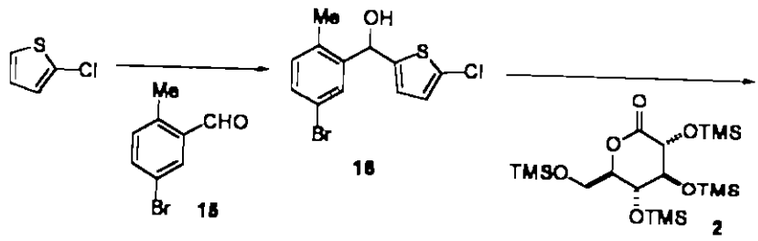
A la mezcla se agregó por gotas t-butil litio (1,49 M solución de pentano, 0,99 ml), y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos. Entonces, una solución de 2-formilbenzo[b]tiofeno(286 mg) en dietil éter (2 ml) se agregó por gotas, y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con dietil éter, extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10-50:50) para dar un compuesto de alcohol 12 (835 mg). APCI-masa m/Z 780 ($M+NH_4$).

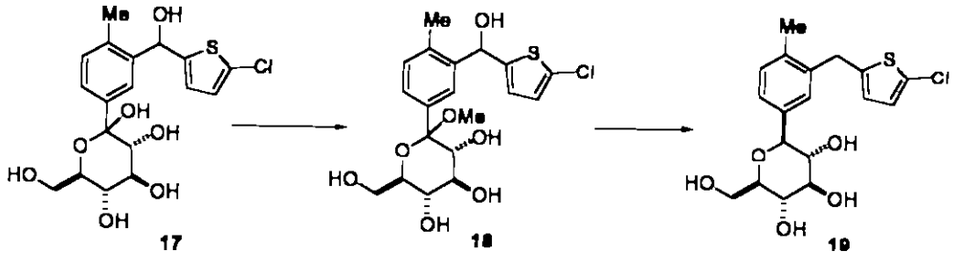
(2) Una solución de compuesto de alcohol anterior 12 (820 mg) en diclorometano (15 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agrega consecutivamente por gotas trietilsilano (0,52 ml), y trifluoruro de boro •· complejo dietil éter (0,20 ml). La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente y fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo

presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 94:6-75:25) para dar el compuesto 13 (703 mg). APCI-masa m/Z 764 ($M+NH_4$).

(3) Una solución del compuesto 13 anterior (690 mg) en diclorometano (20 ml) fue enfriada a 0°C, y iodotrimetilsilano (0,66 ml) se agregó a la misma y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. Se repitió el agregado de iodotrimetilsilano y se agitó a la temperatura ambiente de la misma manera durante 3 veces. La cantidad total de iodotrimetilsilano se acumuló hasta 2,64 ml. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con dietil éter, y fue lavada con una solución de tiosulfato de sodio acuosa. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 89:11) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(benzo[b]tiofen.2-ilmetil)benceno 14 deseado (180 mg). APCI-masa m/Z 404 ($M+NH_4$).

Ejemplo 4 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-toluol.





En el esquema precedente, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) Una solución de 2-clorotiofeno (447 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano, 2.61 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora, y a la misma se agregó por gotas una solución de 5-bromo-2-metilbenzaldehído 15 (750 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos para dar un compuesto 16. Se agregó tolueno (30 ml), y adicionalmente a la misma se agregó por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano, 2.37 ml). La mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos, y una solución de 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona 2 (ver US 6.515.117) (1,76 g) en tolueno (5 ml) se agregó

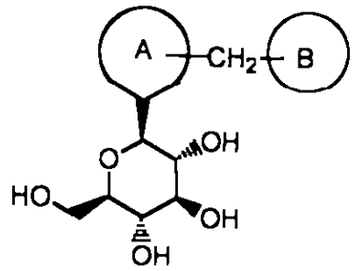
por gotas, y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante uno hora y media para dar un compuesto lactol 17. A continuación, una solución de ácido metansulfónico (1,22 ml) en el metanol (25 ml) se agregó a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto un metil éter en bruto 18 que se usó en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

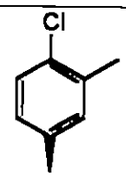
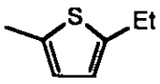
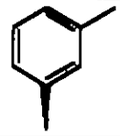
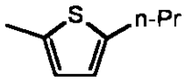
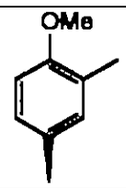
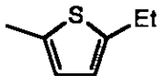
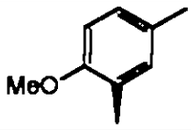
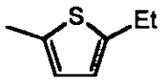
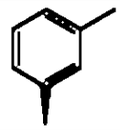
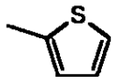
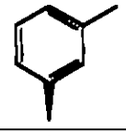
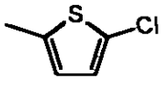
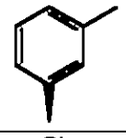
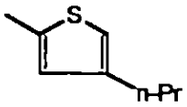
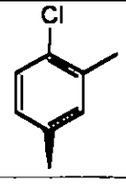
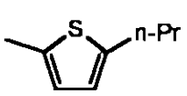
(2) Una solución del compuesto metil éter en bruto anterior 18 en diclorometano (25 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agrega consecutivamente por gotas trietilsilano (3,01 ml), y trifluoruro de boro •· complejo dietil éter (2,39 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 0°C, y fue agitada a la misma temperatura durante 3 horas. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice

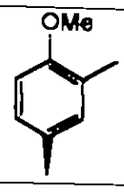
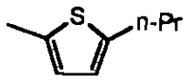
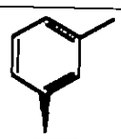
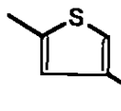
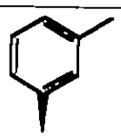
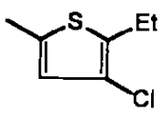
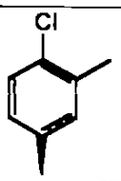
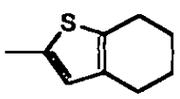
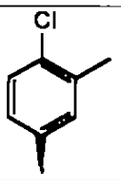
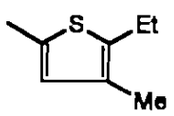
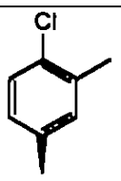
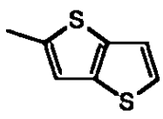
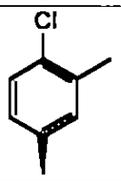
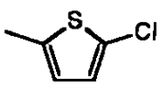
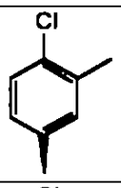
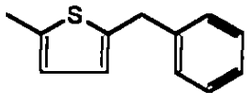
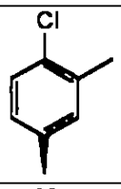
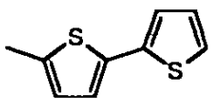
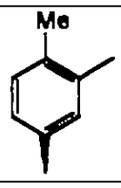
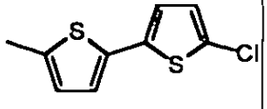
(cloroformo:metanol = 100:0-92:8) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-toluol deseado (183 mg). APCI-masa m/Z 402/404 ($M+NH_4$).

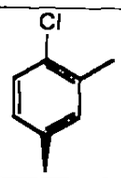
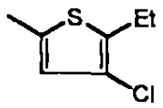
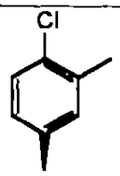
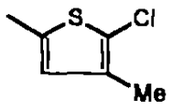
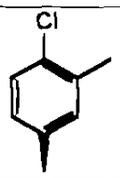
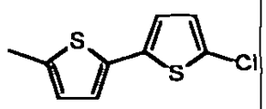
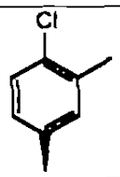
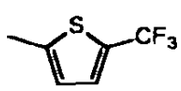
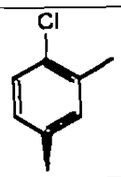
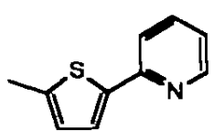
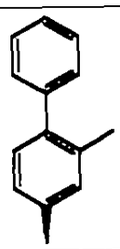
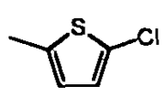
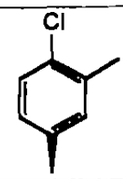
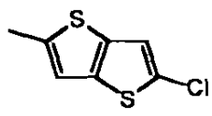
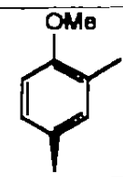
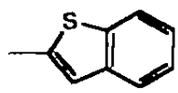
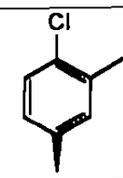
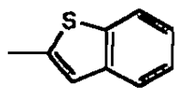
De manera similar al método descripto en cualquiera de los Ejemplos anteriores 1 a 4, los compuestos tales como el ilustrado en Tabla 1 a continuación se prepararon los materiales de comienzo correspondientes. Los números ilustrados en la columna de "método de preparación" en la Tabla indican el número de Ejemplo, de acuerdo con el cual se realizó la preparación.

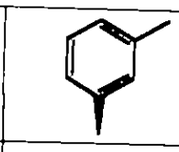
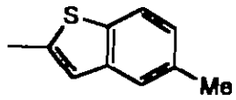
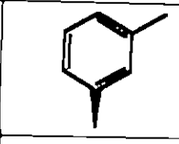
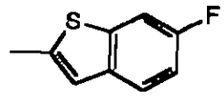
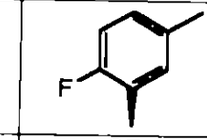
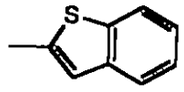
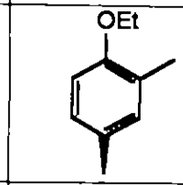
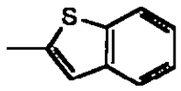
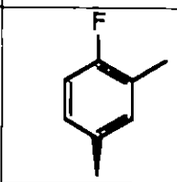
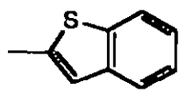
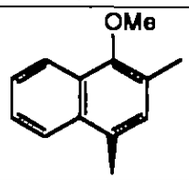
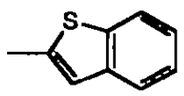
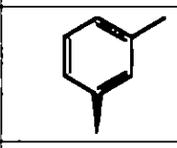
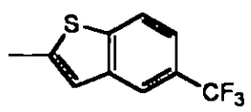
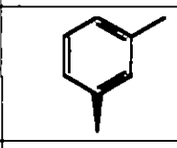
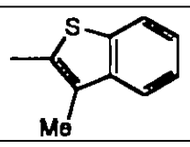
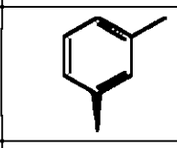
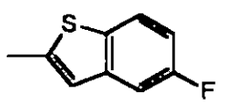
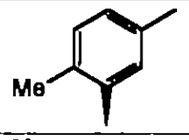
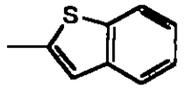
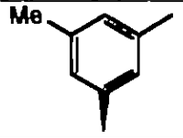
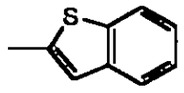
Tabla 1

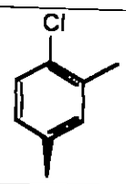
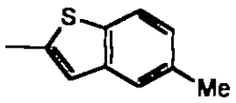
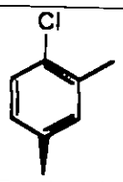
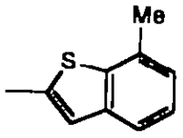
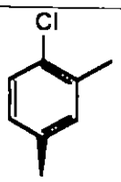
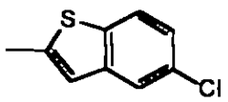
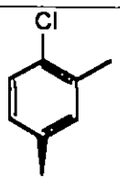
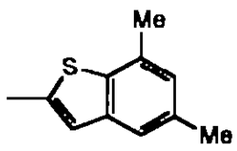
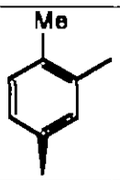
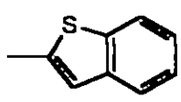
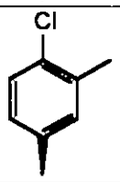
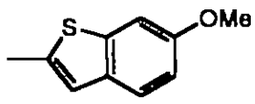
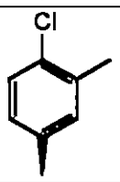
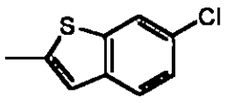
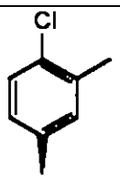
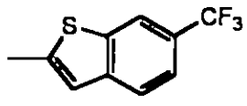
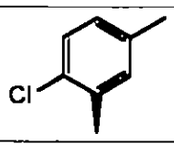
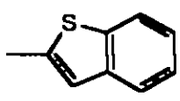


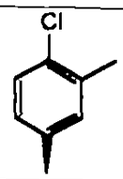
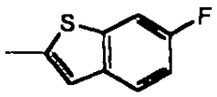
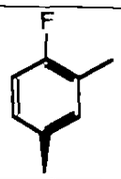
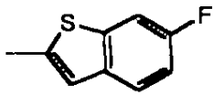
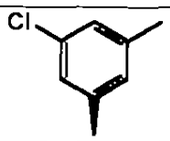
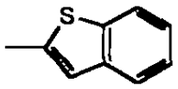
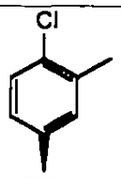
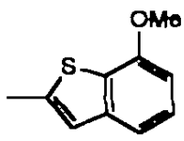
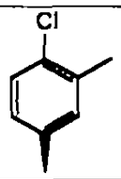
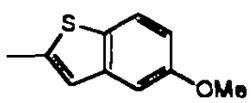
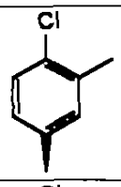
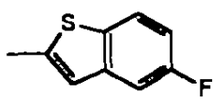
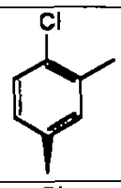
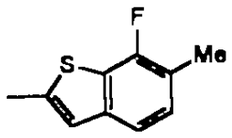
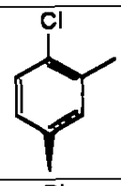
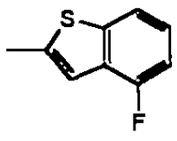
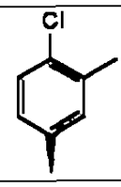
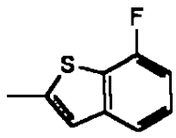
Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de Prepa-ración	APCI-Masa (m/Z)
5			1	416/418 ($M+NH_4$)
6			1	396 ($M+NH_4$)
7			1	412 ($M+NH_4$)
8			1	412 ($M+NH_4$)
9			3	354 ($M+NH_4$)
10			3	388/390 ($M+NH_4$)
11			1	396 ($M+NH_4$)
12			1	430/432 ($M+NH_4$)

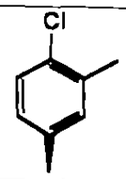
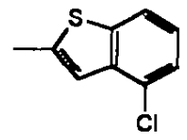
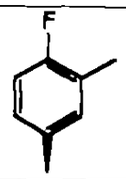
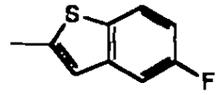
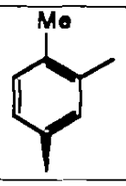
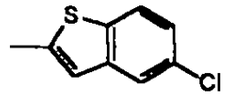
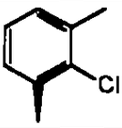
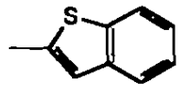
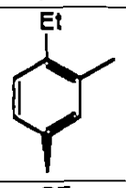
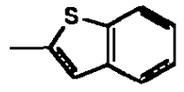
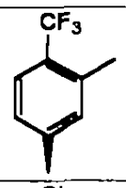
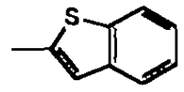
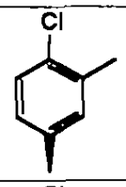
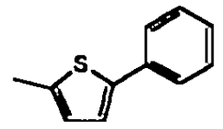
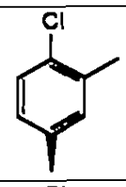
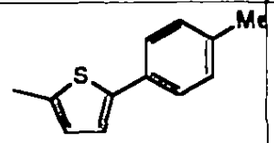
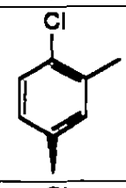
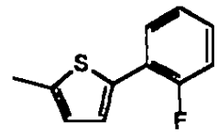
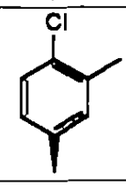
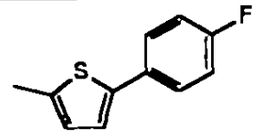
13			1	426 ($M+NH_4$)
14			1	382 ($M+NH_4$)
15			1	416/418 ($M+NH_4$)
16			1	442/444 ($M+NH_4$)
17			1	430/432 ($M+NH_4$)
18			2	444/446 ($M+NH_4$)
19			1	422/424 ($M+NH_4$)
20			1	478/480 ($M+NH_4$)
21			2	470/472 ($M+NH_4$)
22			1	484/486 ($M+NH_4$)

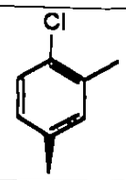
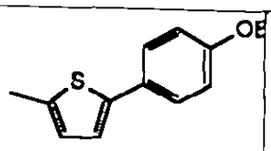
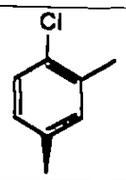
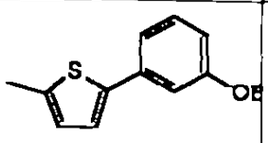
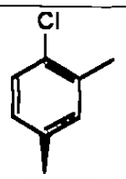
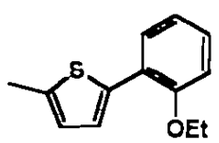
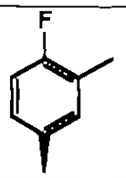
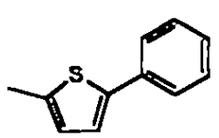
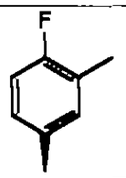
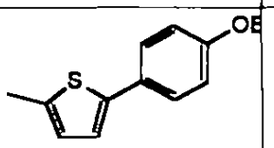
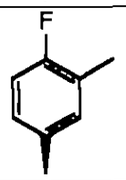
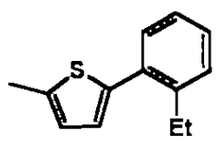
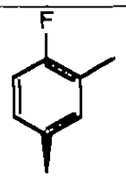
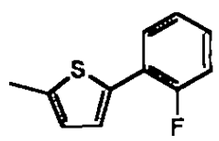
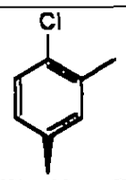
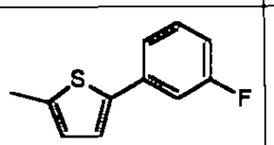
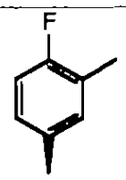
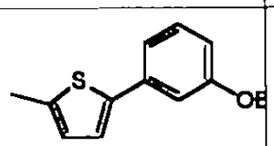
23			1	450/452 ($M+NH_4$)
24			4	436/438 ($M+NH_4$)
25			1	504/506 ($M+NH_4$)
26			2	456/458 ($M+NH_4$)
27			1	448/450 ($M+NH_4$)
28			1	464/466 ($M+NH_4$)
29			4	478/480 ($M+NH_4$)
30			1	434 ($M+NH_4$)
31			1	438/440 ($M+NH_4$)

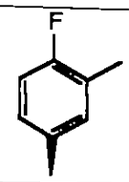
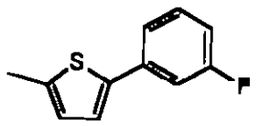
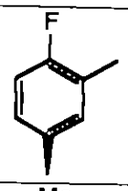
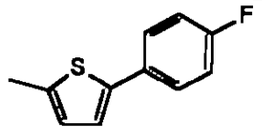
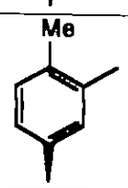
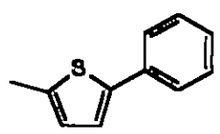
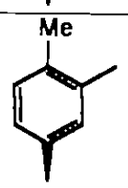
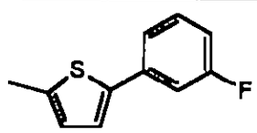
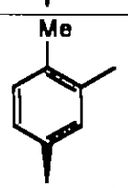
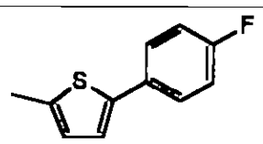
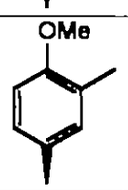
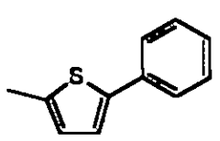
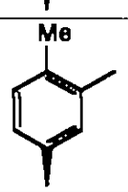
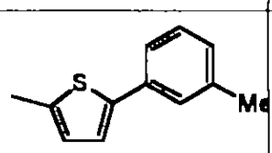
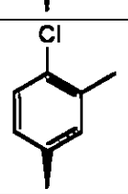
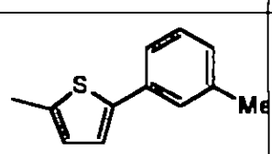
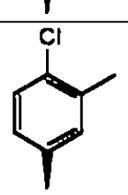
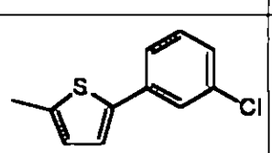
32			1	418 ($M+NH_4$)
33			1	422 ($M+NH_4$)
34			1	422 ($M+NH_4$)
35			1	448 ($M+NH_4$)
36			1	422 ($M+NH_4$)
37			1	484 ($M+NH_4$)
38			1	472 ($M+NH_4$)
39			1	418 ($M+NH_4$)
40			1	422 ($M+NH_4$)
41			2	418 ($M+NH_4$)
42			1	418 ($M+NH_4$)

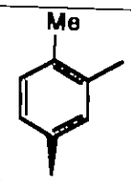
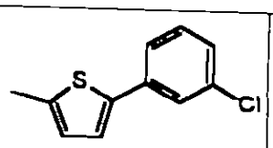
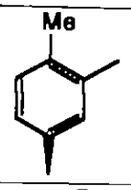
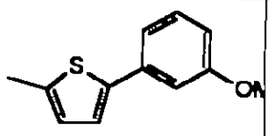
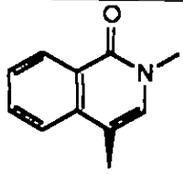
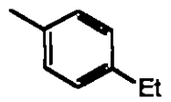
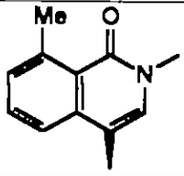
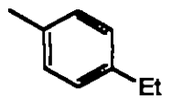
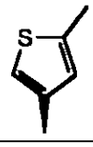
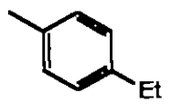
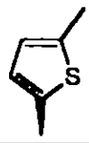
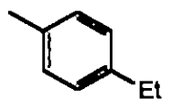
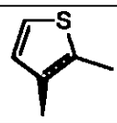
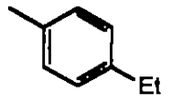
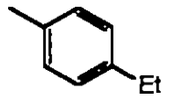
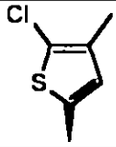
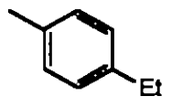
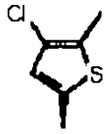
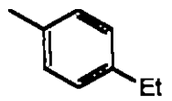
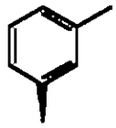
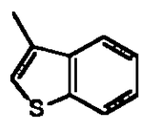
43			1	452/454 ($M+NH_4$)
44			1	452/454 ($M+NH_4$)
45			1	472/474 ($M+NH_4$)
46			1	466/468 ($M+NH_4$)
47			1	418 ($M+NH_4$)
48			1	468/470 ($M+NH_4$)
49			1	472/474 ($M+NH_4$)
50			2	506/508 ($M+NH_4$)
51			2	438/440 ($M+NH_4$)

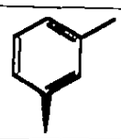
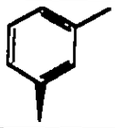
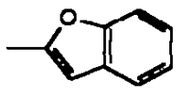
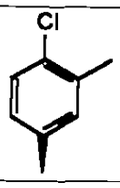
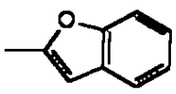
52			2	456/458 ($M+NH_4$)
53			2	440 ($M+NH_4$)
54			2	438/440 ($M+NH_4$)
55			1	468/470 ($M+NH_4$)
56			1	468/470 ($M+NH_4$)
57			2	456/458 ($M+NH_4$)
58			1	470/472 ($M+NH_4$)
59			2	456/458 ($M+NH_4$)
60			2	456/458 ($M+NH_4$)

61			2	472/474 ($M+NH_4$)
62			2	440 ($M+NH_4$)
63			4	452/454 ($M+NH_4$)
64			2	438/440 ($M+NH_4$)
65			1	432 ($M+NH_4$)
66			2	472 ($M+NH_4$)
67			1	464/466 ($M+NH_4$)
68			1	478/480 ($M+NH_4$)
69			1	482/484 ($M+NH_4$)
70			1	482/484 ($M+NH_4$)

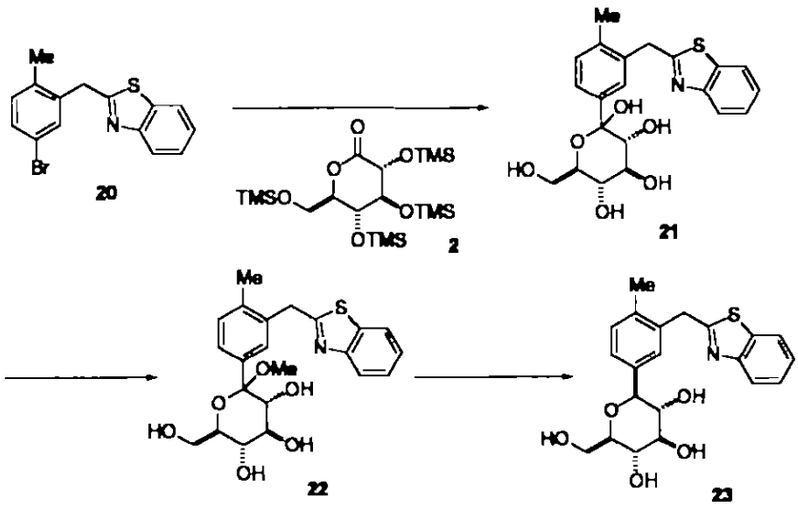
71			1	508/510 ($M+NH_4$)
72			1	508/510 ($M+NH_4$)
73			1	508/510 ($M+NH_4$)
74			1	448 ($M+NH_4$)
75			1	492 ($M+NH_4$)
76			1	492 ($M+NH_4$)
77			1	466 ($M+NH_4$)
78			1	482/484 ($M+NH_4$)
79			1	492 ($M+NH_4$)

80			1	466 ($M+NH_4$)
81			1	466 ($M+NH_4$)
82			1	444 ($M+NH_4$)
83			1	462 ($M+NH_4$)
84			1	462 ($M+NH_4$)
85			2	460 ($M+NH_4$)
86			1	458 ($M+NH_4$)
87			1	478/480 ($M+NH_4$)
88			1	498/500 ($M+NH_4$)

89			1	478/480 ($M+NH_4$)
90			2	474 ($M+NH_4$)
91			2	426 (M+H)
92			2	440 (M+H)
93			2	382 ($M+NH_4$)
94			2	382 ($M+NH_4$)
95			2	382 ($M+NH_4$)
96			2	382 ($M+NH_4$)
97			2	416/418 ($M+NH_4$)
98			2	416/418 ($M+NH_4$)
99			1	404 ($M+NH_4$)

100			1	366 ($M+NH_4$)
101			1	388 ($M+NH_4$)
102			1	422/424 ($M+NH_4$)

Ejemplo 103 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(benzotiazol-2-ilmetil)-4-toluol.



En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) 1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno 20 (495 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) - tolueno (10 ml), y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregó n-butil litio por gotas (2,44 M solución de hexano, 0,67 ml), y consecutivamente se agregó t-butil litio por gotas (2,44 M solución de pentano; 1,57 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos, y entonces, se agregó por gotas una solución de 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetilsilil-D-gluconol,5-lactona 2 (ver US 6.515.117) (2,17 g) en tolueno (5 ml), y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 15 minutos para dar compuesto lactol 21. Sin aislar este compuesto, se agregó una solución de ácido metansulfónico (1,5 ml) en metanol (25 ml) a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada toda la noche a la

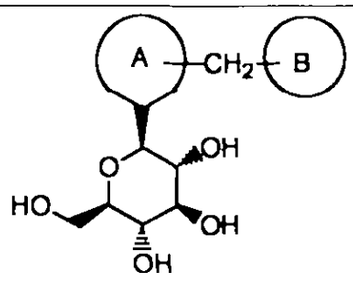
temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, a la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto metil éter 22 que fue utilizado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

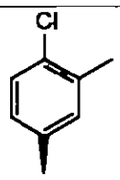
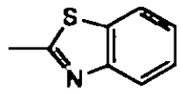
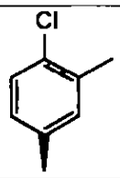
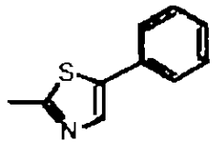
(2) Una solución de compuesto metil éter anterior 22 en diclorometano (20 ml) - acetonitrilo (10 ml) fue enfriada hasta -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agrega consecutivamente por gotas trietilsilano (1,24 ml), y trifluoruro de boro • complejo de dietil éter (0,99 ml). La mezcla fue calentada a la temperatura ambiente y fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, fue agregada una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-85:15) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(benzotiazol-2-ilmetil)4-metilbenceno 23 (200 mg) como un polvo incoloro. APCI-

masa m/Z 402 (M+H).

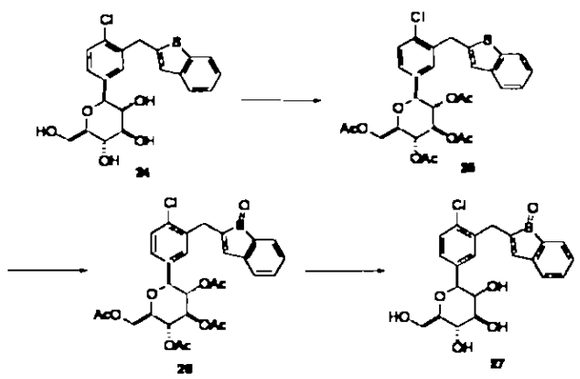
De manera similar a los Ejemplos 103, los compuestos como el ilustrado en la Tabla 2 a continuación fueron preparados de los materiales de comienzo correspondientes.

Tabla 2



Ejemplos	Anillo A	Anillo B	APCI-Masa (m/Z)
104			422/424 (M+H)
105			480/482 ($M+NH_4$)

Ejemplo 106 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno.



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

(1) El compuesto 24 (9,61 g) que se obtuvo en el Ejemplo 31 fue disuelto en cloroformo (100 ml), y a la mezcla se agregó anhídrido acético (21,6 ml), piridina (18,5 ml), y 4-dimetilaminopiridina (128 mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 3,5 días. Entonces, fue evaporado el cloroformo bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo (200 ml). La solución fue lavada consecutivamente con solución acuosa 10% de ácido clorhídrico, agua, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y solución salina, fue secada sobre sulfato de magnesio, y tratada con carbón activado. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue cristalizado del etanol para dar compuesto tetraacetate 25 (6,14 g). APCI-masa m/Z 606/608 ($M+NH_4$).

(2) El compuesto tetraacetato anteriore 25 (1,00 g) fue disuelto en diclorometano (20 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó a los mismos ácido m-cloroperbenzoico (439 mg) , y la mezcla fue agitada una temperatura ambiente toda la noche. Se agregó a los mismos ácido m-Cloroperbenzoico adicional, y la mezcla fue agitada de nuevo toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada

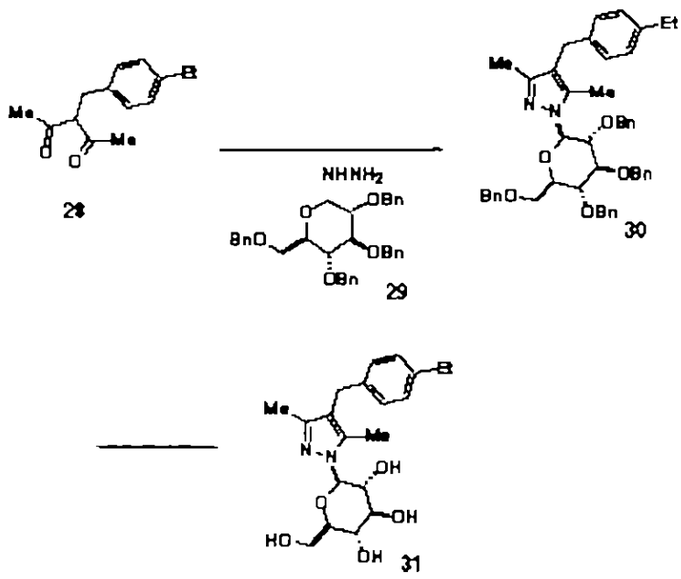
consecutivamente con solución 10% de tiosulfato de sodio acuosa, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y solución salina. La mezcla fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1-1:2) para dar un compuesto sulfóxido 26 (295 mg). APCI-masa m/Z 622/624 ($M+NH_4$).

(3) El compuesto sulfóxido 26 anterior (293 mg) fue disuelto en una mezcla de metanol (10 ml) - tetrahidrofurano (5ml), y metóxido de sodio (28% solución de metanol, 2 gotas) se agregó a los mismos, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como polvo amarillo pálido. APCI-masa m/Z 454/456 ($M+NH_4$).

Ejemplo 107 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1,1-dioxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

El compuesto objetivo fue preparado de manera similar al Ejemplo 106. APCI-masa m/Z 470/472 ($M+NH_4$).

Ejemplo 108 3,5-dimetil-4-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)pirazol.



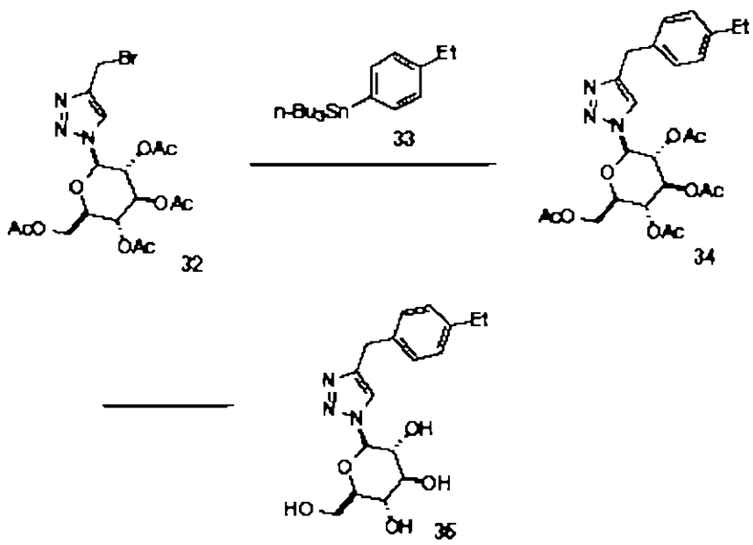
En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) 3-(4-etilfenilmetil)-2,4-pentandiona 28 (700 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-bencil-a,ß-D-glucosahidrazona 29 (1,70 g)(Ver Schmidt, R. R. y col., "Liebigs Ann. Chem." 1981, 2309) fue disuelto en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de argón. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en tolueno (20 ml), y la mezcla fue calentada con agitación bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se permite establecer sola hasta que se enfría, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 65:35) para dar 3,5-dimetil-4-(4-etilfenilmetil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)pirazol 30 (299 mg)

como un semisólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 737 (M+H).

(2) El compuesto tetrabencil anterior 30 (294 mg) fue disuelto en una mezcla de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), y a los mismos fue agregado hidróxido de paladio (100 mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión normal. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado desde dietil éter para dar el 3,5-dimetil-4-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)pirazol 31 deseado (118 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 377 (M+H).

Ejemplo 109 4-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol



En el esquema anterior, n-Bu es grupo n-butilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos

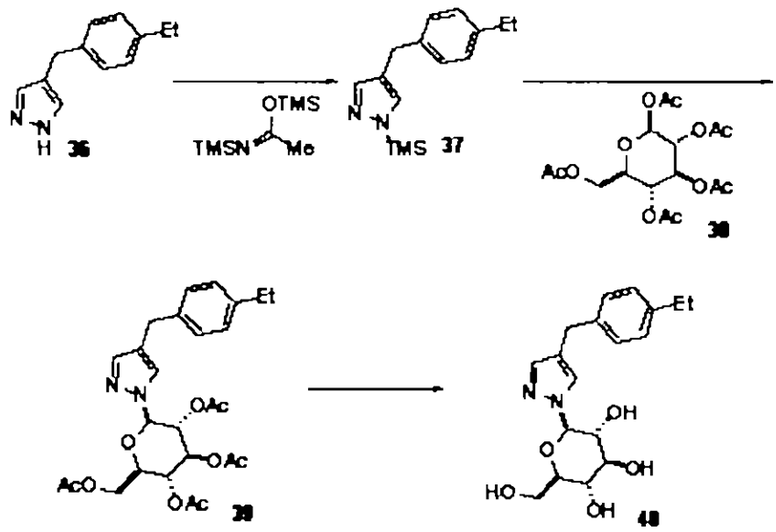
anteriormente.

(1) una solución de 4-(bromometil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol 32 (500 mg)(Ver Federico G. H. y col., "J. Med. Chem." (1979) 29, 496), tri-n-butil(4-etilfenil)estaño 33 (604 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) fueron agitados bajo calentamiento a 70°C durante 12 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, fue diluída con acetato de etilo, y entonces, se agregó una solución de fluoruro de potasio acuosa a la misma y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el filtrado fue lavado con agua, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para dar 4-(4-etilfenilmetil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol 34 (90 mg) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 518 (M+H).

(2) Del compuesto tetraacetato anterior 34, el 4-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)1,2,3-triazol deseado 35 fue realizado de manera similar al Ejemplo de referencia 106-(3) como un sólido incoloro.

APCI-masa m/Z 350 (M+H).

Ejemplo 110 4-(4-Etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)pirazol



En el esquema anterior, TMS es grupo trimetilsililo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) a una solución de 4-(4-etilfenilmetil)pirazol 42 (495 mg) en acetonitrilo (2.0 ml) se agregó N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,05 ml), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento a 60°C durante 2,5 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar 4-(4-etilfenilmetil)-1-trimetilsililpirazol 37 en bruto que fue usado en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

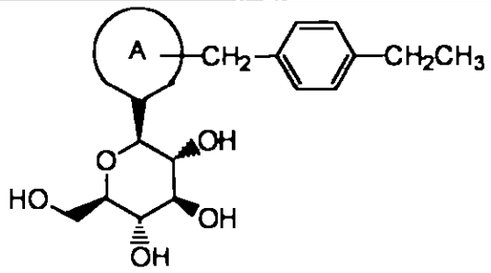
(2) El compuesto N-sililo 37 anterior fue disuelto en dicloroetano (7,0 ml), y se agregó a los mismos el tamiz molecular 4A en polvo (500 mg), 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-ß-D-glucopiranosa 38 (1,04 g) y trimetilsilil

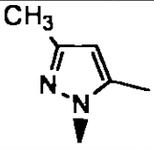
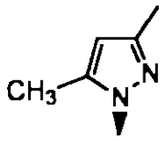
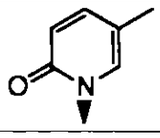
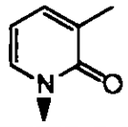
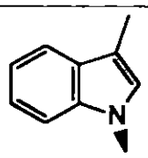
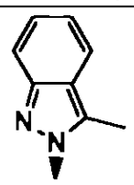
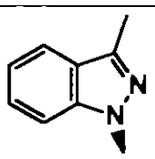
trifluorometansulfonato (0,51 ml). La mezcla fue agitada bajo calentamiento a 80°C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, y los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. A continuación, el filtrado fue vertido en una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, y fue secada subre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 - 50:50) para dar 4-(4-etilfenilmetil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)pirazol 39 (610 mg) como un semisólido incoloro. APCI-masa m/Z 517 (M+H).

(3) Del compuesto tetraacetato anterior 39, el 4-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)pirazol 40 deseado fue preparado de manera similar al Ejemplo 106-(3) como aceite incoloro. El APCI-masa m/Z 349 (M+H).

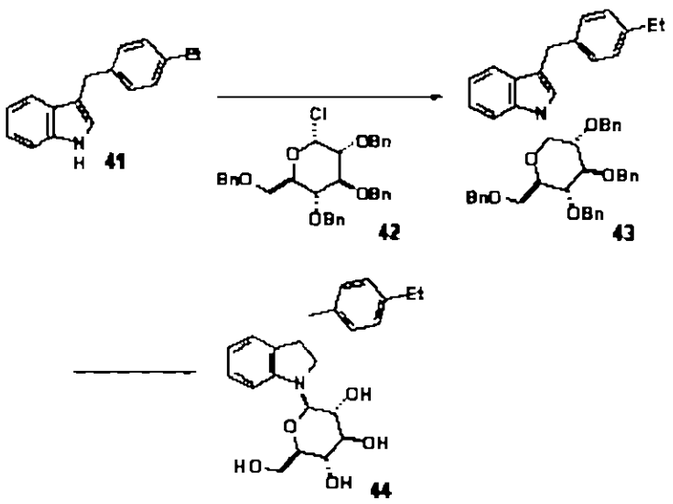
De manera similar al Ejemplo 110, los compuestos tales como el ilustrado en la Tabla 3 a continuación fueron realizados desde los materiales de comienzo correspondientes.

Tabla 3



Ejemplos	Anillo A	APCI-Masa (m/Z)
111		363 (M+H)
112		363 (M+H)
113		376 (M+H)
114		393 (M+NH_4)
115		415 (M+NH_4)
116		399 (M+H)
117		399 (M+H)

Ejemplo 118 3-RS-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)-2,3-dihidroindol.



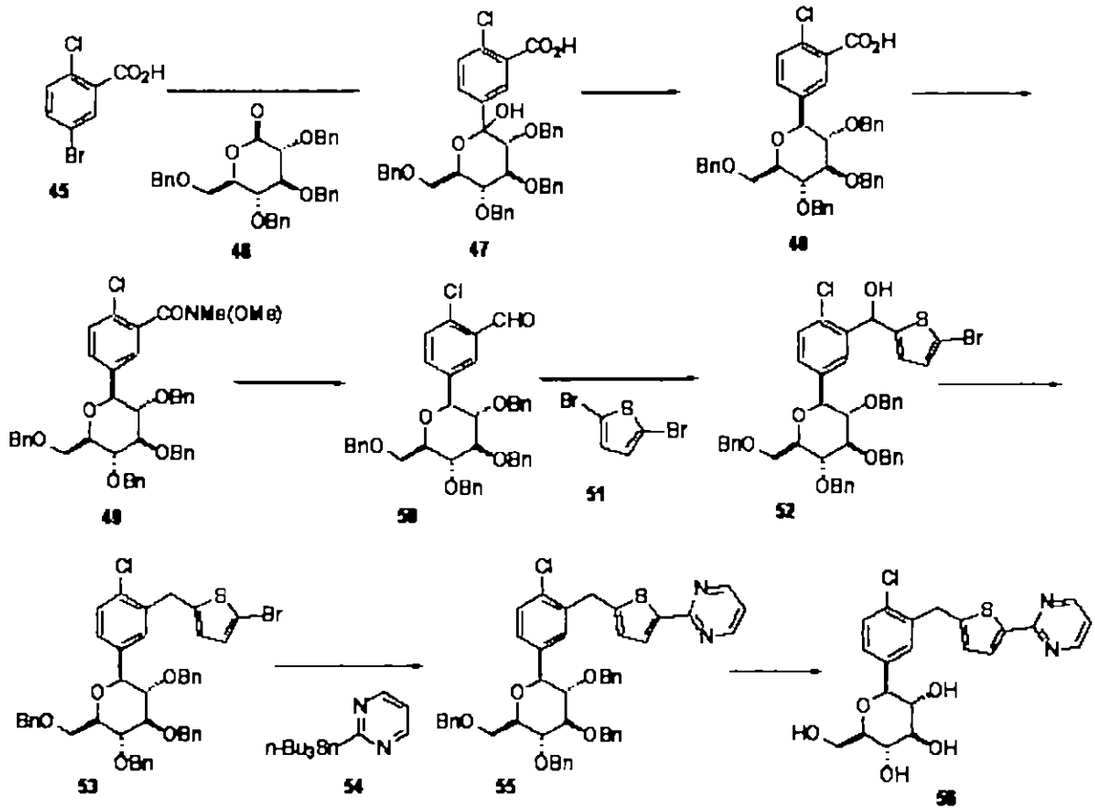
En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) A una suspensión de hidróxido de potasio en polvo (953 mg) y el de sodio (6,0 g) en acetonitrilo (50 ml) se agregó 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indol 41 (500 mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se agregó una solución de bencilcloro-α-D-glucosa 42 (3,0 g) (ver Cicchillo R. M. y col., "Carbohydrate Research" (2000) 328, 431) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en 2N solución de ácido clorhídrico acuosa, y la mezcla fue extraída con dietil éter. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión

reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 85:15) para dar 3-(4-etilfenilmetil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-αß-D-glucopiranosil)-1H-indol 43 (1,04 g) como un jarabe amarillo pálido. APCI-masa m/Z 758 (M+H).

(3) Del compuesto tetrabencilo anterior 43, el 3-RS-(4-etilfenilmetil)-1-(ß-D-glucopiranosil)-2,3-dihidroindol 44 deseado fue preparado de manera similar al Ejemplo 108-(2) como polvo rosa pálido. APCI-masa m/Z 400 (M+H).

Ejemplo 119 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno.



En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los

definidos anteriormente.

(1) A una solución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico 45 (1,22 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) - tolueno (20 ml) se agregó por gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano, 4,26 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla fue agitada a -78°C durante 30 minutos, y a la misma se agregó por gotas una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucolactona 46 (2,16 g) en tolueno (10 ml), y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo ácida por agregado de solución 10% de ácido clorhídrico acuosa, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un compuesto 47 en bruto como aceite que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) El compuesto en bruto 47 anterior fue disuelto en diclorometano (30 ml), y al mismo se agrega triisopropilsilano por gotas (2,46 ml) y trifluoruro de boro • complejo de dietil éter (1,52 ml) a -78°C. A continuación, la mezcla fue agitada a 0°C durante una hora, y a los mismos fue agregado una solución acuosa

saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla fue agitada adicionalmente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se hizo ácida por agregado de solución 10% de ácido clorhídrico acuosa, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1 - 50:1) para dar un compuesto 48 (1,41 g) como aceite.

(3) El compuesto 58 (1,41 g) fue disuelto en diclorometano (10 ml), y al mismo fue agregado cloruro de oxalilo (2ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un cloruro ácido correspondiente. El compuesto fue disuelto en cloroformo (10 ml), y se agregó por gotas a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (390 mg) y trietil amina (1,12 ml) en cloroformo (10 ml) a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente de noche, y la mezcla de reacción fue lavada consecutivamente con solución 10% de ácido clorhídrico acuosa, agua, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. La mezcla fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía

en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1-2:1) para dar un compuesto 49 (784 mg) como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 739/741 ($M+NH_4$).

(4) El compuesto 49 (1,22 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregó por gotas hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M solución de tolueno, 4,2 ml), y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 3 horas. A la misma fue agregada una solución 10% ácido clorhídrico acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar un compuesto 50 (771 mg) como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 680/682 ($M+NH_4$).

(5) 2,5-dibromotiofeno 61 (1,31 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregó n-butil litio por gotas (2,59 M solución de hexano, 2,01 ml), y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. A la misma se agregó por gotas una solución de compuesto 50 anterior (2,40 g) en

tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla fue agitada a unos -78°C durante 2 horas. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y fue lavada con solución salina. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y el solente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 - 4:1) para producir un compuesto 52 (2,62 mg) como aceite castaño pálido. APCI-masa m/Z 842/844 ($M+NH_4$).

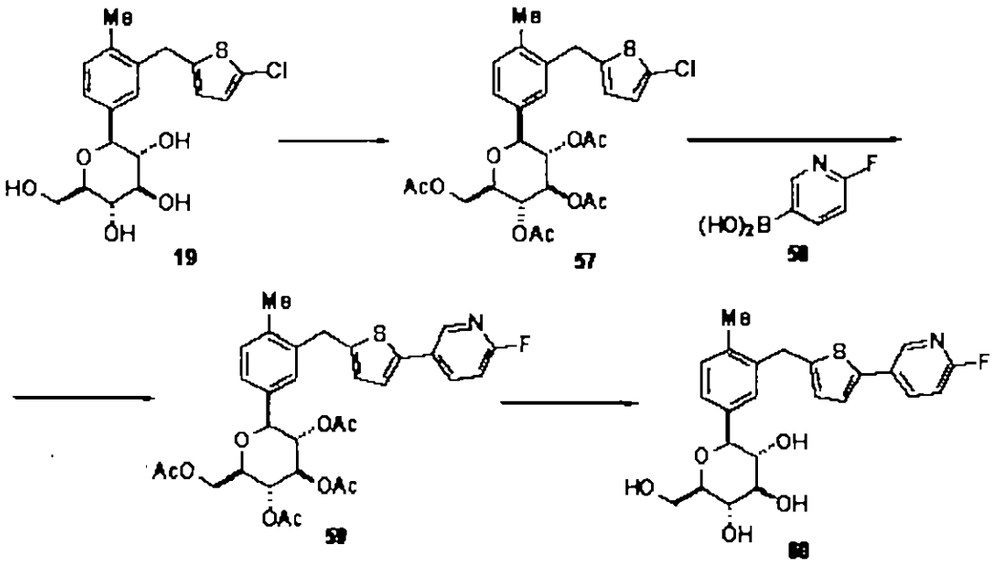
(6) El compuesto 52 fue tratado de manera similar al Ejemplo 3-(2) para producir de ésta manera 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 53 como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 826/828 ($M+NH_4$).

(7) Una solución mezcla del anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 53 (200 mg), tri-n-butil(2-pirimidinil)estaño 54 (137 mg) y bicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (II) (9 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (5 ml) fue agitado a 100°C por 7 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiente, y se agregó agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y subsiguientemente con solución salina, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue

evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 - 2:1) para producir 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno 55 (93 mg) como aceite castaño pálido. APCI-masa m/Z 826/828 ($M+NH_4$).

(8) A una solución de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno 55 anterior (90 mg) en etantiol (1,5 ml) se agregó trifluoruro de boro • complejo de dietil éter (0,42 ml) a 0°C, y la mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada nuevamente a 0°C, y se agregó a los mismos una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y una solución de tiosulfato de sodio acuosa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y tetrahidrofurano, y el extracto fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1 - 9:1) para producir de ésta manera compuesto 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno 56 deseado (27 mg) como un polvo amarillo pálido. APCI-masa m/Z 449/451 (M+H).

Ejemplo 120 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(2-fluoro-5-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno.



En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) El compuesto 19 obtenido en el Ejemplo 4 fue tratado de manera similar al Ejemplo 106 - (1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 570/572 ($M+NH_4$).

(2) Una solución del 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 anterior (200 mg), ácido 6-fluoropiridin-3-borónico 58 (117 mg), ácido tri-terc-butilfosfin·tetrafluoroborónico (24 mg), fluoruro de potasio (80 mg) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (27 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) fueron agitados a la temperatura ambiente durante 2 días bajo atmósfera de argón. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 70:30) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 59 (44 mg) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 631 ($M+NH_4$).

(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 59 anterior (39 mg) fue disuelto en 1,4-dioxano (4 ml)-tetrahidrofurano (4 ml), y a los mismos fue agregado 2N hidróxido de sodio (2 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se hizo ácida por agregado de una solución de ácido cítrico acuosa, y la mezcla fue extractada con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y luego fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 60 deseado (34 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 463 ($M+NH_4$).

Ejemplo 121 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno.

El compuesto objetivo se obtuvo de manera similar

al Ejemplo 1, desde 5-bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno. APCI-masa m/Z 478/480 ($M+NH_4$).

Ejemplo 122 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno.

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 que se obtuvo en el Ejemplo 120 (1) y ácido 3-dimetilaminofenilborónico fue usado y fue tratado de manera similar al Ejemplo 120 - (2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masa m/Z 638 (M+H).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 470 (M+H).

Ejemplo 123 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Una solución mezcla de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 53 (1,24 g) que se obtuvo en el Ejemplo 119 - (6), ácido 3-cianofenilborónico (270 ml), bicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (II) (54 mg) y 2M solución de carbonato de sodio acuosa (2,3 ml) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) fue calentado bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla fue diluída con acetato de etilo y fue lavada

sucesivamente con un sature solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa y solución salina. La mezcla fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1 - 5:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno (1,12 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 849/851 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno anterior fuee utilizado y tratado de manera similar al Ejemplo 3-(3) para dar el compuesto objeto como polvo incoloro. APCI-masa m/Z 489/491 ($M+NH_4$).

Ejemplo 124 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno.

(1) Una solución mezcla de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 (600 mg) que fue obtenido en el Ejemplo 120-(1), tri-n-butil(5-pirimidinil)estaño (600 mg), tri-terc-butilfosfina • aducto de ácido tetrafluorobórico (116 mg), fluoruro de cesio (414 mg), y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (91 mg) en 1,4-dioxano (18 ml) fue calentado bajo reflujo a 100°C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el

filtrado fue diluído con acetato de etilo y lavado con solución salina. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 - 40:60) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno (266 mg) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 597 (M+H).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno anterior fue usado y tratado de la misma manera como en el Ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo como polvo incoloro. APCI-masa m/Z 429 (M+H).

Ejemplo 125 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(2-fenil-5-tiazolilmetilbenceno

El compuesto objetivo fue preparado de manera similar al Ejemplo 1, empezando desde 5-bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-thiazolilmetil)benceno. APCI-masa m/Z 448/450 (M+H).

Ejemplo 126 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-piridil)-2-tienilmetil)benceno.

(1) Fue utilizado 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno obtenido en el Ejemplo 19 y fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-Dglucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno como cristales

incoloros. APCI-masa m/Z 590/592 ($M+NH_4$).

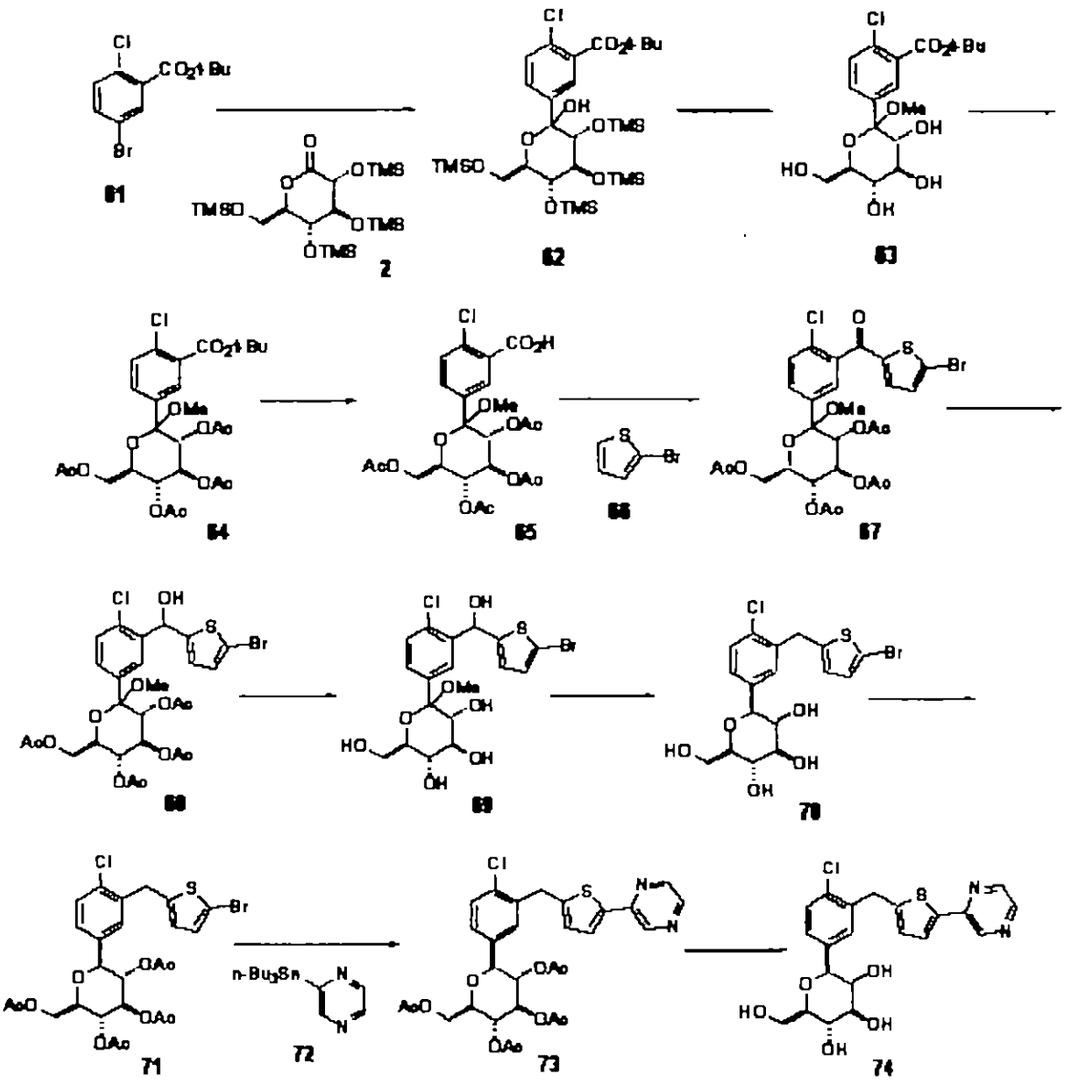
(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno anterior y tri-n-butil(3-piridil)estaño fue utilizado y tratado de manera similar al Ejemplo 124 para dar el compuesto objetivo como polvo incoloro. APCI-masa m/Z 448/450 (M+H).

Ejemplo 127 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 que se obtuvo en el Ejemplo 120-(1) y ácido 3-cianofenilborónico fue usado y tratado de manera similar al Ejemplo 120-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masa m/Z 637 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior fue utilizado y tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo como polvo incoloro. APCI-masa m/Z 469 ($M+NH_4$).

Ejemplo 128 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil)-2-tienilmetil)benceno



En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) Una solución de bromuro de mesitilo (4,74 g) en tetrahidrofurano (100 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó t-butil litio por gotas (1,43 M solución de pentano, 33 ml). La mezcla fue agitada desde -30 a -20°C durante una hora, y entonces, se agregó a los mismos una solución mezcla de t-butil 5-bromo-2-clorobenzoato 61 (4,94 g) y 2,3,4,6-

tetrakis-O-trimetilsilil-d-glucono-1,5-lactona 2 (ver US 6.515.117) (11,10 g) en tetrahidrofurano (70 ml) por gotas a -78°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora para dar un compuesto 62. Sin aislar este compuesto, se agregó una solución de ácido metansulfónico (3,75 ml) en metanol (50 ml) a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar compuesto metil éter 63 (4,55 g) del lactol como polvo amarillo pálido. APCI-masa m/Z 422/424 ($M+NH_4$).

(2) El compuesto 63 fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(1) para dar el compuesto 64. APCI-masa m/Z 590/592 ($M+NH_4$).

(3) Una solución del compuesto 63 anterior (7,10 g) en ácido fórmico (50 ml) fue agitado a 50°C durante 30 minutos. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue sometido a destilación azeotrópica con tolueno, dos veces, para dar un compuesto 64 como polvo incoloro. Sin purificación

adicional, este compuesto fue disuelto en diclorometano (50 ml). A los mismos fueron agregados cloruro de oxalilo (1,3 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota), y la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un cloruro ácido correspondiente que fue disuelto en dicloroetano (50 ml), sin purificación adicional. A la solución se agregó 2-bromotiofeno 66 (2,63 g) y la mezcla fue enfriada a 0°C. Fue agregado gradualmente a los mismos cloruro de aluminio (8,26 g), y subsiguientemente, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada, y la mezcla fue extractada con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con agua, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1-5:1) para dar un compuesto 67 (7,01 g) como polvo amarillento pálido. APCI-masa m/Z 678/680 ($M+NH_4$).

(4) El compuesto cetona anterior 67 (7,01 g) fue disuelto en etanol (50 ml), y a los mismos se agregó borohidruro de sodio (401mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente

fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución fue lavada consecutivamente con agua, 2N solución acuosa de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un compuesto 68 como polvo amarillo pálido que fue disuelto en metanol (50 ml) sin purificación adicional. A la solución, se agregó metóxido de sodio (28% solución de metanol, 5 gotas), y entonces la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar compuesto desacetilado 69 como polvo amarillo pálido. Sin purificación adicional, fue disuelto en diclorometano (170 ml) - acetonitrilo (70 ml), y a los mismos fue agregado trietilsilano (10,2 ml), y la mezcla fue enfriada a 0°C. A los mismos fue agregado por gotas trifluoruro de boro •· complejo de dietil éter (8,1 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 70 en bruto como polvo

castaño pálido. Sin purificación adicional, éste fue disuelto en diclorometano (30 ml), y se agregó a los mismos anhídrido acético (10,0 ml), piridina (8,57 ml) y 4-dimetilaminopiridina (258 mg), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la solución fue lavada consecutivamente con agua, 1N solución de ácido clorhídrico acuosa, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. La solución fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado del metanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 71 (3,17 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 634/636 ($M+NH_4$).

(5) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 71 anterior (600 mg) fue disuelto en 1,4-dioxano (11 ml). A los mismos fue agregado tri-n-butil(pirazinil)estaño 72 (720 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (206 mg) y ioduro de cobre (I) (51 mg), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento a 100°C durante 1,5 horas, bajo irradiación por microonda (500 W). La mezcla fue diluída con acetato de etilo, los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el filtrado fue

lavado con agua. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =75:25-30:70), y cristalizados del hexano-dietil éter para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 73 (263 mg) como cristales amarillos pálidos. APCI-masa m/Z 617/619 (M+H).

(6) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 73 anterior fue utilizado y tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 74 deseado como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 449/451 (M+H).

Ejemplo 129 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Fue usado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno y fue tratado de manera simlar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 482/484 ($M+NH_4$).

Ejemplo 130 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) Fue usado 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 que se obtuvo en el Ejemplo 120-(1) y ácido 3-formilfenilborónico y se trataron de manera similar al

Ejemplo 120- (2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masa m/Z 640 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior (100 mg) fue disuelto en diclorometano (2 ml), y a los mismos fue agregado trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (0,30 ml). La mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secado sobre sulfato de magnesio, y entonces, el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =9:1-1:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (82 mg). APCI-masa m/Z 662 ($M+NH_4$).

(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anteriormente obtenido fue usado y tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil) -3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 494 ($M+NH_4$).

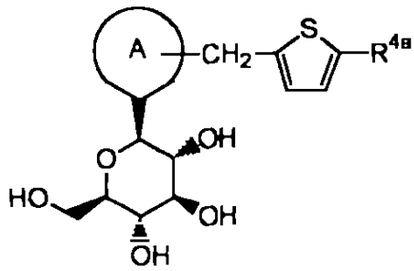
Ejemplo 131 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-fenil-3-

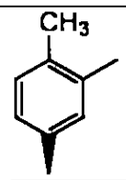
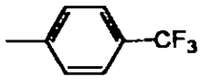
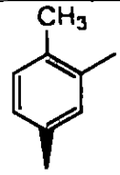
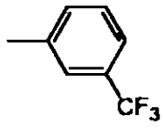
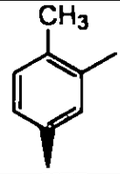
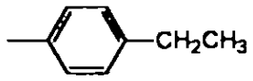
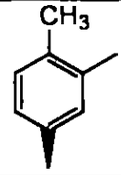
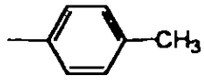
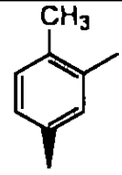
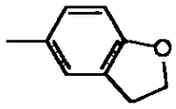
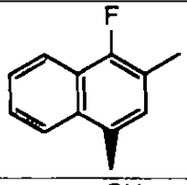
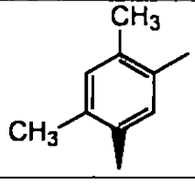
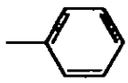
piridilmetil)benceno.

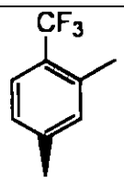
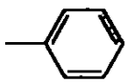
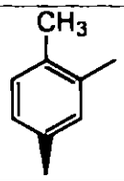
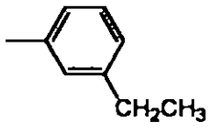
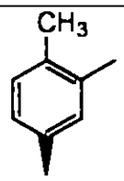
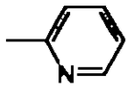
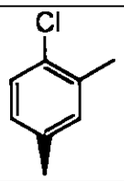
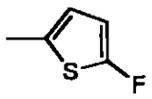
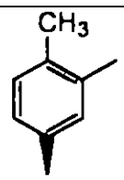
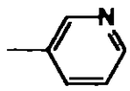
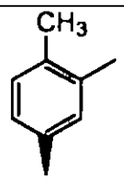
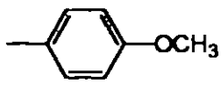
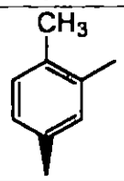
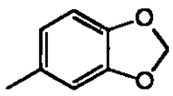
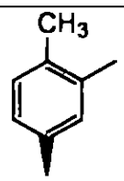
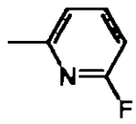
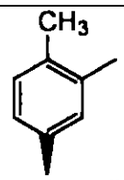
Fue utilizado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno y fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 442/444 (M+H).

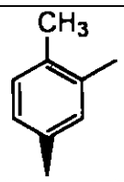
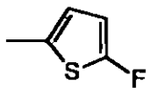
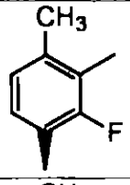
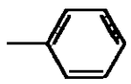
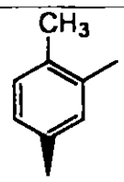
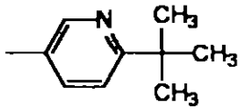
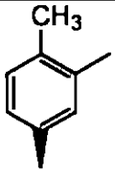
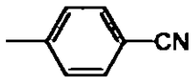
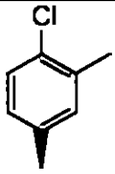
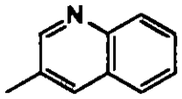
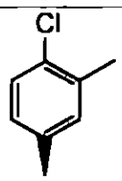
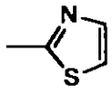
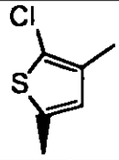
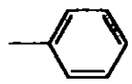
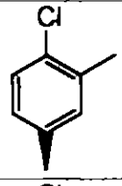
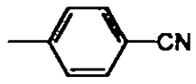
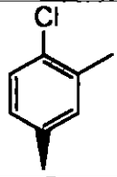
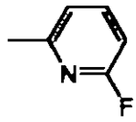
De manera similar al método descripto en cualquiera de los Ejemplos anteriores, los compuestos ilustrados en la Tabla 4 a continuación fueron preparados desde los materiales de comienzo correspondientes. Los números ilustrados en la columna de "método de preparación" en la Tabla indican el número de Ejemplo, según lo cual la preparación fue realizada de manera similar.

Tabla 4



Ejemplos	Anillo A	R^{4a}	Método de Preparación	APCI-Masa (m/Z)
132			1	512 ($M+NH_4$)
133			1	512 ($M+NH_4$)
134			4	472 ($M+NH_4$)
135			4	458 ($M+NH_4$)
136			4	486 ($M+NH_4$)
137		Cl	1	456/458 ($M+NH_4$)
138			2	458 ($M+NH_4$)

139			2	498 (M+NH_4)
140			1	472 (M+NH_4)
141			1	428 (M+H)
142			4	488/490 (M+NH_4)
143			1	428 (M+H)
144			1	474 (M+NH_4)
145			1	488 (M+NH_4)
146			1	463 (M+NH_4)
147		CF_3	1	436 (M+NH_4)

148			1	468 (M+NH_4)
149			1	462 (M+NH_4)
150			103	484 (M+H)
151			124	469 (M+NH_4)
152			122	498/500 (M+H)
153			128	454/456 (M+H)
154			2	470/472 (M+NH_4)
155			122	481/491 (M+NH_4)
156			122	466/468 (M+H)

Ejemplo 157 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-

isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Fue tratado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 496/498 ($M+NH_4$).

Ejemplo 158 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-toluol 57 (12,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo 120-(1) fue disuelto en tetrahidrofurano (120 ml) y metanol (360 ml), y a los mismos se agregó trietilamina (24,2 ml) y 10% catalizador carbono paladio (3,6 g, húmedo), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión normal. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, lavados con tetrahidrofurano, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en cloroformo, lavado consecutivamente con una solución acuosa 5% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada carbonato hidrógeno de sodio y agua, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue recristalizado del etanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno (7,79 g) como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 536 (M+NH4).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 368 ($M+NH_4$).

Ejemplo 159 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno (11,08 g) que se obtuvo en el Ejemplo 158-(1) fue disuelto en cloroformo (100 ml), y a los mismos se agregó por gotas a 0°C una solución de bromo (3,71 g) en cloroformo (13 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante 1,5 horas, y luego, a la temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla fue vertida en una solución al 10% de tiosulfato de sodio acuosa y una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo, fue lavada con solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 - 67:33) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol (7,13 g) como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 614/616 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-

(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 446/448 $(M+NH_4)$.

Ejemplo 160 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiofeno y 3-bromobenzaldehído de una manera similar al Ejemplo 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 430 $(M+NH_4)$.

Ejemplo 161 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol (500 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) fue disuelto en N,N-dimetilacetamida (10 ml), y a los mismos se agregó cianuro de zinc (98 mg), tris(dibenzylidenacetona)dipaladio(0) (77 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (47 mg) y polvo de zinc (14 mg). La mezcla fue calentada bajo agitación toda la noche a 120°C. La solución de reacción fue enfriada, diluída con acetato de etilo y agua, y los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. La capa orgánica del filtrado fue lavada dos veces con agua y consecutivamente fue lavada con solución salina. Después de secar la misma sobre sulfato de sodio, el

solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 50:50) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol (207 mg) como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 561 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 393 ($M+NH_4$).

Ejemplo 162 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno

Se trataron 4-Bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno de manera similar al Ejemplo 1 para producir de ésta manera el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 482 (M+H).

Ejemplo 163 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 466/468 ($M+NH_4$).

Ejemplo 164 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno

El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y tri-n-butil(2-pirimidinil)estaño 54 fue tratado de una manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 429 (M+H).

Ejemplo 165 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-tiazolil)-2-tienilmetil)benceno

El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y tri-n-butil(2-tiazolil)estaño fue tratado de manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 434 (M+H).

Ejemplo 166 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etil-3-piridilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 394/396 (M+H).

Ejemplo 167 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

6-Etilbenzo[b]tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se que fue obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 466/468 (M+H).

Ejemplo 168 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 (500 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 128-(4) fue disuelto en 1,2-dimethoxietano (15 ml), y a los mismos se agregó ácido 6-fluoropiridin-3-borónico 58 (228 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (94 mg) y fluoruro de cesio (738 mg). La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 - 60:40) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno (454 mg) como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 634/636 (M+H).

(2) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 483 (M+NH4), 466 (M+H).

Ejemplo 169 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-

metoxi-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 6-metoxipiridin-3-borónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 478/480 (M+H).

Ejemplo 170 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-metoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y tri-n-butil(6-metoxi-2-piridil)estaño (ver Gros, Philippe; Fort, Yves. "Synthesis" (1999), 754-756) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 478/480 (M+H).

Ejemplo 171 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno

Se trataron 5-Bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno de una manera similar al Ejemplo 2 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 437/439 ($M+NH_4$).

Ejemplo 172 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 431/433 (M+H).

Ejemplo 173 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y tri-n-butil(6-etoxi-2-piridil)estaño (ver WO 00/74681) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 128-(5) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 660/662 (M+H).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno anterior (245 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (5 ml), a los mismos se agrega una solución de hidruro de sodio (aceite, 9 mg) en etanol (5 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 90:10) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado (145 mg) como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 429/494 (M+H).

Ejemplo 174 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo

1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 496/498 ($M+NH_4$).

Ejemplo 175 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 5-Bromo-2-cloro-1-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de una manera similar a Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 500/502 ($M+NH_4$).

Ejemplo 176 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol del Ejemplo 159-(1) y ácido 4-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-toluol como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 640 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 662 ($M+NH_4$).

(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-

(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 494 ($M+NH_4$).

Ejemplo 177 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y ácido 3,4-difluorofenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 648 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 480 ($M+NH_4$).

Ejemplo 178 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 3-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido

incoloro. APCI-Masa m/Z 660/662 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 682/684 ($M+NH_4$).

(3) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 514/516 ($M+NH_4$).

Ejemplo 179 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 4-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 660/662 ($M+NH_4$).

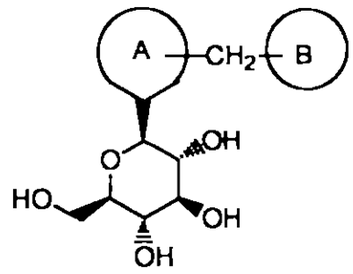
(2) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-

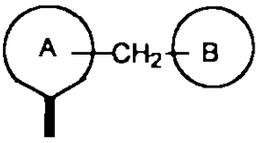
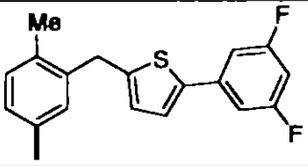
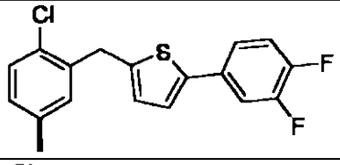
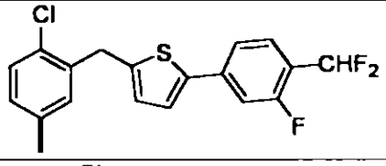
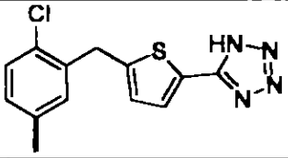
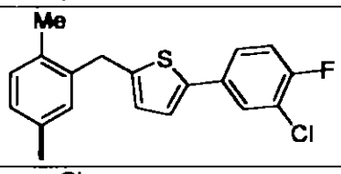
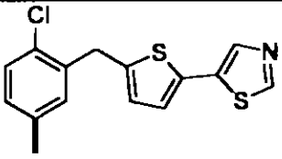
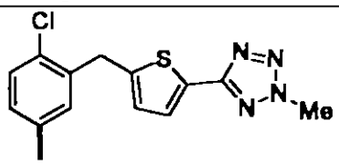
tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 682/684 ($M+NH_4$).

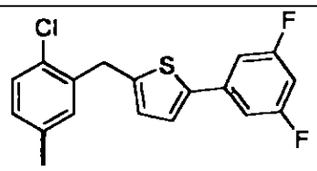
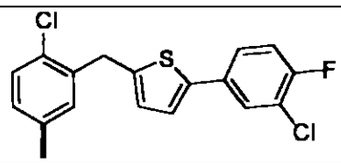
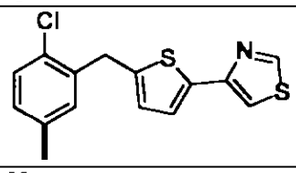
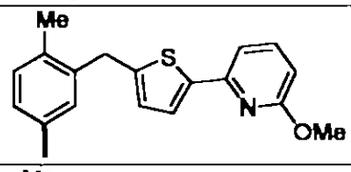
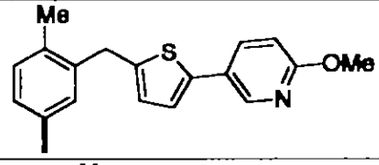
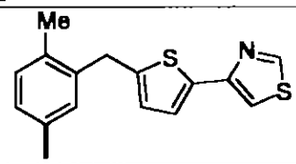
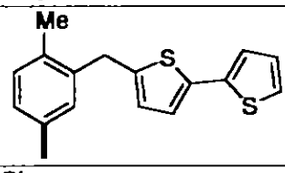
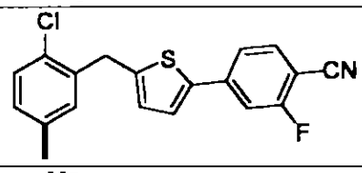
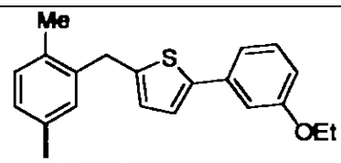
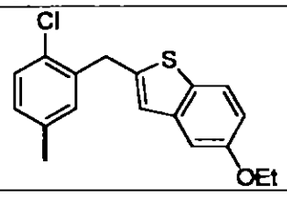
(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 514/516 ($M+NH_4$).

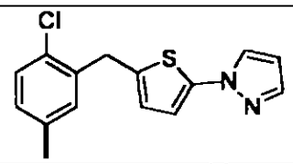
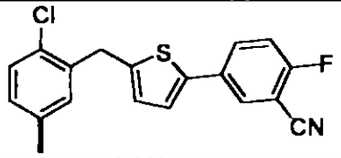
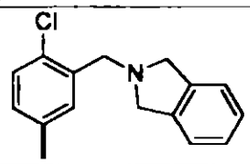
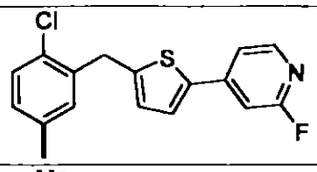
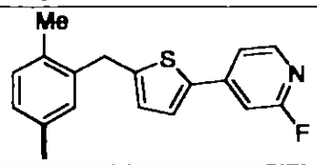
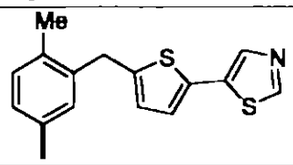
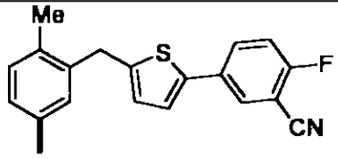
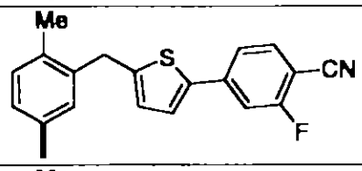
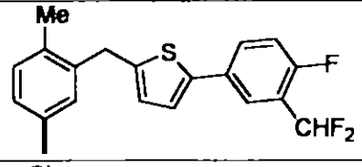
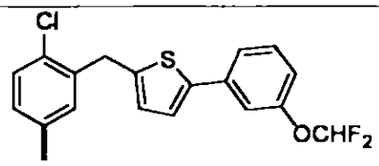
Los compuestos ilustrados en la Tabla 5 a continuación fueron preparados de manera similar a los Ejemplos precedentes desde los materiales de comienzo correspondientes.

Tabla 5



Ejemplos		APCI-Masa (m/Z)
180		480 ($M+NH_4$)
181		500/502 ($M+NH_4$)
182		532/534 ($M+NH_4$)
183		437/439* (M-H) (*ESI-Mass)
184		496/498 ($M+NH_4$)
185		454/456 (M+H)
186		470/472 ($M+NH_4$)

187		500/502 (M+NH_4)
188		516/518 (M+NH_4)
189		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)
191		458 (M+H)
192		434 (M+H)
193		450 (M+NH_4)
194		507/509 (M+NH_4)
195		488 (M+NH_4)
196		482/484 (M+NH_4)

197		437/439 (M+H)
198		507/509 ($M+NH_4$)
199		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202		434 (M+H)
203		487 ($M+NH_4$)
204		487 ($M+NH_4$)
205		512 ($M+NH_4$)
206		530/532 ($M+NH_4$)

tetrakis-O-trimetilsilil-d-glucono-1,5-lactona 2 (ver US 6.515.117) (11,10 g) en tetrahidrofurano (70 ml) por gotas a -78°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora para dar un compuesto 62. Sin aislar este compuesto, se agregó una solución de ácido metansulfónico (3,75 ml) en metanol (50 ml) a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar compuesto metil éter 63 (4,55 g) del lactol como polvo amarillo pálido. APCI-masa m/Z 422/424 ($M+NH_4$).

(2) El compuesto 63 fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(1) para dar el compuesto 64. APCI-masa m/Z 590/592 ($M+NH_4$).

(3) Una solución del compuesto 63 anterior (7,10 g) en ácido fórmico (50 ml) fue agitado a 50°C durante 30 minutos. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue sometido a destilación azeotrópica con tolueno, dos veces, para dar un compuesto 64 como polvo incoloro. Sin purificación

adicional, este compuesto fue disuelto en diclorometano (50 ml). A los mismos fueron agregados cloruro de oxalilo (1,3 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota), y la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un cloruro ácido correspondiente que fue disuelto en dicloroetano (50 ml), sin purificación adicional. A la solución se agregó 2-bromotiofeno 66 (2,63 g) y la mezcla fue enfriada a 0°C. Fue agregado gradualmente a los mismos cloruro de aluminio (8,26 g), y subsiguientemente, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada, y la mezcla fue extractada con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con agua, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1-5:1) para dar un compuesto 67 (7,01 g) como polvo amarillento pálido. APCI-masa m/Z 678/680 ($M+NH_4$).

(4) El compuesto cetona anterior 67 (7,01 g) fue disuelto en etanol (50 ml), y a los mismos se agregó borohidruro de sodio (401mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente

fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución fue lavada consecutivamente con agua, 2N solución acuosa de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un compuesto 68 como polvo amarillo pálido que fue disuelto en metanol (50 ml) sin purificación adicional. A la solución, se agregó metóxido de sodio (28% solución de metanol, 5 gotas), y entonces la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar compuesto desacetilado 69 como polvo amarillo pálido. Sin purificación adicional, fue disuelto en diclorometano (170 ml) - acetonitrilo (70 ml), y a los mismos fue agregado trietilsilano (10,2 ml), y la mezcla fue enfriada a 0°C. A los mismos fue agregado por gotas trifluoruro de boro •· complejo de dietil éter (8,1 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 70 en bruto como polvo

castaño pálido. Sin purificación adicional, éste fue disuelto en diclorometano (30 ml), y se agregó a los mismos anhídrido acético (10,0 ml), piridina (8,57 ml) y 4-dimetilaminopiridina (258 mg), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la solución fue lavada consecutivamente con agua, 1N solución de ácido clorhídrico acuosa, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. La solución fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado del metanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 71 (3,17 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 634/636 ($M+NH_4$).

(5) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)4-clorobenceno 71 anterior (600 mg) fue disuelto en 1,4-dioxano (11 ml). A los mismos fue agregado tri-n-butil(pirazinil)estaño 72 (720 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (206 mg) y ioduro de cobre (I) (51 mg), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento a 100°C durante 1,5 horas, bajo irradiación por microonda (500 W). La mezcla fue diluída con acetato de etilo, los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el filtrado fue

lavado con agua. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =75:25-30:70), y cristalizados del hexano-dietil éter para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 73 (263 mg) como cristales amarillos pálidos. APCI-masa m/Z 617/619 (M+H).

(6) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 73 anterior fue utilizado y tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno 74 deseado como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 449/451 (M+H).

Ejemplo 129 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Fue usado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno y fue tratado de manera simlar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 482/484 ($M+NH_4$).

Ejemplo 130 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) Fue usado 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 que se obtuvo en el Ejemplo 120-(1) y ácido 3-formilfenilborónico y se trataron de manera similar al

Ejemplo 120- (2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masa m/Z 640 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior (100 mg) fue disuelto en diclorometano (2 ml), y a los mismos fue agregado trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (0,30 ml). La mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secado sobre sulfato de magnesio, y entonces, el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =9:1-1:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (82 mg). APCI-masa m/Z 662 ($M+NH_4$).

(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anteriormente obtenido fue usado y tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil) -3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 494 ($M+NH_4$).

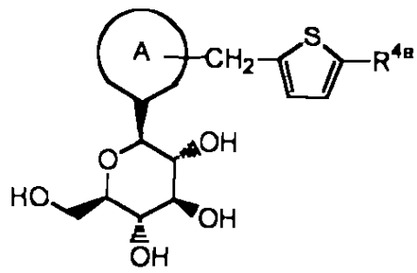
Ejemplo 131 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-fenil-3-

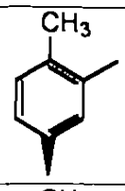
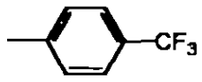
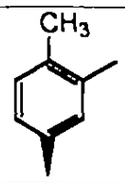
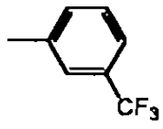
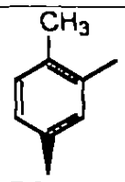
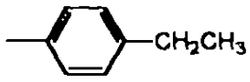
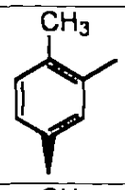
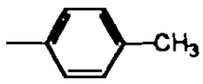
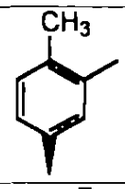
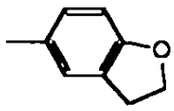
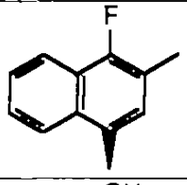
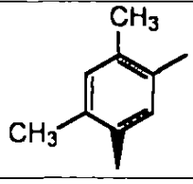
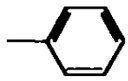
piridilmetil)benceno.

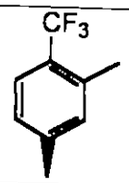
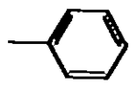
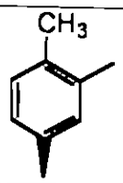
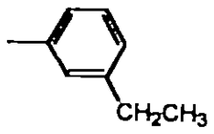
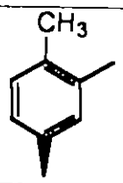
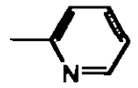
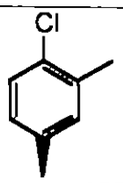
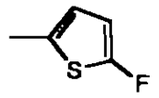
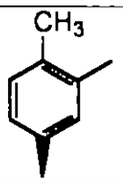
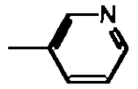
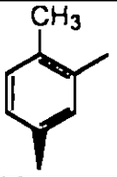
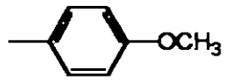
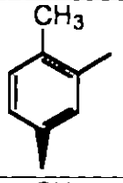
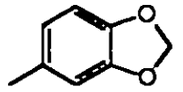
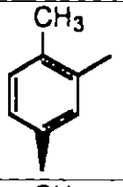
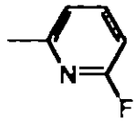
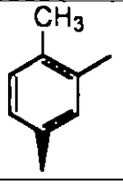
Fue utilizado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno y fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 442/444 (M+H).

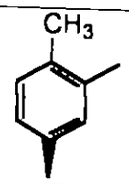
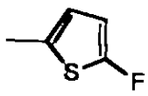
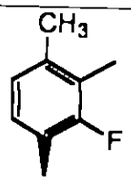
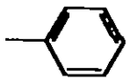
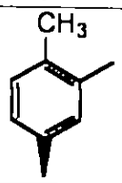
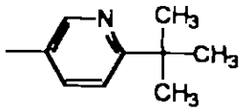
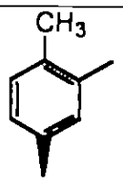
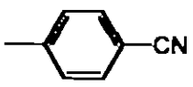
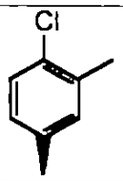
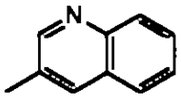
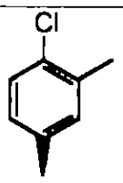
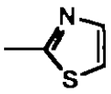
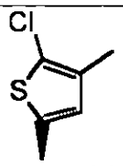
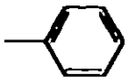
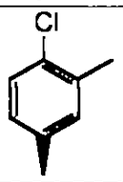
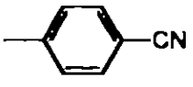
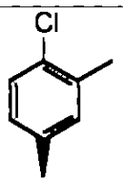
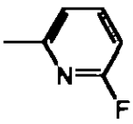
De manera similar al método descripto en cualquiera de los Ejemplos anteriores, los compuestos ilustrados en la Tabla 4 a continuación fueron preparados desde los materiales de comienzo correspondientes. Los números ilustrados en la columna de "método de preparación" en la Tabla indican el número de Ejemplo, según lo cual la preparación fue realizada de manera similar.

Tabla 4



Ejemplos	Anillo A	R^{4a}	Método de Preparación	APCI-Masa (m/Z)
132			1	512 ($M+NH_4$)
133			1	512 ($M+NH_4$)
134			4	472 ($M+NH_4$)
135			4	458 ($M+NH_4$)
136			4	486 ($M+NH_4$)
137		Cl	1	456/458 ($M+NH_4$)
138			2	458 ($M+NH_4$)

139			2	498 ($M+NH_4$)
140			1	472 ($M+NH_4$)
141			1	428 (M+H)
142			4	488/490 ($M+NH_4$)
143			1	428 (M+H)
144			1	474 ($M+NH_4$)
145			1	488 ($M+NH_4$)
146			1	463 ($M+NH_4$)
147		CF_3	1	436 ($M+NH_4$)

148			1	468 ($M+NH_4$)
149			1	462 ($M+NH_4$)
150			103	484 (M+H)
151			124	469 ($M+NH_4$)
152			122	498/500 (M+H)
153			128	454/456 (M+H)
154			2	470/472 ($M+NH_4$)
155			122	481/491 ($M+NH_4$)
156			122	466/468 (M+H)

Ejemplo 157 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-

isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Fue tratado 5-Bromo-2-cloro-1-(6-isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 496/498 ($M+NH_4$).

Ejemplo 158 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-toluol 57 (12,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo 120-(1) fue disuelto en tetrahidrofurano (120 ml) y metanol (360 ml), y a los mismos se agregó trietilamina (24,2 ml) y 10% catalizador carbono paladio (3,6 g, húmedo), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión normal. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, lavados con tetrahidrofurano, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en cloroformo, lavado consecutivamente con una solución acuosa 5% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada carbonato hidrógeno de sodio y agua, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue recristalizado del etanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno (7,79 g) como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 536 (M+NH4).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 368 ($M+NH_4$).

Ejemplo 159 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno (11,08 g) que se obtuvo en el Ejemplo 158-(1) fue disuelto en cloroformo (100 ml), y a los mismos se agregó por gotas a 0°C una solución de bromo (3,71 g) en cloroformo (13 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante 1,5 horas, y luego, a la temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla fue vertida en una solución al 10% de tiosulfato de sodio acuosa y una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo, fue lavada con solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 - 67:33) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol (7,13 g) como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 614/616 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-

(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 446/448 $(M+NH_4)$.

Ejemplo 160 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiofeno y 3-bromobenzaldehído de una manera similar al Ejemplo 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 430 $(M+NH_4)$.

Ejemplo 161 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol (500 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) fue disuelto en N,N-dimetilacetamida (10 ml), y a los mismos se agregó cianuro de zinc (98 mg), tris(dibenzylidenacetona)dipaladio(0) (77 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (47 mg) y polvo de zinc (14 mg). La mezcla fue calentada bajo agitación toda la noche a 120°C. La solución de reacción fue enfriada, diluída con acetato de etilo y agua, y los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. La capa orgánica del filtrado fue lavada dos veces con agua y consecutivamente fue lavada con solución salina. Después de secar la misma sobre sulfato de sodio, el

solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 50:50) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol (207 mg) como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 561 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 393 ($M+NH_4$).

Ejemplo 162 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno

Se trataron 4-Bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno de manera similar al Ejemplo 1 para producir de ésta manera el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 482 (M+H).

Ejemplo 163 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 466/468 ($M+NH_4$).

Ejemplo 164 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno

El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y tri-n-butil(2-pirimidinil)estaño 54 fue tratado de una manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 429 (M+H).

Ejemplo 165 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-tiazolil)-2-tienilmetil)benceno

El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y tri-n-butil(2-tiazolil)estaño fue tratado de manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 434 (M+H).

Ejemplo 166 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etil-3-piridilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 394/396 (M+H).

Ejemplo 167 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

6-Etilbenzo[b]tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se que fue obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 466/468 (M+H).

Ejemplo 168 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 (500 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 128-(4) fue disuelto en 1,2-dimethoxietano (15 ml), y a los mismos se agregó ácido 6-fluoropiridin-3-borónico 58 (228 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (94 mg) y fluoruro de cesio (738 mg). La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 - 60:40) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno (454 mg) como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 634/636 (M+H).

(2) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 483 (M+NH4), 466 (M+H).

Ejemplo 169 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-

metoxi-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 6-metoxipiridin-3-borónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 478/480 (M+H).

Ejemplo 170 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-metoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y tri-n-butil(6-metoxi-2-piridil)estaño (ver Gros, Philippe; Fort, Yves. "Synthesis" (1999), 754-756) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 478/480 (M+H).

Ejemplo 171 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno

Se trataron 5-Bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno de una manera similar al Ejemplo 2 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 437/439 ($M+NH_4$).

Ejemplo 172 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 431/433 (M+H).

Ejemplo 173 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y tri-n-butil(6-etoxi-2-piridil)estaño (ver WO 00/74681) fueron tratados de manera similar al Ejemplo 128-(5) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 660/662 (M+H).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno anterior (245 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (5 ml), a los mismos se agrega una solución de hidruro de sodio (aceite, 9 mg) en etanol (5 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 90:10) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado (145 mg) como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 429/494 (M+H).

Ejemplo 174 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo

1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 496/498 ($M+NH_4$).

Ejemplo 175 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 5-Bromo-2-cloro-1-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de una manera similar a Ejemplo 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 500/502 ($M+NH_4$).

Ejemplo 176 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol del Ejemplo 159-(1) y ácido 4-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-toluol como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 640 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 662 ($M+NH_4$).

(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-

(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 494 ($M+NH_4$).

Ejemplo 177 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol

(1) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-toluol que se obtuvo en el Ejemplo 159-(1) y ácido 3,4-difluorofenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 648 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 106-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-toluol deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 480 ($M+NH_4$).

Ejemplo 178 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 3-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido

incoloro. APCI-Masa m/Z 660/662 ($M+NH_4$).

(2) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 682/684 ($M+NH_4$).

(3) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar el 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 514/516 ($M+NH_4$).

Ejemplo 179 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 que fue obtenido en el Ejemplo 128-(4) y ácido 4-formilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 660/662 ($M+NH_4$).

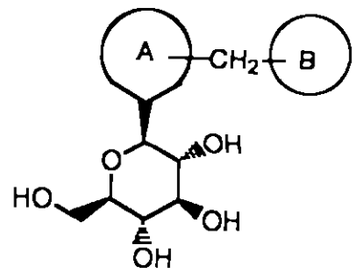
(2) El anterior 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-

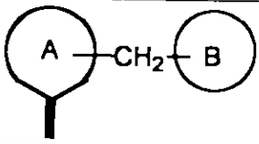
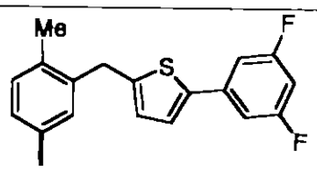
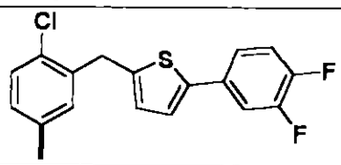
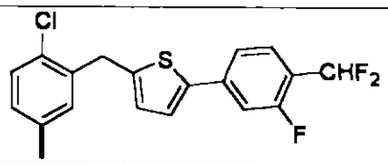
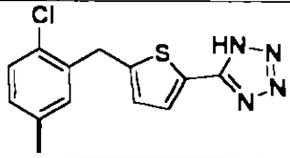
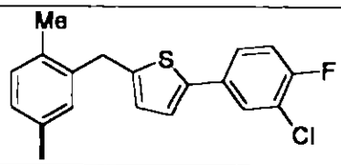
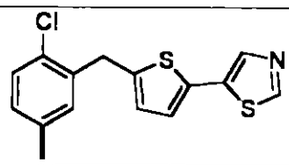
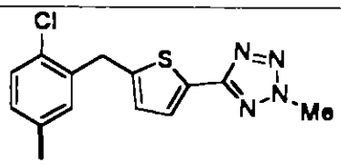
tienilmetil)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 682/684 ($M+NH_4$).

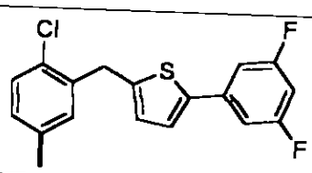
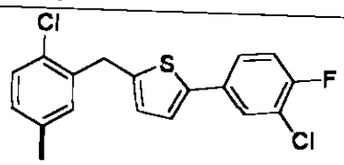
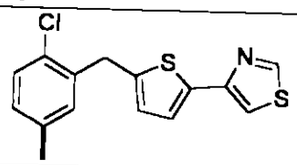
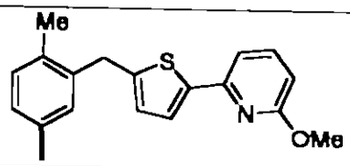
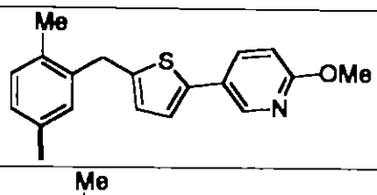
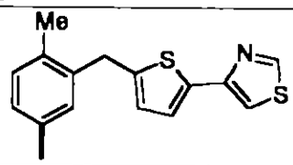
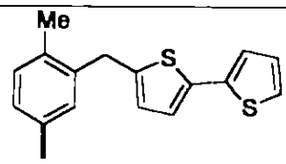
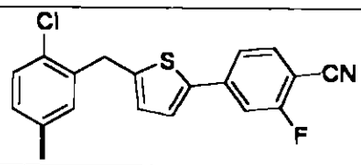
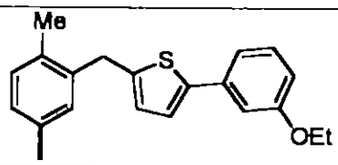
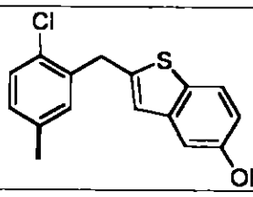
(3) El 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo 120-(3) para dar 1-(ß-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometifenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 514/516 ($M+NH_4$).

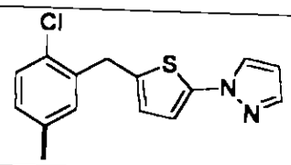
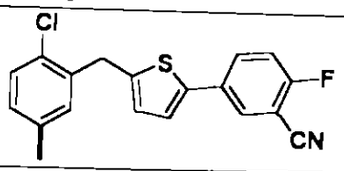
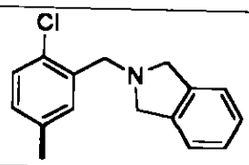
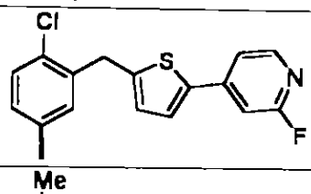
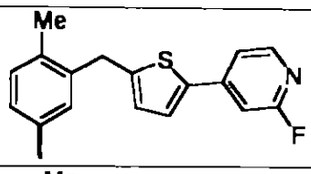
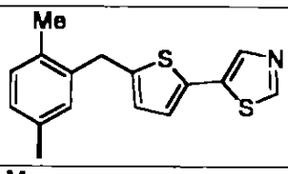
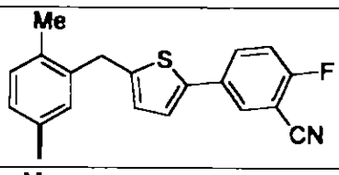
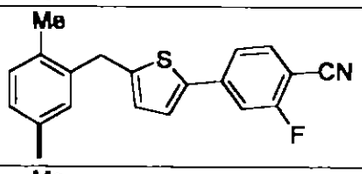
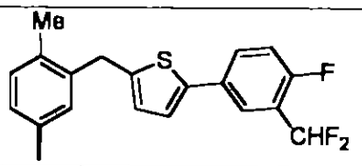
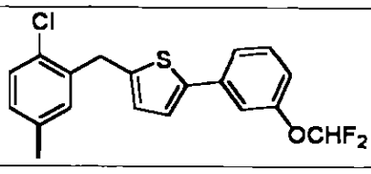
Los compuestos ilustrados en la Tabla 5 a continuación fueron preparados de manera similar a los Ejemplos precedentes desde los materiales de comienzo correspondientes.

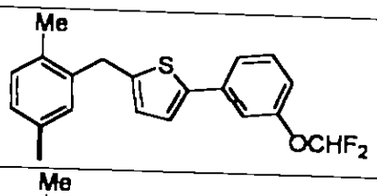
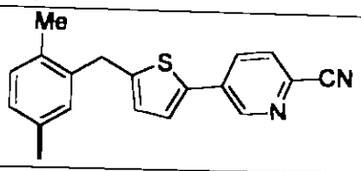
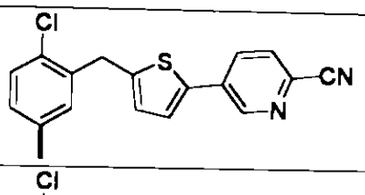
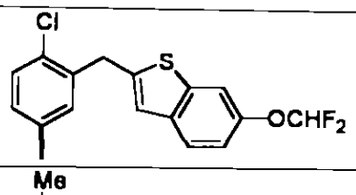
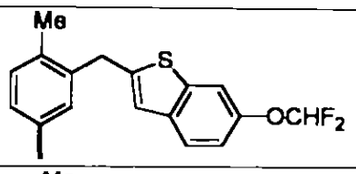
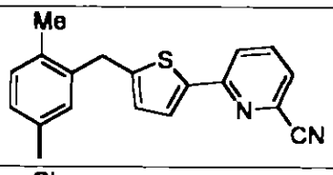
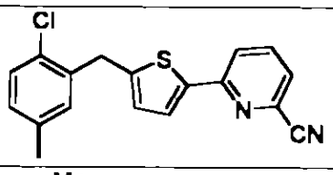
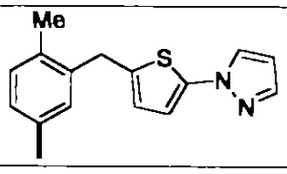
Tabla 5



Ejemplos		APCI-Masa (m/Z)
180		480 ($M+NH_4$)
181		500/502 ($M+NH_4$)
182		532/534 ($M+NH_4$)
183		437/439* (M-H) (*ESI-Mass)
184		496/498 ($M+NH_4$)
185		454/456 (M+H)
186		470/472 ($M+NH_4$)

187		500/502 ($M+NH_4$)
188		516/518 ($M+NH_4$)
189		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)
191		458 (M+H)
192		434 (M+H)
193		450 ($M+NH_4$)
194		507/509 ($M+NH_4$)
195		488 ($M+NH_4$)
196		482/484 ($M+NH_4$)

197		437/439 (M+H)
198		507/509 ($M+NH_4$)
199		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202		434 (M+H)
203		487 ($M+NH_4$)
204		487 ($M+NH_4$)
205		512 ($M+NH_4$)
206		530/532 ($M+NH_4$)

207		510 (M+NH$_4$)
208		470 (M+NH$_4$)
209		490/492 (M+NH$_4$)
210		504/506 (M+NH$_4$)
211		484 (M+NH$_4$)
212		470 (M+NH$_4$)
213		490/492 (M+NH$_4$)
214		417 (M+H)

Ejemplo de referencia 1

3-Bromo-1-(5-etil-2-tienilmetil)benceno

(1) Una solución de 1,3-dibromobenceno (3,7 g) en tetrahidrofurano (25 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano; 5,55 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos, y a los mismos se agregó por gotas una solución de 5-etil-2-tiofencarboxaldehído (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3 - 85:15) para dar 3-Bromofenil-5-etil-2-tienilmetanol (2,97 g) como un jarabe amarillo pálido. APCI-masa m/Z 279/281 ($M+H-H_2O$).

(2) El 3-Bromofenil-5-etil-2-tienilmetanol anterior (2,90 g) fue disuelto en diclorometano (38 ml), y la mezcla fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregaron trietilsilano (6,18 ml) y trifluoruro de boro • complejo de dietil éter (2,45 ml),

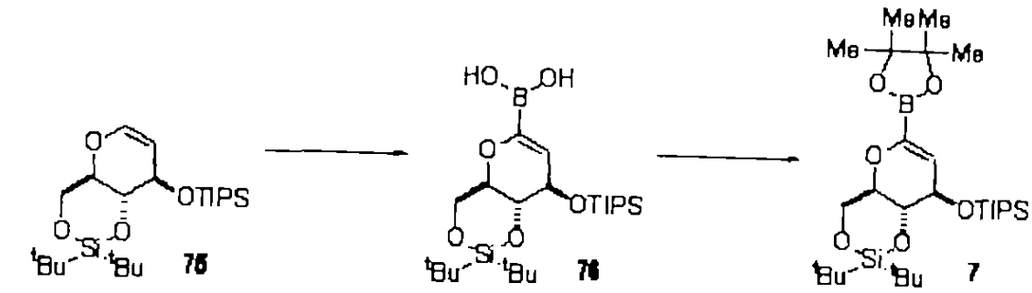
y la mezcla fue calentada gradualmente a la temperatura ambiente durante un período de una hora. La mezcla fue basificada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la capa de diclorometano fue recolectada, secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar el 3-bromo-(5-etil-2-tienilmetil)benceno deseado (2,57 g) como un jarabe incoloro. APCI-masa m/Z 281/283 (M+H).

Ejemplo de referencia 2

5-Bromo-1-(4-etilfenilmetil)-1H-piridin-2-ona.

5-Bromo-1H-piridin-2-ona (1,04 g) y bromuro de 4-etilbencilo (1,43 g) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a los mismos se agregó carbonato de potasio (1,66 g). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente de noche, fue diluída con acetato de etilo, y lavada consecutivamente con agua y solución salina. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 - 3:1) para dar 5-bromo-1-(4-etilfenilmetil)-1H-piridin-2-ona (1,58 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 292/294 (M+H).

Ejemplo de referencia 3



En el esquema anterior, los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

(1) Una solución de sililado glucal 75 (ver Parker y col, "Org. Lett." 2000, 2, 497-499) (7,00 g) en tetrahidrofurano (70 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A los mismos se agregó t-butil litio por gotas (1,45 M solución de pentano, 49,0 ml) durante un período de 10 minutos. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 15 minutos, y luego fue calentada a la temperatura ambiente, y fue agitada adicionalmente durante 30 minutos. La mezcla fue enfriada de nuevo a -78°C, y a los mismos se agregó borato de trimetilo (8,90 ml) en una porción. Después de 15 minutos, la solución de reacción fue calentada a temperatura ambiente durante un período de una hora, y a los mismos se agregó agua (100 ml) a 0°C. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, y se extrajo dos veces con dietil éter. El extracto fue lavado con agua, y entonces fue lavado con solución salina. El resultante fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto 76

que fue usado en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

(2) La cantidad completa del compuesto 76 anterior fue disuelto en tolueno (65 ml), y a los mismos se agregó pinacol (2,24 g). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 17 horas. La solución de reacción fue vertida en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue lavado con solución salina, fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto 7 (10,4 g) como un semisólido amarillo que fue usado en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. APCI-masa m/Z 569 (M+H).

Ejemplo de referencia 4

5-Bromo-2-metilbenzaldehído

(1) Metil 5-bromo-2-metilbenzoato (ver la Publicación de Patente Japonesa sin examinar No. 9-263549) (16,12 g) fue disuelto en metanol (100 ml), y a los mismos se agregó solución acuosa con 10% de hidróxido de sodio (50 ml). La mezcla fue agitada a 50°C durante 40 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se ajustó a pH 1 por agregado de solución acuosa 10% de ácido clorhídrico, y fue diluído con agua. El polvo precipitado fue recolectado por medio de filtración, y secado para producir de ésta manera ácido 5-bromo-2-

metilbenzoico (14,1 g). ESI-masa m/Z 213/215 (M-H).

(2) El ácido 5-bromo-2-metilbenzoico anterior (10,0 g) fue suspendido en diclorometano (100 ml), y a los mismos se agrega cloruro de oxalilo (8,1 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-metilbenzoilo. Este cloruro de benzoilo fue disuelto en diclorometano (200 ml), y a los mismos se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,3 g). A la mezcla se agregó por gotas trietilamina (20 ml) a 0°C, y la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, y fue lavado consecutivamente con agua, solución 10% de ácido clorhídrico acuosa, agua, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y solución salina. El extracto fue secado sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida (12,25 g) como aceite. APCI-masa m/Z 258/260 (M+H).

(3) Una solución de N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida anterior (12,2 g) en tetrahidrofurano (100 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se agregó por gotas diisobutil hidruro de aluminio (1,0 M solución de tolueno, 75 ml), y la mezcla

fue agitada a la misma temperatura durante una hora. Se agregó a los mismos solución 10% de ácido clorhídrico acuosa (50 ml), y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y fue lavada consecutivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo se solidificó para dar 5-bromo-2-metilbenzaldehído (8,73 g). APCI-masa m/Z 213/215 ($M+H+MeOH-H_2O$).

Ejemplo de referencia 5

5-Bromo-2-cloro-1-(5-etil-2-tienilmetil)benceno

(1) Ácido 5-Bromo-2-clorobenzoico (5,00 g) fue suspendido en diclorometano (10 ml), y a los mismos se agrega cloruro de oxalilo (2,2 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo. Este compuesto y 2-etiltiofeno (2,38 g) fue disuelto en diclorometano (20 ml), y a los mismos se agregó cloruro de aluminio (3,11 g) a 0°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción fue vertida en solución acuosa 10% de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado

consecutivamente con solución 10% ácido clorhídrico acuosa, agua, con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y con solución salina, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1) para dar 5-bromo-2-clorofenil 5-etil-2-tienil cetona (5,29 g) como un aceite. APCI-masa m/Z 329/331 (M+H).

(2) Una solución de 5-bromo-2-clorofenil 5-etil-2-tienil cetona anterior (5,29 g) en diclorometano (50 ml) - acetonitrilo (50 ml) fue refrigerada bajo enfriamiento con hielo, y a los mismos se agrega trietilsilano por gotas (7,69 ml) y trifluoruro de boro • complejo de dietil éter (6,1 ml). A continuación, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas, y refrigerada de nuevo bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo, lavada con una solución salina, y secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-etil-2-tienilmetil)benceno (4,52 g) como un líquido incoloro.

Ejemplo de referencia 6

3-Bromo-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

Fue utilizado ácido 3-bromobenzoico y 2-n-propiltiofeno y fue tratado de manera similar al Ejemplo 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 7

5-Bromo-1-(5-etil-2-tienilmetil)2-metoxibenceno

(1) Una solución de 2-etiltiofeno (3,00 g) en tetrahidrofurano (36 ml) fue enfriada a 0°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,56 M solución de hexano; 17,1 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y fue enfriada a -78°C, y a los mismos se agregó por gotas una suspensión de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (5,74 g) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas, fue calentada a 0°C, y a los mismos se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue lavado con solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 85:15) para dar 5-bromo-2-metoxifenil-5-etil-2-tienilmetanol (5,99 g) como un jarabe amarillo pálido. APCI-masa m/Z 309/311 (M+H-H_2O).

(2) El 5-bromo-2-metoxifenil-5-etil-2-tienilmetanol anterior fue tratado de manera simlar al Ejemplo de referencia 1-(2) para dar 5-bromo-(5-etil-2-tienilmetil)-2-metoxibenceno como aceite. APCI-masa m/Z 311/313 (M+H).

Ejemplo de referencia 8

3-Bromo-1-(5-etil-2-tienilmetil)-4- metoxibenceno

Fueron utilizados 2-etiltiofeno y 3-bromo-4-metoxibenzaldehído y fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 9

3-Bromo-1-(4-n-propil-2-tienilmetil)benceno

(1) Fueron utilizados 3-n-propiltiofeno y 3-bromobenzaldehído y se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 - (1) para dar 3-Bromofenil-4-n-propil-2-tienil metanol. APCI-masa m/Z 293/295 (M+H-H_2O).

(2) Una solución de 3-Bromofenil-4-n-propil-2-tienil metanol anterior (2,4 g) en acetonitrilo (10 ml) fue agregado por gotas a una solución mezcla de clorotrimetilsilano (4,54 ml) y el ioduro de sodio (5,36 g) en acetonitrilo (10 ml) a 0°C, durante un período de 2 horas. La mezcla fue agitada adicionalmente a la temperatura ambiente durante 5 minutos, y fue enfriada de nuevo a 0°C. Una solución acuosa (10 ml) de

hidróxido de sodio (1,0 g) se agregó a los mismos, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, fue lavada consecutivamente con una solución de tiosulfato de sodio acuosa, agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 3-bromo-1-(4-n-propil-2-tienil)benceno (1,97 g) como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 10

5-Bromo-2-cloro-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

Fueron utilizado ácido 5-bromo-2-clorobenozoico y 2-n-propiltiofeno y fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 11

5-Bromo-2-metoxi-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

Se usaron 2-n-propiltiofeno y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído y fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 325/327 (M+H).

Ejemplo de referencia 12

3-Bromo-1-(4-etil-2-tienilmetil)benceno

Fueron utilizados 3-etiltiofeno y 3-bromobenzaldehído y fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo.

APCI-masa m/Z 281/283 (M+H).

Ejemplo de referencia 13

3-Bromo-1-(4-cloro-5-etil-2-tienilmetil)benceno

(1) A una solución de 5-etil-2-tiofencarboxialdehído (6,0 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) fue agregado N-clorosuccinimida (8,57 g), y la mezcla fue agitada a la temeperatura ambiente durante 2 horas, y subsiguientemente se agitaron bajo calentamiento a 60°C durante 2 horas. La N-succinclorimida (4,00 g) se agregó a los mismos adicionalmente, y la mezcla fue agitada adicionalmente bajo calentamiento a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, fue lavada con solución salina, y secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 33:1) para dar 4-cloro-5-etil-2-tiofencarboxaldehído (3,1 g) como aceite incoloro.

(2) El 4-cloro-5-etil-2-tiofencarboxaldehído anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1 para dar 3-bromo-(4-cloro-5-etil-2-tienilmetil)benceno como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 347/349 (M+H+MeOH).

Ejemplo de referencia 14

5-Bromo-2-cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) A una solución de 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotionafteno (9,83 g) en etilén glicol (100 ml) fue agregado hidrato de hidrazina (10,4 ml) e hidróxido de potasio (13,0 g), y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de argón a 190°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y fue vertida en el agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 4,5,6,7-tetrahidrotionafteno (2,75g) como aceite incoloro.

(2) El 4,5,6,7-tetrahidrotionafteno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 341/343 (M+H).

Ejemplo de referencia 15

5-Bromo-2-cloro-1-(5-etil-4-metil-2-tienilmetil)benceno

(3) 2-acetil-3-metiltiofeno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 329/331 (M+H).

Ejemplo de referencia 16

5-Bromo-2-cloro-1-(2-tieno[3,2-b]tienilmetil)benceno

(1) El ácido 5-bromo-2-clorobenzoico fue tratado de

manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) y (3) para dar 5-bromo-2-clorobenzaldehído. APCI-masa m/Z 233/235 ($M+H+MeOH-H_2O$).

(2) El anterior 5-bromo-2-clorobenzaldehído y tieno[3,2-b]tiofeno (ver Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. "J. Chem. Soc. Perkin Trans" 1 1997, 3465 - 3470) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(2-tieno[3,2-b]tienilmetil)benceno como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 343/345 (M+H).

Ejemplo de referencia 17

5-Bromo-2-cloro-1-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno

Fue tratado 2-clorotiofeno de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 18

5-Bromo-2-cloro-1-(5-fenilmetil-2-tienilmetil)benceno

Fue tratado 2-benzoiltiofeno de manera similar al Ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 377/379 (M+H).

Ejemplo de referencia 19

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(2-tienil)-2-tienilmetil)benceno

2,2'-Bitiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron utilizados y tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 369/371 (M+H).

Ejemplo de referencia 20

5-Bromo-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

(1) A una solución de 2-bromo-5-clorotiofeno (4,11 g), ácido tiofen-2-borónico (4,00 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,20 g) y 2M solución de carbonato de sodio acuosa (31,3 ml) en dimetoxietano (100 ml) fue calentada bajo reflujo bajo atmósfera de argón durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, y se extrajo con acetato de etilo. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-(5-cloro-2-tienil)tiofeno (3,37 g) como aceite amarillo pálido.

(2) El 2-(5-cloro-2-tienil)tiofeno y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico anterior que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron utilizados y tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para producir 5-bromo-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 383/385 (M+H).

Ejemplo de referencia 21

5-Bromo-2-cloro-1-(4-cloro-5-etil-2-tienilmetil)benceno

2-acetil-3-clorotiofeno (ver Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 2000-34230) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 14 para dar el

compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 347/349 (M+H).

Ejemplo de referencia 22 5-Cloro-4-metiltiofeno

El compuesto objetivo fue preparado según un método descripto en la Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 10-324632.

Ejemplo de referencia 23

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)benceno

2-(5-Cloro-2-tienil)tiofeno y ácido 5-bromo-2-clorobenzoico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 24

5-Bromo-2-cloro-1-(5-trifluorometil-2-tienilmetil)benceno

2-Trifluorometiltiofeno (ver Publicación de patente Japonesa sin examinar No. 2000-34239) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para producir el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 25

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-(2-Piridil)tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7-(1) para dar (5-bromo-2-clorofenil)-[5-(2-

piridil)-2-tienil]metanol como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 380/382 (M+H).

(2) Una solución de 5-bromo-2-clorofenil-5-(2-piridil)-2-tienilmetanol (3,52 g) anterior en ácido trifluoracético (45 ml) se agregó a una solución de borohidruro de sodio (1,75 g) en ácido trifluoracético (45 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas. El ácido trifluoracético fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue basificado con una solución de hidróxido de potasio acuosa, y se extrajo con dietil éter. El extracto fue secado sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1-4:1) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)benceno (2,42 g) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 364/366 (M+H).

Ejemplo de la referencia 26

5-Bromo-1-(5-cloro-2-tienilmetil)-2-fenilbenceno

(1) Ácido 5-Bromo-2-iodobenzoico (ver Jorg Frahn, A. - Dieter Schluter "Synthesis" 1997, 1301-1304) y 2-clorotiofeno fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo(5-cloro-2-tienilmetil)-2-iodobenceno como aceite incoloro.

(2) A una solución de 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmetil)-2-iodobenceno (1,0 g) anterior en dietoxietano (10 ml)

se agregó ácido fenilborónico (310 mg), bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (85 mg) y 2M solución de carbonato de sodio acuosa (3,8 ml), y la mezcla fue agitada toda la noche a 50°C. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmetil)-2-fenilbenceno (683 mg) como aceite.

Ejemplo de referencia 27 2-Clorotieno[3,2-b]tiofeno

(1) Una solución de tieno[3,2-b]tiofeno (ver Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. "J. Chem. Soc. Perkin Trans 1" 1997, 3465 - 3470) (1,27 g) en tetrahidrofurano (30 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano, 5,70 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos, y fue enfriada de nuevo a -78°C. A la misma se agregó una solución de percloretano (2,14 g) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora, y fue calentada a 0°C. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía

en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-Clorotieno[3,2-b]tiofeno (1,19 g) como un sólido.

Ejemplo de referencia 28

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metoxibenceno

El tianafteno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo. ESI-Masa m/Z 331/333 (M+H).

Ejemplo de referencia 29

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

Tianafteno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 30

3-Bromo-1-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 5-Metilbenzo[b]tiofeno y 3-bromobenzaldehído de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 31

3-Bromo-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) A una solución de 2,4-difluorobenzaldehído (5,0 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se agregó metil tioglicolato (3,45 ml) y trietilamina (10 ml), y la mezcla fue agitada toda la noche a 80°C. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, fue lavada con agua y

solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1) para dar 6-fluoro-2-metoxicarbonilbenzo[b]tiofeno (1,32 g) como un polvo incoloro. GC-EI-masa m/Z 210 (M).

(2) El 6-fluoro-2-metoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(1) para dar ácido 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico como un polvo incoloro. ESI-masa m/Z 195 (M-H).

(3) El ácido 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) para dar 6-fluoro-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)benzo[b]tiofeno como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 240 (M+H).

(4) Una solución de 1,3-dibromobenceno (493 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano, 0,86 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó por gotas una solución de 6-fluoro-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)benzo[b]tiofeno (500 mg) anterior en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla fue calentada a la temperatura ambiente, y a los mismos fue agregado una

solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5-85:15) para dar 3-Bromofenil 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il cetona (479 mg) como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 335/337 ($M+NH_4$).

(5) La 3-Bromofenil 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il cetona anterior fue tratada de manera similar al Ejemplo de referencia 5-(2) para dar 3-bromo-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro.

Ejemplo de referencia 32

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-fluorobenceno

Tianafteno y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 33

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etoxibenceno

Tianafteno y 5-bromo-2-etoxibenzaldehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 34

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-fluorobenceno

Se trataron tianafteno y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 35

2-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-4-bromo-1-metoxinaftaleno

2,4-Dibromo-1-metoxinaftaleno (ver J. Clayden, y col. "Org. Lett., 5", (2003) 831) y benzo[b]tiofeno-2-carboxialdehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 1 dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 36

3-Bromo-1-(5-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

El ácido 5-Trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 31-(3), (4), y (5) para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 37

3-Bromo-1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

3-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxialdehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 38

3-Bromo-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,5-Difluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 31 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 39

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-metilbenceno

(1) El ácido 3-Bromo-4-metilbenzoico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) y (3) para dar 3-bromo-4-metilbenzaldehído como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 213/215 (M+H+MeOH).

(2) El 3-bromo-4-metilbenzaldehído anterior y tianfteno se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar (Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-metilbenceno como un sólido incoloro.

Ejemplo de referencia 40

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-5-metilbenceno

3,5-Dibromotolueno y benzo[b]tiofeno-2-carboxialdehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 41

5-Bromo-2-cloro-1-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Metilbenzo[b]tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 42

5-Bromo-2-cloro-1-(7-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

7-Metilbenzo[b]tiofeno (ver Tilak, B. D.

"Tetrahedron 9" (1960) 76-95) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 43

5-Bromo-2-cloro-1-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Clorobenzo[b]tiofeno (ver Tilak, B. D. "Tetrahedron 9" (1960) 76-95) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 44

5-Bromo-2-cloro-1-(5,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5,7-Dimetilbenzo[b]tiofeno (ver Yoshimura, Y. y col., "J. Med. Chem. 43" (2000) 2929-2937) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 45

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno

(1) Una solución de tianafteno (543 mg) en dietil éter (20 ml) fue enfriada a 0°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano, 1,74 ml). La mezcla de reacción fue

agitada a la misma temeperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se agregó por gotas a una solución de N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida (1,15 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 4-(2) en dietil éter (10 ml) enfriado a -78°C. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. A la misma se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, fue lavada con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-95:5) para dar 5-bromo-2-metilfenil benzo[b]tiofen-2-il cetona (995 mg) como un jarabe amarillo pálido. APCI-masa m/Z 331/333 (M+H).

(2) La 5-bromo-2-metilfenil benzo[b]tiofen-2-il cetona anterior fue tratada de manera similar al Ejemplo de referencia 5-(2) para dar 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 46

5-Bromo-2-cloro-1-(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

6-Metoxibenzo[b]tiofeno (ver WO 97/-25033) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para producir así el

compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 47

5-Bromo-2-cloro-1-(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) 4-Cloro-2-fluorobenzaldehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 31-(1) y (2) para dar ácido 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico como cristales incoloros. ESI-masa m/Z 211/213 (M-H).

(2) Una solución de ácido 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior (3,0 g) y cobre en polvo (1,2 g) en quinolina (20 ml) fueron agitados a 210°C durante 40 minutos. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y diluída con dietil éter, y los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. El filtrado fue lavado consecutivamente con solución 10% de ácido clorhídrico acuosa y solución salina, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 6-clorobenzo[b]tiofeno (1,79 g) como cristales incoloros.

(3) El 6-clorobenzo[b]tiofeno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar. 5-bromo-2-cloro-1-(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como cristales

incoloros.

Ejemplo de referencia 48

5-Bromo-2-cloro-1-(6-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2-Fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 49

1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-clorobenceno

El ácido 3-bromo-4-clorobenzoico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 50

5-Bromo-2-cloro-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,4-Difluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 51

5-Bromo-2-fluoro-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

6-Fluorobenzo[b]tiofeno producido en el procedimiento de preparación del Ejemplo de referencia 50 y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 52

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-5-clorobenceno

1-Cloro-3,5-dibromobenceno y benzo[b]tiofeno-2-carboxialdehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 53

5-Bromo-2-cloro-1-(7-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

7-Metoxibenzo[b]tiofeno (ver WO 02/-094262) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído ques se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 367/369 (M+H).

Ejemplo de referencia 54

5-Bromo-2-cloro-1-(5-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Metoxibenzo[b]tiofeno (ver WO 97/-25033) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído que se obtuvieron en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 367/369 (M+H).

Ejemplo de referencia 55

5-Bromo-2-cloro-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,5-Difluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el

compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 56

5-Bromo-2-cloro-1-(7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,3-Difluoro-4-metilbenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 369/371 (M+H).

Ejemplo de referencia 57

5-Bromo-2-cloro-1-(4-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,6-Difluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 58

5-Bromo-2-cloro-1-(7-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2,3-difluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 59

5-Bromo-2-cloro-1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

2-Cloro-6-fluorobenzaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 60

5-Bromo-2-fluoro-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Fluorobenzo[b]tiofeno que fue producido en el procedimiento de preparación del Ejemplo de referencia 55 y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 61

3-Bromo-2-cloro-1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) El ácido 3-Bromo-2-clorobenzoico (ver a Frédéric Gohier y col., "J. Org. Chem." (2003) 68 2030-2033.) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-3-bromo-2-clorobenzamida como aceite.

APCI-masa m/Z 278/280/282 (M+H).

(2) El N-metoxi-N-metil-3-bromo-2-clorobenzamida anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 45 para dar 3-bromo-2-cloro-1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro.

Ejemplo de referencia 62

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etilbenceno

(1) A una solución de ácido 2-etilbenzoico (10,0 g) en diclorometano (50 ml) se agregó cloruro de oxalilo (7,0 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El

solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar un cloruro ácido correspondiente. El cloruro ácido fue disuelto en metanol (60 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces, fue evaporado el solvente bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en dietil éter, y fue lavado consecutivamente con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar metil 2-etilbenzoato que fue utilizado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) El metil 2-etilbenzoato anterior fue mezclado con tamiz molecular 13X (polvo, 70 g), y mientras se agita la mezcla, se agregó a la misma por gotas bromo (5,2 ml) a 80°C. La mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y se agregó a los mismos carbonato de potasio (7,4 g), agua (70 ml) y metanol (350 ml), y la mezcla fue agitada durante 8 horas. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y fueron suspendidos en una solución mezcla de metanol (500 ml) - agua (500 ml), y la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración y el filtrado fue combinado con el filtrado previamente obtenido, y el solvente fue

evaporado bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue lavado con solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue destilado bajo presión reducida, para dar metil 5-bromo-2-etilbenzoato (2,44 g). APCI-masa m/Z 260/262 ($M+NH_4$).

(3) El metil 5-bromo-2-etilbenzoato anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(1) y (2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-etilbenzamida como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 272/274 (M+H).

(4) La N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-etilbenzamida anterior y tianafteno se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 45 para dar 1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etilbenceno como aceite.

Ejemplo de referencia 63

1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-trifluorometilbenceno

(1) El ácido 5-Bromo-2-iodobenzoico (ver Jorg Frahn, A. - Dieter Schluter "Synthesis" 1997, 1301-1304) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-iodobenzamida como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 370/372 (M+H).

(2) A una solución de N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-iodobenzamida anterior (2,67 g) en N-metil-2-

pirrolidinona (12 ml) se agregó bromuro de cobre (I) (124 mg) y metil fluorosulfonil (difluoro)acetato (1,34 ml), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y luego, se agregó a los mismos amonio acuoso diluído, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 85:15) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-trifluorometilbenzamida (1,59 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 312/314 (M+H).

(3) La N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-trifluorometilbenzamida anterior y tianafteno se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 45 para dar 1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-trifluorometilbenceno como un sólido incoloro. ESI-masa m/Z 369/371 (M+-H).

Ejemplo de referencia 64

5-Bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

2-Feniltiofeno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 363/365 (M+H).

Ejemplo de referencia 65

5-Bromo-2-cloro-(5-(4-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Iodotiofeno y ácido 4-metilfenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(4-metilfenil)tiofeno como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 175 (M+H).

(2) El 2-(4-metilfenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2-cloro-(5-(4-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 377/379 (M+H).

Ejemplo de referencia 66

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Fluorobromobenceno y ácido tiofeno-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(2-fluorofenil)tiofeno como un líquido incoloro.

(2) El 2-(2-fluorofenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2-cloro-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 381/383 (M+H).

Ejemplo de referencia 67

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Iodotiofeno y ácido 4-fluorofenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(4-fluorofenil)tiofeno como un polvo

incoloro.

(2) El 2-(4-fluorofenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno como un polvo incoloro.

Ejemplo de referencia 68

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(4-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Bromotiofeno y ácido 4-etoxifenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(4-etoxifenil)tiofeno como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 205 (M+H).

(2) El 2-(4-etoxifenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2-cloro-(5-(4-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 407/409 (M+H).

Ejemplo de referencia 69

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(3-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Bromotiofeno y ácido 3-etoxifenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(3-etoxifenil)tiofeno como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 205 (M+H).

(2) El 2-(3-etoxifenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fue tratado de manera similar al Ejemplo de

referencia 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 407/409 (M+H).

Ejemplo de referencia 70

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(2-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Iodotiofeno y ácido 2-etoxifenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(2-etoxifenil)tiofeno como un sólido amarillo pálido.

(2) El 2-(2-etoxifenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-etoxifenil)-2-tienilmetil)benceno como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 407/409 (M+H).

Ejemplo de referencia 71

5-Bromo-2-fluoro-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiofeno y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 347/349 (M+H).

Ejemplo de referencia 72

5-Bromo-1-(5-(4-etoxifenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

2-(4-Etoxifenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de

referencia 68-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 391/393 (M+H).

Ejemplo de referencia 73

5-Bromo-1-(5-(2-etoxifenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

2-(2-Etoxifenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 70-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 391/393 (M+H).

Ejemplo de referencia 74

5-Bromo-2-fluoro-1-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

2-(2-Fluorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 66-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 365/367 (M+H).

Ejemplo de referencia 75

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Iodotiofeno y ácido 3-fluorofenilbóronico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(3-fluorofenil)tiofeno como aceite.

(2) El 2-(3-fluorofenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo como un polvo.

Ejemplo de referencia 76

5-Bromo-1-(5-(3-etoxifenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

2-(3-Etoxifenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 69-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 391/393 (M+H).

Ejemplo de referencia 77

5-Bromo-2-fluoro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

2-(3-Fluorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 75-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 78

5-Bromo-2-fluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

2-(4-Fluorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 67-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 79

5-Bromo-2-metil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

2-Feniltiofeno y el ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 343/345 (M+H).

Ejemplo de referencia 80

5-Bromo-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

2-(3-Fluorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 75-(1) y el ácido 5-bromo-2-metilbenzoico que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 81

5-Bromo-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

2-(4-Fluorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 67-(1) y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 82

5-Bromo-2-metoxi-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

2-Feniltiofeno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

APCI-masa m/Z 359/361 (M+H).

Ejemplo de referencia 83

5-Bromo-2-metil-1-(5-(3-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Bromotiofeno y ácido 3-metilfenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(3-metilfenil)tiofeno como aceite incoloro.

(2) El 2-(3-metilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4 se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 357/359 (M+H).

Ejemplo de referencia 84

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(3-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno

2-(3-Metilfenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 83-(1) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 377/381 (M+H).

Ejemplo de referencia 85

5-Bromo-2-cloro-1-(5-(3-clorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 2-Bromotiofeno y ácido 3-clorofenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-

(2) para dar 2-(3-clorofenil)tiofeno como aceite incoloro.

(2) El 2-(3-clorofenil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 86

5-Bromo-1-(5-(3-clorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

2-(3-Clorofenil)tiofeno obtenido en el Ejemplo de referencia 85-(1) y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido den el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron tratados de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 87

5-Bromo-1-(5-(3-metoxifenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

(1) 3-Metoxibromobenceno y ácido tiofen-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 26-(2) para dar 2-(3-metoxifenil)tiofeno como un líquido amarillo. APCI-masa m/Z 191 (M+H).

(2) El 2-(3-metoxifenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4 se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar el compuesto objetivo como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 373/375 (M+H).

Ejemplo de referencia 88

4-Bromo-2-(4-etilfenilmetil)-2H-isoquinolin-1-ona

4-Bromo-2H-isoquiolin-1-ona (ver EP0355750) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 342/344 (M+H).

Ejemplo de referencia 89

4-Bromo-2-(4-etilfenilmetil)-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(1) A una solución de 8-metil-2H-isoquiolin-1-ona (1,15 g) en diclorometano (20 ml) se agregó por gotas una solución de bromo (1,26 g) en diclorometano (4 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora, y a continuación el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado desde el éter para producir 4-bromo-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,86 g) como unos cristales incoloros. APCI-masa m/Z 238/240 (M+H).

(2) El 4-bromo-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto objetivo como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 356/358M+H).

Ejemplo de referencia 90

4-Bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno

(1) Una solución de 4-bromo-2-tiofencarboxaldehído (4,78 g) en tetrahidrofurano (40 ml) fue enfriada a 0°C

bajo atmósfera de argón, y a la misma se agregó por gotas 4-bromuro de etilfenilmagnesio (0,5 M solución de tetrahidrofurano, 50 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3 - 84:16) para dar 4-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol (5,37 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 279/281 ($M+H-H_2O$).

(2) El 4-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1-(2) para dar el compuesto objetivo como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 91

5-Bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno

5-Bromo-2-tiofencarboxialdehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 90 precedente para producir de ésta manera el compuesto objetivo. ESI-masa m/Z 279/281 (M-H).

Ejemplo de referencia 92

3-Bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno

(1) 2,3-Dibromotiofeno y 4-etilbenzaldehído se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 1-(1) para

dar 3-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 279/281 ($M+H-H_2O$).

(2) Una solución de 3-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol (12,4 g) anterior en dietil éter (10 ml) se agregó por gotas a una suspensión de hidruro de aluminio litio (2,6 g) y cloruro de aluminio (9,0 g) en dietil éter (35 ml) a 0°C. A continuación, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente de noche, y entonces fue vertida sobre hielo. La mezcla se extrajo con dietil éter, fue lavada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 3-bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno (8,77 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 279/281 (M+H).

Ejemplo de referencia 93

5-Bromo-3-(4-etilfenilmetil)tiofeno

5-Bromo-2-tiofencarboxialdehído (ver Amishiro, N. y col., "Chem. Pharm. Bull." 47 (1999) 1393-1403.) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 90 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 94

5-Bromo-2-cloro-3-(4-etilfenilmetil)tiofeno

(1) El ácido 5-Bromo-2-cloro-3-tiofencarboxílico (ver la Publicación de Patente Japonesa no examinada No. Hei 10-

324632/1998) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) y (3) para dar 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxialdehído como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 239/241/243 (M+H+MeOH-H_2O).

(2) El 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxialdehído anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 90 para dar el compuesto objetivo como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 95

5-Bromo-3-cloro-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno

(1) Una solución de diisopropilamina (6,8 ml) en tetrahidrofurano (75 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano; 30,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó por gotas una solución de ácido 3-cloro-2-tiofencarboxílico (3,92 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó por gotas 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (6,0 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora, y entonces, fue calentada a la temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en una solución de ácido clorhídrico acuosa diluído, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo

presión reducida y el residuo fue cristalizado de un solvente mezcla de diisopropil éter y hexano para dar ácido 5-bromo-3-cloro-2-tiofencarboxílico (3,79 g) como un sólido amarillo. ESI-masa m/Z 239/241 (M-H).

(2) El ácido 5-bromo-3-cloro-2-tiofencarboxílico anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 94 para dar 5-bromo-3-cloro-2-(4-etilfenilmetil)tiofeno como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 96

3-Bromo-1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)benceno

El tianaften-3-carboxialdehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 97

3-Bromo-(5-etil-2-furilmetil)benceno

(1) El 5-Etil-2-furaldehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1-(1) para producir 3-Bromofenil-5-etil-2-furilmetanol como un aceite. APCI-masa m/Z 262/265 ($M+H-H_2O$).

(2) El 3-Bromofenil-5-etil-2-furilmetanol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 9-(2) para dar el compuesto objetivo como aceite.

Ejemplo de referencia 98

3-Bromo-1-(benzo[b]furan-2-ilmetil)benceno

El 2-Benzo[b]furancarboxialdehído fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 97 para dar el

compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 99

1-(Benzo[b]furan-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

Benzo[b]furan y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 100

1-(Benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno

(1) se trataron Benzotiazol y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4 de manera similar al Ejemplo de referencia 7-(1) para dar 5-bromo-2-metilfenil-(benzotiazol-2-il)metanol como cristales amarillo pálidos. APCI-masa m/Z 334/336 (M+H).

(2) A una solución de 5-bromo-2-metilfenil-(benzotiazol-2-il)metanol (2,60 g) anterior en diclorometano (30 ml) - tolueno (10 ml) se agregó óxido de manganeso (IV) (3,42 g), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida para dar 5-bromo-2-metilfenil benzotiazol-2-il cetona (2,45 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 332/334 (M+H).

(3) El 5-bromo-2-metilfenil benzotiazol-2-il cetona anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de

referencia 14-(1) para dar 1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno como aceite. APCI-masa m/Z 318/320 (M+H).

Ejemplo de referencia 101

1-(Benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

Benzotiazol y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 16-(1) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 100 para dar el compuesto objetivo. APCI-masa m/Z 338/340 (M+H).

Ejemplo de referencia 102

5-Bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-thiazolilmetil)benceno

(1) Una solución de tiazol (10,0 g), iodobenceno (2,63 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,36 g) y acetado de potasio (3,46 g) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se agitaron bajo calentamiento a 100°C toda la noche. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y al residuo se agregó acetato de etilo. La mezcla fue lavada consecutivamente con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 90:10) para dar 5-feniltiazol (1,50 g) como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 162 (M+H).

(2) El 5-feniltiazol anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia

16-(1) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 100 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-tiazolilmetil)benceno como un sólido amarillo. APCI-masa m/Z 364/366 (M+H).

Ejemplo de referencia 103

3-(4-Etilfenilmetil)-2,4-pentandiona

Una suspensión de ioduro de sodio (15,0 g) en acetonitrilo (100 ml) fue enfirada a 0°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas clorotrimetilsilano (12,7 ml), 2,4-pentandiona (2,05 ml) y 4-etilbenzaldehído (2,68 g), sucesivamente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas, y se agitó adicionalmente a 60°C durante 10 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue vertida en una solución acuosa de tiosulfato de sodio. La mezcla se extractó con dietil éter, y el extracto fue lavado con solución salina y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar 3-(4-etilfenilmetil)-2,4-pentandiona (2,72 g) como un aceite amarillo pálido. APCI-Masa m/Z 219 (M+H).

Ejemplo de la referencia 104 Tri-n-butil(4-etilfenil)estaño

A una solución de magnesio (896 mg) en

tetrahidrofurano (20 ml) se agregó dibromoetano (0,1 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó por gotas a los mismos una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (5,7 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y subsiguientemente, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción fue enfriada a -78°C, y a los mismos se agregó cloruro de tributilestaño por gotas (9,49 g). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y luego a la temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se agregaron solución al 10% de fluoruro de potasio acuosa y acetato de etilo, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 minutos. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. La capa orgánica del filtrado fue lavada consecutivamente con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de alúmina (hexano) para dar tri-n-butil(4-etilfenil)estaño deseado (10,7 g) como aceite incoloro. EI-masa m/Z 337 (M-Bu).

Ejemplo de referencia 105 4-(4-Etilfenilmetil)pirazol

(1) Una solución mezcla de bromuro de 4-etilbencilo (10,0 g), malononitrilo (6,64 g), carbonato de potasio (6,94 g) y bromuro de tetra-n-butilamonio (648 mg) en

tolueno (100 ml) fue agitado a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla fue extraída dos veces con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con agua y solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) para dar 2-(4-etilfenilmetil)malononitrilo (3,28 g) como un sólido incoloro.

(2) Una solución de 2-(4-etilfenilmetil)malononitrilo (1,30 g) anterior e hidrato de hidrazina (0,86 ml) en etanol (35 ml) fue calentada bajo reflujo durante 4 horas. El hidrato de hidrazina (0,43 ml) se agregó a los mismos adicionalmente y la mezcla fue adicionalmente calentada bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado del acetato de etilo-dietil éter para dar 3,5-diamino-4-(4-etilfenilmetil)pirazol (2,63 g) como polvo rosa pálido. APCI-masa m/Z 217 (M+H).

(3) El 3,5-diamino-4-(4-etilfenilmetil)pirazol anterior (1,30 g) se agregó a solución al 50% de ácido fosfórico acuosa (19 ml), y adicionalmente se agregó a los mismos agua (10 ml). La mezcla fue enfriada a 0°C, y a los

mismos se agregó por gotas una solución acuosa (4 ml) de nitrito de sodio (912 mg). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y adicionalmente se agitó a la temeperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada nuevamente a 0°C, se agregó a la misma una solución al 10% de hidróxido de sodio acuosa para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, fue lavada consecutivamente con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 90:10) para dar 4-(4-etilfenilmetil)pirazol deseado (414 mg) como un semisólido castaño pálidos. APCI-masa m/Z 187 (M+H).

Ejemplo de la referencia 106

3-(4-Etilfenilmetil)-5-metil-1H-pirazol

(1) El ácido 4-etilfenilacético (3,0 g) (ver la Publicación de Patente Japonesa no examinada Sho63-233975/1988) fue disuelta en diclorometano (15 ml), y a los mismos se agrega cloruro de oxalilo (6,0 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo fue sometido a destilación azeotrópica con tolueno para dar cloruro de 4-etilfenilacetilo en bruto que se usó en

la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) Una suspensión de cloruro de magnesio (1,74 g) en diclorometano (30 ml) fue enfriada a 0°C, y a los mismos se agrega acetoacetato de t-butilo (3,03 ml) y piridina (2,96 ml), y sucesivamente se agregó una solución de cloruro de 4-etilfenilacetilo anterior en diclorometano (30 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 2,5 horas, y se agregó a los mismos una solución de ácido cítrico acuoso. La mezcla fue extraída con cloroformo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =15:1) para dar t-butil 2-acetil-4-(4-etilfenil)-3-oxobutirato (4,75 g) como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 322 ($M+NH_4$).

(3) Una solución de t-butilo anterior 2-acetil-4-(4-etilfenil)-3-oxobutirato en ácido trifluoracético (60 ml) fue agitado a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la mezcla fue lavada consecutivamente con una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio acuosa y solución salina. La mezcla fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar 1-(4-etilfenil)-4-hidroxi-3-penten-2-ona (4,00

g) como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 205 (M+H).

(4) Una solución de 1-(4-etilfenil)-4-hidroxi-3-penten-2-ona anterior (3,98 g) e hidrato de hidrazina (4,0 ml) en tolueno (20 ml) fueron agitados bajo calentamiento a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, y fue lavada consecutivamente con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo=2:1) para dar 5-(4-etilfenilmetil)-5-metil-1H-pirazol (3,12 g) como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 201 (M+H).

Ejemplo de referencia 107

3-(4-Etilfenilmetil)-6-hidroxipiridina

(1) A una solución de cloruro de 6-cloronicotinoilo (10,0 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (6,65 g) en diclorometano (200 ml) se agregó trietilamina por gotas (17,2 g) a 0°C. A continuación la mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue lavada consecutivamente con agua, solución al 5% de ácido cítrico acuosa, agua y solución salina, y entonces, fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-6-cloronicotinamida (11,73 g) como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 201/203 (M+H).

(2) Una solución de N-metoxi-N-metil-6-cloronicotinamida (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) fue enfriada a 0°C, y a los mismos se agregó por gotas 4-bromuro de etilfenilmagnesio (0,5 M solución de tetrahidrofurano, 55 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante 4 horas, y luego a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada nuevamente a 0°C, y a la misma se agrega solución al 10% de ácido clorhídrico acuosa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y fue lavada con solución salina y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para dar 6-cloro-3-piridil 4-etilfenil cetona (3,68 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 246/248 (M+H).

(3) La 2-cloro-5-piridil 4-etilfenil cetona anterior (1,68 g) fue disuelta en N-metil-2-pirrolidinona (20 ml), y a la misma se agrega bencilalcohol (815 ml) y 60% hidruro de sodio (275 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego a 90°C durante una hora. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y se agregó agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y subsiguientemente con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue

evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 95:5) para dar 6-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona (1,68 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 318 (M+H).

(4) La 6-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona anterior (865 mg) fue disuelta en etilén glicol (8,5 ml), y a los mismos se agrega hidrato de hidrazina (0,44 ml) e hidróxido de potasio (550 mg). La mezcla fue agitada bajo calentamiento a 190°C durante 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y se agregó agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua tres veces, y subsiguientemente con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 0:100) para dar 3-(4-etilfenilmetil)-6-hidoroxipiridina deseada (256 mg) como un polvo incoloro. APCI-masa m/Z 214 (M+H).

Ejemplo de referencia 108

3-(4-Etilfenilmetil)-2-hidroxipiridina

(1) Cloruro de 2-cloronicotinoilo fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 107-(1), (2) y (3) para dar 2-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 318 (M+H).

(2) La 2-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona anterior (1,69 g) fue disuelta en etanol (15 ml), y a los mismos se agregó borohidruro de sodio (403 mg), y la mezcla fue agitada a temeperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La mezcla fue lavada con agua y subsiguientemente con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar 2-benciloxi-3-piridil-4-etilfenilmetanol en bruto como aceite incoloro que fue utilizado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(3) El 2-benciloxi-3-piridil-4-etilfenilmetanol anterior fue disuelto en metanol (10 ml), y a los mismos se agrega ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) y 10% paladio-carbono (500 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión normal. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la solución fue lavada con agua y consecutivamente con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 97:3) para

dar 3-(4-etilfenilmetil)-2-hidoroxipiridina deseada (307 mg) como un sólido castaño pálido. APCI-masa m/Z 214 (M+H).

Ejemplo de referencia 109

3-(4-Etilfenilmetil)-1H-indol

(1) A una solución de indol (6,00 g) en metanol (60 ml) se agregó hidróxido de sodio (2,25 g) y 4-etilbenzaldehído (7,56 g), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días bajo atmósfera de argón. A la misma se agrega agua, y el metanol se evaporó bajo la presión reducida. El residuo se extrajo con dietil éter, y el extracto fue lavado con agua, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 - 70:30) para dar 4-etilfenil-(1H-indol-3-il)metanol (2,10 g) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 234 (M+H-H_2O)).

(2) El 4-etilfenil-(1H-indol-3-il)metanol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1-(2) para dar 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indol deseado como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 236 (M+H+H_2O).

Ejemplo de referencia 110

3-(4-Etilfenilmetil)-1H-indazol

(1) Una mezcla de polvo de zinc (712 mg) y dibromoetano (0,04 ml) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) fue agitada

bajo calentamiento a 70°C durante 10 minutos bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, y clorotrimetilsilano (0,04 ml) se agregó a los mismos, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de cinc activada por gotas se agregó una solución de bromuro de 4- etilbencilo (1,74 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C durante un período de 2 horas. A continuación, la mezcla fue agitada a 0°C por 2 horas, para preparar una solución de bromuro de 4-etilbencilzinc en N,N-dimetilformamida que sea utilizada en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) Una solución de tris(dibencilidenacetona)fipaladio (0) (167 mg) y tri(2-furil)fosfina (135 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) fue agitado a la temperatura ambiente durante 5 minutos bajo atmósfera de argón. Se agregaron a los mismos 1-t-butoxicarbonil-3-iodo-1H-indazol (2,0 g) y bromuro de 4-etilbencilzinc anterior (la solución de N,N-dimetilformamida) a 0°C, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla se extrajo con dietil éter. El extracto fue lavado con el agua y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 92:8)

para dar 1-t-butoxicarbonil-3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol (1,37 g) como aceite incoloro. APCI-masa m/Z 337 (M+H).

(3) El 1-t-butoxicarbonil-3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol anterior (1,35 g) fue disuelto en metanol (15 ml), y a los mismos fue agregado solución al 28% de metóxido de sodio (solución de metanol, 1,0 ml), y la mezcla fue agitada en la temperatura ambiente durante una hora. A la misma se agregó una solución de ácido cítrico acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado consecutivamente con agua y solución salina, y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue cristalizado del hexano para dar 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol deseado (800 mg) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 237 (M+H).

Ejemplo de referencia 111

5-Bromo-2-metil-1-(5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 4-Bromobenzotrifluoruro y ácido tiofen-2-borónico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(4-trifluorometilfenil)tiofeno como cristales incoloros.

(2) El 2-(4-trifluorometilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenidos en el Ejemplo de referencia 4 fue tratado de manera similar al Ejemplo de

referencia 7 para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 425/427 (M+H+MeOH).

Ejemplo de referencia 112

5-Bromo-2-metil-1-(5-(3-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) 3-Bromobenzotrifluoruro y ácido tiofen-2-borónico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(3-trifluorometilfenil)tiofeno como aceite incoloro.

(2) El 2-(3-trifluorometilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4 fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(3-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 113 2-(4-Etilfenil)tiofeno

2-Bromotiofeno y ácido 4-etilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 114 2-(4-Metilfenil)tiofeno

(1) 2-Bromotiofeno y ácido 4-metilfenilborónico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar el compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 115

2-(2,3-Dihidro-5-benzo[b]furanil)tiofeno

(1) 5,7-Dibromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano (ver WO 02/070020) (3,0 g) en dietil éter fue enfriado a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano, 5,09 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con dietil éter, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano (2,0 g) como cristales amarillo pálidos que se usaron en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) El 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano anterior y el ácido tiofen-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(2,3-dihidro-5-benzo[b]furanil)tiofeno deseado como cristales amarillo pálido. APCI-masa m/Z 203 (M+H).

Ejemplo de referencia 116

4-Bromo-2-(5-cloro-2-tienilmetil)-1-fluoronaftaleno

(1) Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,04 g) en tetrahidrofurano (15 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,58 M solución de hexano, 4,43 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó por gotas una solución de 1-bromo-4-fluoronaftaleno (1,50 g) en

tetrahidrofurano (12 ml) a -78°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora, y a los mismos se agregó por gotas una solución de 5-cloro-2-tiofencarboxaldehído (1,07 g) en tetrahidrofurano (11 ml) a -78°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, fue secado sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por una cromatografía en columna de gel de sílice tratada con aminosilano (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar 4-bromo-1-fluoro-2-naftil-5-cloro-2-tienilmetanol (2,00 g) como polvo amarillo pálido. APCI-masa m/Z 353/355 ($M+H-H_2O$).

(2) El 4-bromo-1-fluoro-2-naftil-5-cloro-2-tienilmetanol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 1-(2) para dar 4-bromo-2-(5-cloro-2-tienilmetil)-1-fluoronaftaleno deseado como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 117

5-Bromo-2,4-dimetil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

(1) Ácido 2,4-dimetilbenzoico (20,0 g) fue suspendido en cloroformo (100 ml), y a los mismos se agrega cloruro de oxalilo (6,8 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas).

La mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en metanol (200 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La mezcla fue lavada consecutivamente con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar metil 2,4-dimetilbenzoato como aceite amarillo pálido que fue utilizado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) A una mezcla de metil 2,4-dimetilbenzoato anterior (19,75 g) y óxido neutro de aluminio activado (120 g) se agregó bromo por gotas (9,25 ml) agitando a la temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 8 horas, y fue diluída con dietil éter (1000 ml). Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y fueon lavados con dietil éter (500 ml). El filtrado combinado fue lavado consecutivamente con solución al 10% de tiosulfato de sodio acuosa, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. El filtrado fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue

cristalizado desde metanol (40 ml) para dar metil 5-bromo-2,4-dimetilbenzoato (6,34 g) como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 243/245 (M+H).

(3) El metil 5-bromo-2,4-dimetilbenzoato anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(1) para dar ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico como cristales incoloros. ESI-masa m/Z 227/229 (M-H).

(4) El ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico anterior y 2-feniltiofeno se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-2,4-dimetil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 357/359 (M+H).

Ejemplo de referencia 118

5-Bromo-1-(5-fenil-2-tienilmetil)-2-trifluorometilbenceno

(1) El ácido 5-Bromo-2-iodobenzoico (ver Jorg Frahn, A. -Dieter Schluter "Synthesys" 1997, 1301-1304) fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 118-(1) para dar metil 5-bromo-2-iodobenzoato como un sólido castaño.

(2) A una solución de metil 5-bromo-2-iodobenzoato anterior (4,65 g) en N-metil-2-pirrolidinona (20 ml) se agregó bromuro de cobre (I) (235 mg) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (2,6 ml), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, y se agregó

a los mismos solución al 10% de ácido clorhídrico acuosa y acetato de etilo. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración, y una capa orgánica de filtrado fue lavada con agua 4 veces, y subsiguientemente fue lavada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. El filtrado fue secado sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 80:1) para dar metil 5-bromo-2-trifluorometilbenzoato (3,55 g) como aceite incoloro.

(3) El metil 5-bromo-2-trifluorometilbenzoato anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(1) para dar ácido 5-bromo-2-trifluorometilbenzoico como cristales castaños pálidos. ESI-masa m/Z 267/269 (M-H).

(4) El ácido 5-bromo-2-trifluorometilbenzoico anterior y 2-feniltiofeno fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5-(1) para dar 5-bromo-2-trifluorometilfenil 5-fenil-2-tienil cetona como cristales amarillo pálidos. APCI-masa m/Z 411/413 (M+H).

(5) A una solución mezcla de 5-bromo-2-trifluorometilfenil 5-fenil-2-tienil cetona anterior (670 mg) en metanol (20 ml) - tetrahidrofurano (10 ml)

se agregó borohidruro de sodio (62 mg), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en cloroformo (10 ml) - acetonitrilo (20 ml). A los mismos se agregó trietilsilano (0,78 ml), y la mezcla fue enfriada a 0°C. A los mismos se agregó por gotas trifluorufo de boro • complejo de dietil éter (0,52 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos, y a los mismos fue agregada una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 5-bromo-1-(5-fenil-2-tienilmetil)-2-trifluorometilbenceno (565 mg) deseado como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 119

5-Bromo-1-(5-(3-etilfenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

(1) 1-Bromo-3-etilbenceno y ácido tiofen-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(3-etilfenil)tiofeno como un líquido amarillo pálido.

(2) El 2-(3-etilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4

fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 9 para dar 5-bromo-1-(5-(3-etilfenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno como aceite amarillo pálido. APCI-masa m/Z 371/373 (M+H).

Ejemplo de referencia 120

5-Bromo-2-metil-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

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

(2) Una solución de anterior 5-bromo-2-metilfenil-5-(2-piridil)-2-tienilmetanol (1,59 g) en ácido trifluoracético (40 ml) fue enfriada a 0°C, y a los mismos se agrega gradualmente triacetoxiborohidruro de sodio (4,68 g). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora, y fue enfriada de nuevo a 0°C. Se agregó a los mismos una solución al 10% de hidróxido de sodio acuosa para basificar la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto fue lavado con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)benceno (1,38 g)

deseado como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 344/346 (M+H).

Ejemplo de referencia 121 2-(5-Fluoro-2-tienil)tiofeno

2,2'-Bitiofeno (7,40 g) en tetrahidrofurano (90 ml) fue enfriado a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agrega por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano, 28,0 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante unos 30 minutos, y fue enfriada de nuevo a -78°C. A los mismos fue agregado N-fluorobencenosulfonimida (15,5 g), y la mezcla fue calentada gradualmente, y fue agitada a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada, y la solución se extrajo dos veces con hexano, y el extracto fue lavado consecutivamente con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-(5-fluoro-2-tienil)tiofeno (5,89 g) como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 122

5-Bromo-2-metil-1-(5-(3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

2-(3-Piridil)tiofeno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 121 para dar el compuesto objetivo como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 344/346 (M+H).

Ejemplo de la referencia 123

5-Bromo-1-(5-(4-metoxifenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

(1) p-Bromoanisol y el ácido tiofeno-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(4-metoxifenil)tiofeno como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 191 (M+H).

(2) El 2-(4-metoxifenil)tiofeno anterior y ácido 4-bromo-2-metilbenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 4-(1) fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar 5-bromo-1-(5-(4-metoxifenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 373/375 (M+H).

Ejemplo de referencia 124

5-bromo-2-metil-1-(5-(1,2-Metilendioxi)bencen-4-il)-2-tienilmetil)

4-Bromo-1,2-(metilendioxi)benceno fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 119 para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro.

Ejemplo de referencia 125

5-Bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno

(1) A una solución de 5-bromo-2-clorobencilalcohol (10,66 g) en tolueno (100 ml) se agregó la solución de cloruro de tionilo (10 ml), y piridina (2 gotas), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento toda la noche a 100°C. El solvente fue evaporado bajo presión reducida,

y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución fue lavada consecutivamente con agua, una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo como cristales amarillos pálidos que fueron usados en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) El cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo anterior fue disuelto en acetonitrilo (100 ml), y la mezcla fue enfriada a 0°C. A los mismos fue agregado cianuro de tetraetilamonio (8,8 g), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución fue lavada consecutivamente con agua, solución al 10% de ácido clorhídrico acuosa, una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar 5-bromo-2-clorofenilacetonitrilo como un sólido amarillo pálido que fue usado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(3) El 5-bromo-2-clorofenilacetonitrilo anterior fue agregado al agua (90 ml) - ácido sulfúrico (75 ml), y la

mezcla fue agitada bajo calentamiento toda la noche a 160°C. La mezcla fue adicionalmente diluída con agua, y fue enfriada a 0°C. El solvente fue eliminado por decantación, y el residuo fue disuelto en dietil éter. La solución fue lavada con agua y solución salina, y se extrajo con 10% hidróxido de sodio. Al extracto fue agregado ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución ácida. Los percipitados fueron recolectados por filtración, y purificados por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para dar ácido 5-bromo-2-clorofenilacético (6,67 g) como cristales incoloros. ESI-masa m/Z 247/249 (M-H).

(4) El ácido 5-bromo-2-corofenilacético anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 119-(4) y (5) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno deseado como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 377/379 (M+H).

Ejemplo de referencia 126

5-Bromo-1-(5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil)2-metilbenceno

(1) 2-Bromo-6-fluoropiridina y ácido tiofeno-2-borónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 2-(6-fluoro-2-piridil)tiofeno como aceite amarillo. APCI-masa m/Z 180 (M+H).

(2) El 2-(6-fluoro-2-piridil)tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 120

para dar el 5-bromo-1-(5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno deseado como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 362/364 (M+H).

Ejemplo de referencia 127

5-Bromo-2-metil-1-(5-trifluorometil-2-tienilmetil)benceno

2-Trifluorometiltiofeno (ver la Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 2000-34239) y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 4 fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 7 para dar el compuesto objetivo como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 128

5-Bromo-1-(5-(5-fluoro-2-tienil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

El ácido 5-Bromo-2-metilbenzoico que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 4-(1) y 2-(5-fluoro-2-tienil)tiofeno que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 121 fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 367/369 (M+H).

Ejemplo de referencia 129

3-Bromo-2-fluoro-6-metil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

4-Bromo-3-fluorotolueno y 5-fenil-2-tiofencarboxialdehído fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 117 para producir ási el

compuesto objetivo como polvo azul pálido. APCI-masa m/Z 361/363 (M+H).

Ejemplo de referencia 130

5-Bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-thiazolilmetil)benceno

(1) Ácido 5-Bromo-2-corofenilacético (2,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 125-(3) fue disuelto en diclorometano (40 ml), y a los mismos se agrega cloruro de oxalilo (0,77 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota) a 0°C. La mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorofenilacetil que se usó en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional.

(2) Una solución de t-butóxido de potasio (1,35 g) en tetrahidrofurano (20 ml) fue enfriada a 0°C, y a los mismos se agregó metil isocianoacetato (1,33 ml). Entonces, una solución de cloruro de 5-bromo-2-clorofenilacetilo anterior en tetrahidrofurano (20 ml) fue agregado a los mismos, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 2 horas, y luego a la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue enfriada nuevamente a 0°C. Se agregó a los mismos una solución al 10% de ácido cítrico acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el

residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(4-metoxicarbonil-5-oxazolilmetil)benceno (1,12 g) como un sólido amarillo. APCI-masa m/Z 330/332 (M+H).

(3) El 5-bromo-2-cloro-1-(4-metoxicarbonil-5-oxazolilmetil)benceno (1,37 g) anterior fue calentado bajo reflujo en 6N solución de ácido clorhídrico acuosa (20 ml) toda la noche. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en metanol, y fue tratado con polvo de carbono. El polvo de carbono se eliminó por filtración, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida para dar hidrocloruro de 1-(3-amino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno·en bruto (1,73 g) como un sólido castaño pálido que fue usado en la Etapa subsiguiente sin purificación adicional. APCI-masa m/Z 262/264 (M+H).

(4) Una solución mezcla del hidrocloruro de 1-(3-amino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno·anterior (1,70 g) en acetato de etilo (30 ml) - agua (15 ml) fue enfriada a 0°C. A los mismos se agregó cloruro de benzoilo (0,99 ml) y carbonato hidrógeno de sodio (2,39 g), y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 3 horas. La capa orgánica fue lavada con solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue

purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo= 95:5) para dar 1-(3-benzoilamino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno (710 mg) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 366/368 (M+H).

(5) A una solución de 1-(3-benzoilamino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno anterior (710 mg) en tolueno (20 ml) fue agregado el reactivo de Lawesson (2,35 g), y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-thiazolilmetil)benceno deseado (512 mg) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 364/366 (M+H).

Ejemplo de referencia 131 t-butil ácido 5-bromo-2-clorobenzoico

A una solución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (11,75 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (8,10 g), y la mezcla fue agitada bajo calentamiento a 40°C durante una hora. Se agregaron a los mismos t-butanol (7,40 g) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (7,60 g), y la mezcla fue agitada adicionalmente bajo calentamiento toda la noche a 40°C. La mezcla fue diluída con dietil éter, y lavada

consecutivamente con agua (3 veces), solución 2% de ácido clorhídrico acuosa (dos veces), una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina. La mezcla fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el t-butil 5-bromo-2-clorobenzoato (12,53 g) como aceite amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 132

5-Bromo-2-cloro-1-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) Una solución de 5-bromo-2-cloro-1-(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (2,70 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 46 en diclorometano (27 ml) fue enfriada a 0°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó tribromuro de boro por gotas (0,83 ml). La mezcla fue calentada a la temperatura ambiente, y fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue basificada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y subsiguientemente, la mezcla de reacción se hizo ácida con una solución saturada de ácido cítrico acuosa. La mezcla se extrajo con cloroformo, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado de cloroformo-hexano para dar 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (2,01 g) como cristales verde pálido. ESI-masa m/Z 351/353

(M-H).

(2) El 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (500 mg) anterior fue disuelto en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a los mismos se agrega iodoetano (0,23 ml) y carbonato de potasio (390 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. A los mismos se agrega agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 -80:20) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (492 mg) deseado como aceite rosa pálido. APCI-masa m/Z 381/383 (M+H).

Ejemplo de referencia 133

5-Bromo-2-cloro-3-(5-fenil-2-tienilmetil)tiofeno

El ácido 5-Bromo-2-cloro-3-tiofencarboxílico (ver la Publicación de Patente Japonesa no examinada No. Hei10-324632/1998) y 2-feniltiofeno se trataron de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto objetivo como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 367/369 (M+H).

Ejemplo de referencia 134 Pinacol éster de ácido 6-fluoeo-2-piridilborónico

Una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (1,0 g) en

tetrahidrofurano (10 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó una solución de n-butil litio (2,59 M solución de hexano, 2,24 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 45 minutos, y a los mismos se agregó por gotas una solución de triisopropoxiborano (1,28 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas, fue calentada, y adicionalmente fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. A continuación, una solución de pinacol (0,91 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó a los mismospor gotas, y se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración. El filtrado se extrajo con 2,5% hidróxido de sodio, y el extracto fue enfriado a 0°C, y fue hecho débilmente ácido con 2N solución de ácido clorhídrico acuosa. Se extrajo con dietil éter, fue lavado con una cantidad pequeña de solución salina, y fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se solidificado con hexano para dar pinacol éster de ácido 6-fluoro-2-piridilborónico (850 mg) como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 224 (M+H).

Ejemplo de referencia 135

5-Bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno

(1) El ácido 5-Bromo-2-clorobenzoico fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-clorobenzamida como un sólido incoloro. APCI-masa m/Z 278/280 (M+H).

(2) El N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-clorobenzamida anterior y 2,5-dibromopiridina se trataron de manera similar al Ejemplo de referencia 31-(4) para dar 5-bromo-2-clorofenil 2-bromo-5-piridil cetona como un sólido amarillo pálido. APCI-masa m/Z 374/376 (M+H).

(3) La 5-bromo-2-clorofenil 6-bromo-3-piridil cetona anterior y ácido fenilborónico fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 20-(1) para dar 5-bromo-2-clorofenil 2-fenil-5-piridil cetona como cristales amarillos. APCI-masa m/Z 372/374 (M+H).

(4) El 5-bromo-2-clorofenil 2-fenil-5-piridil cetona anterior fue tratada de manera similar al Ejemplo de referencia 14-(1) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno deseado como cristales incoloros. APCI-masa m/Z 358/360 (M+H).

Ejemplo de referencia 136 5-Bromo-2-cloro-1-(6-isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno que fue obtenido en el Ejemplo de referencia 132-(1) y fue tratado 2-iodopropano de una manera similar al Ejemplo de referencia 132-(2) para dar el compuesto de título. APCI-Masa m/Z 395/397 (M+H).

Ejemplo de referencia 137 4-Bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno

(1) una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4.13 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) fue enfriada a -78°C bajo atmósfera del argón, y a los mismos se agregó gotas n-butil litio (2,44 M solución de hexano, 10,0 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y a los mismos se agregó por gotas a -78°C una solución de 1-bromo-4-fluoronaftaleno (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y a los mismos se agregó por gotas a -78°C N,N-dimetilformamida (5,16 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y se agregó a los mismos una solución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y fue secado sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de diisopropil éter y hexano para dar 4-bromo-1-fluoro-2-naftaldehído (4,43 g) como cristales amarillo pálido. APCI-Masa m/Z 267/269 ($M+NH_4$).

(2) El anterior 4-bromo-1-fluoro-2-naftaldehído y 2-(2-piridil)tiofeno fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 120 para dar 4-bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 398/400 (M+H).

Ejemplo de referencia 138 5-Bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno

(1) 5-Bromo-2-clorofenil 6-bromo-3-piridil cetona (3,2 g) del Ejemplo de referencia 135-(2) fue disuelto en tetrahidrofurano (80 ml), y a los mismos se agregó trietilaluminio (1,0 M solución de hexano, 9.9 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (570 mg) y cloruro de cerio(III) (7,3 g), y la mezcla fue agitada a 30°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue diluída con metanol, y la solución de reacción fue basificada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración y, el filtrado se extrajo con acetato de etilo y fue secado sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 85:15) para dar 5-bromo-2-clorofenil 6-etil-3-piridil cetona (1,98 g) como un sólido incoloro. APCI-Masa m/Z 324/326 (M+H).

(2) el 5-bromo-2-clorofenil 6-etil-3-piridil cetona anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 14-(1) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno deseado como un aceite incoloro. APCI-Masa m/Z 310/312 (M+H).

Ejemplo de referencia 139 6-Etilbenzo[b]tiofeno

(1) 4-Bromo-2-flurobenzaldehído y tioglicolato de etilo fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 31-(1) para dar 6-bromo-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno como un sólido incoloro.

(2) El 6-bromo-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 138-(1) para dar 6-etil-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno como aceite incoloro. APCI-Masa m/Z 235 (M+H).

(3) El 6-etil-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior (1,26 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (8 ml), y se agregó a los mismos monohidrato de hidróxido de litio (677 mg), y la mezcla fue agitada toda la noche a la temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en agua y la solución se hizo ácida con una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico. El precipitado fue recolectado por filtración y fue lavado con agua para dar ácido 6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico (1,15 g) como cristales incoloros. ESI-I-Masa m/Z 205 (M-H).

(4) El ácido 6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 47-(2) para dar 6-etilbenzo[b]tiofeno deseado como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 140 5-Bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno

(1) 5-Bromo-2-clorobencil alcohol (3,0 g) fue disuelto en tolueno (30 ml), y a los mismos se agregó cloruro de tionilo (2,35 ml) y piridina (dos gotas), y la mezcla fue calentada bajo agitación a 100°C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada, fue lavada con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo (3,34 g) como aceite castaño pálido que fue utilizado en la etapa susiguiente sin purificación adicional.

(2) El cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo anterior (3,34 g) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (30 ml), y se agregó a los mismos ftalimida de potasio (2,63 g), y la mezcla fue calentada bajo agitación a 70°C durante 3 horas. La solución de reacción fue vertida en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina, y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo se cristalizó desde el diisopropil éter para dar 5-bromo-2-cloro-1-(ftalimid-2-ilmetil)benceno (3,33 g) como cristales incoloros. APCI-Masa m/Z 350/352 (M+H).

(3) El 5-bromo-2-cloro-1-(ftalimid-2-ilmetil)benceno anterior (4,3 g) fue disuelto en ácido acético (43 ml), y se agregó a los mismos polvo de zinc (8,02 g), y la

mezcla fue calentada a reflujo durante 3 días. La mezcla fue enfriada y fue diluida con cloroformo y fue basificada con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 - 4:1) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno deseado (1,39 g) como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 336/338 (M+H).

Ejemplo de referencia 141 5-Bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno

(1) Una solución de 1-fenil-4-bromopirazol (ver M. A. Kan, y col., "Can. J. Chem.", (1963) 41 1540) (2,23 g) en dietil éter (30 ml) fue enfriado a -78°C bajo atmósfera de argón, y a los mismos se agregó por gotas n-butil litio (1,59 M solución de hexano, 6,9 ml). La mezcla fue agitada a -20°C a -10°C durante 5 horas, y se agregó a los mismos por gotas a la misma temperatura una solución de 5-bromo-2-clorobenzaldehído (2,19 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 16-(1) en dietil éter (30 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, y se agregó a los mismos tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos adicionales. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a los mismos, y

la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 83:17 - 80:20) para dar 5-bromo-2-clorofenil-1-fenil-4-pirazolilmetanol (831 mg) como aceite amarillo. APCI-Masa m/Z 363/365 (M+H).

(2) El 5-bromo-2-clorofenil-1-fenil-4-pirazolilmetanol anterior fue tratado de manera similar al Ejemplo de referencia 120-(2) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno deseado como polvo incoloro. APCI-Masa m/Z 347/349 (M+H).

Ejemplo de referencia 142 5-Bromo-2-cloro-1-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno que fue obtenido en el Ejemplo de referencia 132-(1) y fue tratado 1-bromopropano de manera similar al Ejemplo de referencia 132-(2) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 395/397 (M+H).

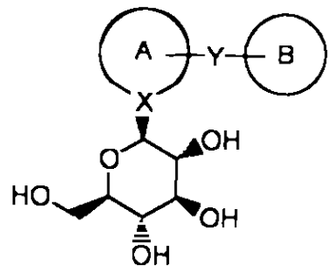
Ejemplo de referencia 143 5-Bromo-2-cloro-1-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5-Bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno que fue obtenido en el Ejemplo de referencia 132-(1) y 1-bromo-2-fluoroetano fueron tratados de manera similar al Ejemplo de referencia 132-

(2) para dar el compuesto objetivo. APCI-Masa m/Z 399/401 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



(I)

en donde el Anillo A y el Anillo B son uno de los siguientes: (1) el Anillo A es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido monocíclico sin saturar, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heteribicíclico fusionado sin saturar 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 heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido en donde Y se enlaza al anillo heterocíclico de dicho anillo heterobicíclico fusionado, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, en donde la fracción azúcar X-(azúcar) y la fracción -Y-(Anillo B) ambos sobre el mismo anillo heterocíclico de dicho anillo fusionado, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, un anillo

heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

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

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

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una prodroga del mismo.

2. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterociclíloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo

cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterociclioxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclilothio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un mono- o dialcanoilamino grupo, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo

cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilosulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterociclilsulfonilo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo,

un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclitio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo mono- o dialcanoilamino, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo,

un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un un grupo heterociclilsulfonilo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalqueniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterocicliloxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxilocarbonilo, un grupo

cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilcarboniloxilo, un grupo cicloalquenilcarboniloxilo, un grupo cicloalquinilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclilcarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono- o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo mono- o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilosulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo

alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo alquileno, un grupo alquilenoxilo, un grupo alquilendioxilo, y un grupo alquenileno.

3. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo

alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es preferentemente un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquioxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo arilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, un grupo alquienoxilo, un grupo alquilendioxilo, y un grupo alquenileno.

4. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin

saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo

alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxilocarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo

fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno;

en donde los sustituyentes en el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar y el anillo de benceno adicionalmente puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, y un grupo oxo.

5. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un

grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar que puede ser adicionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo., un grupo alquileno, y un grupo alquenileno;

en donde los sustituyentes en el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar y el anillo de benceno pueden ser adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, y un grupo alcoxicarbonilo.

6. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el Anillo A y el Anillo B son:

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo

sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno; o

(2) el Anillo A es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno, y

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxilo, un grupo

alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo;

en donde el sustituyente del Anillo A y el Anillo B puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 susituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, y un grupo alcoxicarbonilo.

7. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que Y es $-CH_2-$ y está enlazado en la posición 3 del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1,

el Anillo A es un anillo de benceno que es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo

haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, cada uno de los cuales puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, que un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo halofenilalquilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halofenilalcoxilo inferior, un grupo alquilidendioxifenilo inferior, un grupo fenilalquilenoxilo inferior, un grupo mono- o dialquilaminofenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxilheterociclilo inferior, y un grupo mono- o dialquilaminoheterociclilo inferior.

8. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que Y es $-CH_2-$ y está enlazado en la posición 3 del Anillo A, siendo con respecto a X la posición 1,

el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico

sin saturar que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo oxo, y

el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo fenilalquilo 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 alcoxiheterocicliclo inferior, o (b) un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar o un anillo heterobicíclico fuisonado sin saturar, caea uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo 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

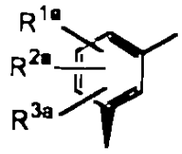
heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

9. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que el anillo heterocíclico monocíclico sin saturar es furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina, o tiazol; y

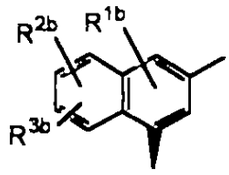
el anillo heterobicíclico fusionado sin saturar es indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofuran, tienotiofeno, o dihidroisoquinolina.

10. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que,

el Anillo A es.

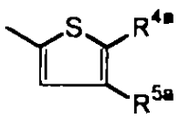


ó

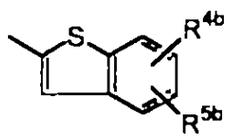


en donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo fenilsulfonilo, y

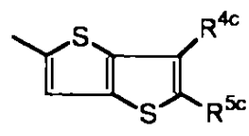
El Anillo B es



,



ó



en donde R^{4a} y R^{5a} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo hidroxilo; un

grupo alcoxilo; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxilo; un grupo hidroxialcoxilo; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxilo; un grupo feniloxilo; un grupo fenilalcoxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o dialquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alquilendioxilo, un grupo alquilenoxilo, o un grupo mono- o dialquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo o un grupo haloalcoxilo, o R^{4a} y R^{5a} se enlazan entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileno; y

R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} cada uno es independientemente un

átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxilo; un grupo hidroxialcoxilo; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxilo; un grupo feniloxilo; un grupo fenilalcoxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o dialquilamino; un grupo alquilcarbonilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o di-alquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo o un grupo haloalcoxilo.

11. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo

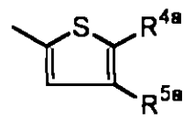
con la reivindicación 10, caracterizado por que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo fenilo;

R^{4a} y R^{5a} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, o R^{4a} y R^{5a} se enlazan entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileno inferior; y

R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior.

12. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que el

Anillo B es

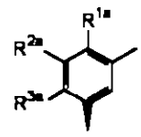


en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y

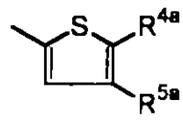
R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o

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

13. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el Anillo A es



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



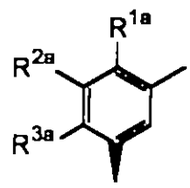
en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, y un grupo mono- o dialquilamino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

14. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por que R^{4a} es un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior.

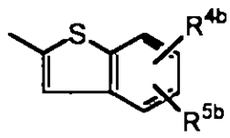
15. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que, el grupo heterociclilo es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo

quinolilo, o un grupo tetrazolilo.

16. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que el Anillo A es



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



en donde R^{4b} y R^{5b} cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior.

17. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

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

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil-2-

tienilmetil]benceno;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno;

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

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

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

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

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

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil]benceno;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y la prodroga de los mismos..

18. Una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o un una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una prodroga

del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

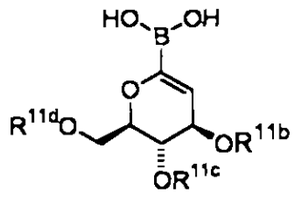
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado por que adicionalmente comprende otro agente antidiabético.

20. Un método caracterizado por que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita del tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar o retardar la progresión o establecimiento de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación de una herida retardada, resistencia a insulina, hiperglucosemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos sanguíneo, niveles elevados de glicerol sanguíneo, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión.

21. Un método para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 caracterizado por que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita del tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o un una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una prodroga del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, o en combinación con otro agente

antidiabético, agente para tratar las complicaciones diabéticas, agente de antiobesidad, agente antihipertensivo, un agente antiplaqueta, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

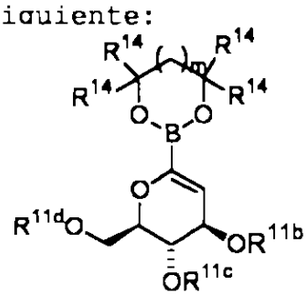
22. Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



(X)

en donde R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo, o un éster del mismo.

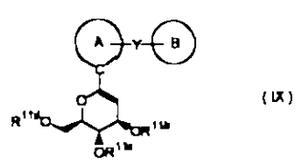
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado por que el éster es un compuesto que posee la fórmula siguiente:



(XI)

en donde R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son iguales a los definidos en la reivindicación 22, y R^{14} es un grupo alquilo inferior, y m es 0 ó 1.

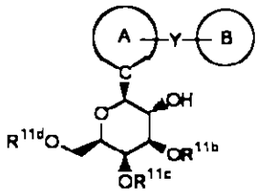
24. Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



(IX)

en donde el Anillo A, el Anillo B e Y es iguales a los definidos en la reivindicación 1, y R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son iguales a los definidos en la reivindicación 22.

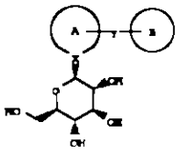
25. Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula (II-a):



(II-a)

en donde el Anillo A, Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, y R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son iguales a los definidos en la reivindicación 22.

26. Un procedimiento caracterizado por que es para preparar un compuesto de fórmula I:

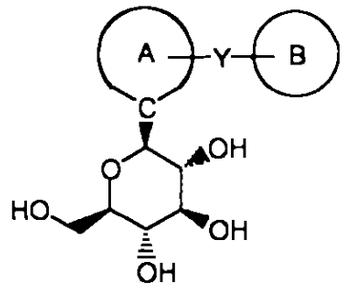


(I)

en donde el Anillo A, el Anillo B, X e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula II:

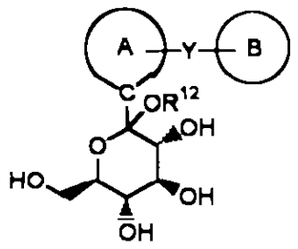
en donde el Anillo A, el Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, R^{11a} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo y R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} cada uno es independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo.

27. Un procedimiento caracterizado por que es para preparar un compuesto de fórmula I-a:



(I-a)

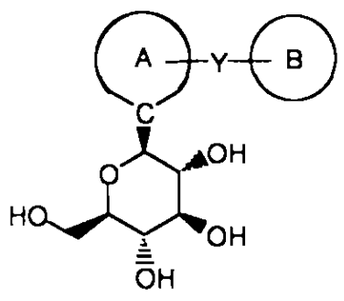
en donde el Anillo A, Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, que comprende reducir un compuesto de fórmula III:



(III)

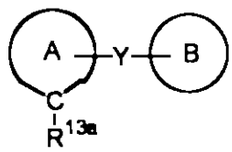
en donde el Anillo A, el Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, y R^{12} es un grupo alquilo inferior.

28. Un procedimiento caracterizado por que es para preparar un compuesto de fórmula I-a:



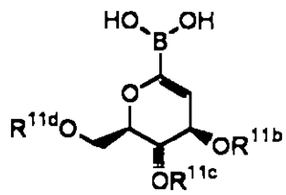
(I-a)

en donde el Anillo A, el Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, que comprende el acoplamiento un compuesto de fórmula VII-a:



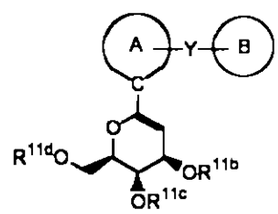
(VII-a)

en donde el Anillo A, el Anillo B e Y son iguales a los definidos en la reivindicación 1, y R^{13a} es un átomo de bromo o un átomo de iodo, con un compuesto de ácido borónico de la fórmula X:



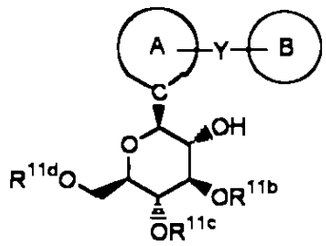
(X)

en donde R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} cada uno es independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo, o un éster del mismo, hidratando el compuesto resultante de fórmula IX:



(IX)

en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente, eliminando los grupos protectores del compuesto resultante de fórmula II-a:

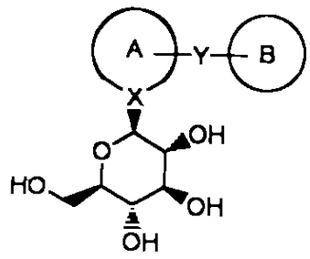


(II-a)

en donde los símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

RESUMEN

Un compuesto de la fórmula:



(I)

en donde el Anillo A y el Anillo B son: (1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar 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 heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, y el Anillo B son independientemente un anillo heterocíclico monocíclico sin saturar opcionalmente sustituido, un anillo heterobicíclico fusionado sin saturar opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; X es un átomo de carbono ó un átomo de nitrógeno;

Y es $-(CH_2)_n-$ (n es 1 ó 2);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una prodroga del mismo.

3-334

332

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATI N REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 0 8 JUL 2005
WIPO PCT

Applicant's or agent's file reference FP2690PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP2004/011312	International filing date (day/month/year) 30.07.2004	Priority date (day/month/year) 01.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07H19/06

Applicant
TANABE SEIYAKU CO., LTD

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 12 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
27.05.2005	07.07.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Klein, D Telephone No. +49 89 2399-7896

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/JP2004/011312

I. **Basis of the report**

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-4, 7-29, 31-33, 35-101, 103-122, 124-129, 131-137, 139, 140, 142-144, 146-148, 150-177, 179-194	as originally filed
5, 6, 30, 34, 102, 123, 130, 138, 141, 145, 149, 178	received on 04.08.2005 with letter of 30.05.2005

Claims, Numbers

1-28	as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/JP2004/011312

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

   (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	—
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	22-28
	No:	Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-19,22-28
	No:	Claims	20-21

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: GB-A-2 359 554 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL COMPAN) 29 August 2001 (2001-08-29)
D2: US 2003/114390 A1 (SHER PHILIP M ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19)
D3: WO 2004/080990 A (IWASAKI FUMIYOSHI ; KOBAYASHI YOSHINORI (JP); KUROSAKI EIJI (JP); SHIR) 23 September 2004 (2004-09-23)

Novelty (Art. 33(2) PCT) :

The subject-matter of the present application concerns compounds having anti-diabetic compounds (SGLT inhibitors) consisting in a glycoside directly attached to an (hetero)aromatic group itself attached via a $(CH_2)_{1-2}$ to a second (hetero)aromatic group.

a) D3 is an earlier document which has been published on 23.09.2004 with a filing date on 12.03.2004 with the priority date on 14.03.2003. D3 will not taken into consideration in the establishment of the present opinion since it is not considered as prior art according to the PCT.

b) Since none of thze available prior art discloses the subject-matter of the present application, claims 1-28 are considered new.

Inventive step (Art. 33(3) PCT) :

a) In the present case, either D1 or D2 can be considered as the closest prior art.

Taking D1 as the closest prior art, the subject-matter of the present application differs in the nature of the linker linking the two (hetero)aromatic moieties.

Taking D2 as the closest prior art, the subject-matter of the present application differs in the nature of the (hetero)aromatic moieties.

In both cases, the problem to be solved can be regarded as proving further antidiabetic compounds.

The subject-matter of the present application therefore consists in the juxtaposition of technical features all known from the prior to be essential parameters to obtains SGLT inhibitors. Thus, a man skilled in the art, by combining these parameters would obtain the claimed compounds without having to exercise any inventive skills, with a high chance of obtaining active compounds.

Therefore, in the absence of a surprising effect, the subject-matter of the compound claims 1-21 is not considered inventive.

b) The process claims as well as the intermediate compounds are considered to fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT (claims 22-28).

Industrial applicability (Art. 33(4) PCT) :

For the assessment of the present claims 20-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

below, if necessary.

The "alkylene group" or the "alkylene" means a straight or branched divalent saturated hydrocarbon chain having 1 to 12 carbon atoms. The straight chain or branched chain alkylene group having 1 to 6 carbon atoms is preferable, and the straight chain or branched chain alkylene group having 1 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are methylene group, ethylene group, propylene group, trimethylene group, etc. If necessary, the alkylene group may optionally be substituted in the same manner as the above-mentioned "alkyl group".

Where alkylene groups as defined above attach at two different carbon atoms of the benzene ring, they form an annelated five, six or seven membered carbocycle together with the carbon atoms to which they are attached, and may optionally be substituted by one or more substituents defined below.

The "alkenyl group" means a straight or branched monovalent hydrocarbon chain having 2 to 12 carbon atoms and having at least one double bond. Preferable alkenyl group is a straight chain or branched chain alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms, and the straight chain or branched chain alkenyl group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are vinyl group, 2-propenyl group, 3-butenyl group, 2-butenyl group, 4-pentenyl group, 3-pentenyl group, 2-hexenyl group, 3-hexenyl group, 2-heptenyl group, 3-heptenyl group, 4-heptenyl group, 3-octenyl group, 3-nonenyl group, 4-decenyl group, 3-undecenyl group, 4-dodecenyl group, 4,8,12-tetradecatrienyl group, etc. The alkenyl group may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

The "alkenylene group" means a straight or branched divalent hydrocarbon chain having 2 to 12 carbon atoms and having at least one double bond. The straight chain or branched chain alkenylene group having 2 to 6 carbon atoms is preferable,

and the straight chain or branched chain alkenylene group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are vinylene group, propenylene group, butadienylene group, etc. If necessary, the alkylene group may optionally be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

Where alkenylene groups as defined above attach at two different carbon atoms of the benzene ring, they form an annelated five, six or seven membered carbocycle (e.g., a fused benzene ring) together with the carbon atoms to which they are attached, and may optionally be substituted by one or more substituents defined below.

The "alkynyl group" means a straight or branched monovalent hydrocarbon chain having at least one triple bond. The preferable alkynyl group is a straight chain or branched chain alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms, and the straight chain or branched chain alkynyl group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are 2-propynyl group, 3-butynyl group, 2-butynyl group, 4-pentynyl group, 3-pentynyl group, 2-hexynyl group, 3-hexynyl group, 2-heptynyl group, 3-heptynyl group, 4-heptynyl group, 3-octynyl group, 3-nonynyl group, 4-decynyl group, 3-undecynyl group, 4-dodecynyl group, etc. The alkynyl group may optionally and independantly be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

The "cycloalkyl group" means a monocyclic or bicyclic monovalent saturated hydrocarbon ring having 3 to 12 carbon atoms, and the monocyclic saturated hydrocarbon group having 3 to 7 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are a monocyclic alkyl group and a bicyclic alkyl group such as cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group, cyclooctyl group, cyclodecyl group, etc. These groups may optionally and independantly be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned

alkyl group, a halo-lower alkyl group, a halogen atom, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a phenyl group, a halophenyl group, a cyanophenyl group, a lower alkylphenyl group, a halo-lower alkylphenyl group, a lower alkoxyphenyl group, a halo-lower alkoxyphenyl group, a heterocyclyl group, a halohetorocyclyl group, a cyanohetorocyclyl group, a lower alkylheterocyclyl group, and a lower alkoxyheterocyclyl group.

As a more preferable compound, a compound in which X is a carbon atom and Y is $-CH_2-$ is mentioned.

Further, as another preferable compound, there is mentioned a compound in which Ring A and Ring B are

(1) Ring A is a benzene ring which may optionally be substituted by 1-3 substituents, independently selected from the group consisting of a halogen atom, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom or a lower alkoxy group, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom or a lower alkoxy group, a cycloalkyl group, a cycloalkoxy group, a phenyl group, and a lower alkanylene group, and

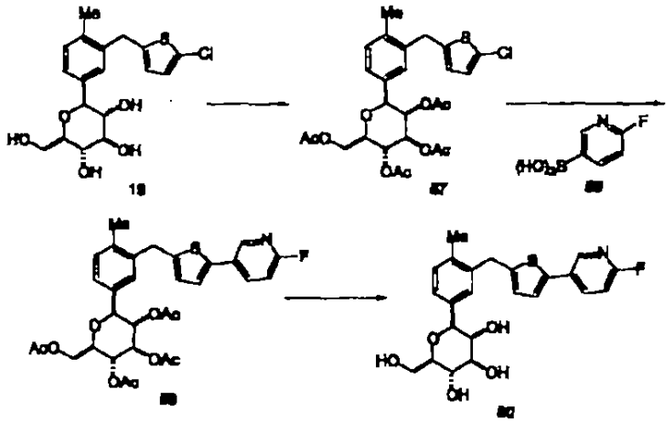
Ring B is an unsaturated monocyclic heterocyclic ring or an unsaturated fused heterobicyclic ring, each of which may optionally be substituted by 1-3 substituents, independently selected from the group consisting of a halogen atom; a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom or a lower alkoxy group; a cycloalkyl group; a cycloalkoxy group; a phenyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halo-lower alkoxy group; a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halo-lower alkoxy group; and an oxo group,

3-position of Ring A, with respect to X being the 1-position, Ring A is an unsaturated monocyclic heterocyclic ring which may optionally be substituted by a substituent selected from a halogen atom, a lower alkyl group, and an oxo group, and Ring B is a benzene ring which may optionally be substituted by a substituent selected from the group consisting of a halogen atom; a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom or a phenyl group; a lower alkoxy group; a phenyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, or a lower alkoxy group; a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, or a lower alkoxy group; and a lower alkylene group.

Preferable unsaturated monocyclic heterocyclic ring includes a 5- or 6-membered unsaturated heterocyclic ring containing 1 or 2 hetero atoms independently selected from a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom. More specifically, preferred are furan, thiophene, oxazole, isoxazole, triazole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, dihydroisoxazole, dihydropyridine and tetrazole. Preferable unsaturated fused heterobicyclic ring includes a 9- or 10-membered unsaturated fused heterocyclic ring containing 1 to 4 hetero atoms independently selected from a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom. More specifically, preferred are indoline, isoindoline, benzothiazole, benzoxazole, indole, indazole, quinoline, isoquinoline, benzothiophene, benzofuran, thienothiophene, and dihydroisoquinoline.

More preferred compounds include a compound wherein Ring A is a benzene ring which may optionally be substituted by a substituent selected from the group consisting of a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, and a phenyl group, and Ring B is a heterocyclic ring

1-(β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(6-fluoro-3-pyridyl)-2-thienyl-methyl)-4-methylbenzene



In the above scheme, the symbols are as defined as above.

(1) The compound 19 obtained in Example 4 was treated in a manner similar to Example 106- (1) to give 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl) -3-(5-chloro-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene 57 as colorless crystals. APCI-Mass m/z 570/572 ($M+NH_4$).

(2) A solution of the above 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl) -3-(5-chloro-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene 57 (200 mg), 6-fluoropyridine-3-boronic acid 58 (117 mg), tri-tert-butylphosphine·tetrafluoroboric acid adduct (24 mg), potassium fluoride (80 mg) and tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0) (27 mg) in tetrahydrofuran (8 ml) was stirred at room temperature for 2 days under argon atmosphere. Added thereto was a saturated aqueous ammonium chloride solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 90:10 - 70:30) to give 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5--(6-fluoro-3-pyridyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene 59

lphenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene as a colorless solid. APCI-Mass m/Z 640 ($M+NH_4$).

(2) The above 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-formylphenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene was treated in a manner similar to Example 130-(2) to give the desired 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-difluoromethylphenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene as colorless crystals. APCI-Mass m/Z 662 ($M+NH_4$).

(3) The above 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-difluoromethylphenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene was treated in a manner similar to Example 106-(3) to give the desired 1-(β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-difluoromethylphenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene as colorless powder. APCI-Mass m/Z 494 ($M+NH_4$).

Example 177 1-(β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorophenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-bromo-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene obtained in Example 159-(1) and 3,4-difluorophenylboronic acid were treated in a manner similar to Example 168-(1) to give 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorophenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene as colorless crystals. APCI-Mass m/Z 648 ($M+NH_4$).

(2) The above 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorophenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene was treated in a manner similar to Example 106-(3) to give the desired 1-(β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorophenyl)-2-thienylmethyl)-4-methylbenzene as colorless powder. APCI-Mass m/Z 480 ($M+NH_4$).

Example 178 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-(5-(3-

(2) The above 3-bromophenyl-5-ethyl-2-thienylmethanol (2.90 g) was dissolved in dichloromethane (38 ml), and the mixture was cooled to -78°C under argon atmosphere. To the mixture were added triethylsilane (6.18 ml) and boron trifluoride · diethyl ether complex (2.45 ml), and the mixture was gradually warmed to room temperature over a period of one hour. The mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and the dichloromethane layer was collected, dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give the desired 3-bromo-1-(5-ethyl-2-thienylmethyl)benzene (2.57 g) as a colorless syrup. APCI-Mass m/z 281/283 (M+H).

Reference Example 2

5-Bromo-1-(4-ethylphenylmethyl)-1H-pyridin-2-one

5-Bromo-1H-pyridin-2-one (1.04 g) and 4-ethylbenzyl bromide (1.43 g) were dissolved in N,N-dimethylformamide (15 ml), and thereto was added potassium carbonate (1.66 g). The mixture was stirred at room temperature overnight, diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The extract was dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 10:1 - 3:1) to give 5-bromo-1-(4-ethylphenylmethyl)-1H-pyridin-2-one (1.58 g) as colorless crystals. APCI-Mass m/z 292/294 (M+H).

Reference Example 3

Reference Example 15

5-Bromo-2-chloro-1-(5-ethyl-4-methyl-2-thienylmethyl)-benzene

2-Acetyl-3-methylthiophene was treated in a manner similar to Reference Example 14 to give the target compound. APCI-Mass m/Z 329/331 (M+H).

Reference Example 16

5-Bromo-2-chloro-1-(2-thieno[3,2-b]thienylmethyl)benzene

(1) 5-Bromo-2-chlorobenzoic acid was treated in a manner similar to Reference Example 4-(2) and (3) to give 5-bromo-2-chlorobenzaldehyde. APCI-Mass m/Z 233/235 (M+H+MeOH-H_2O).

(2) The above 5-bromo-2-chlorobenzaldehyde and thieno[3,2-b]thiophene (see Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1997, 3465 - 3470) were treated in a manner similar to Reference Example 9 to give 5-bromo-2-chloro-1-(2-thieno[3,2-b]thienylmethyl)benzene as colorless oil. APCI-Mass m/Z 343/345 (M+H).

Reference Example 17

5-Bromo-2-chloro-1-(5-chloro-2-thienylmethyl)benzene

2-Chlorothiophene was treated in a manner similar to Reference Example 5 to give the target compound.

Reference Example 18

5-Bromo-2-chloro-1-(5-phenylmethyl-2-thienylmethyl)benzene

2-Benzoylthiophene was treated in a manner similar to Reference Example 14 to give the target compound. APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H).

347
345

The residue was basified with an aqueous potassium hydroxide solution, and extracted with diethyl ether. The extract was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 9:1-4:1) to give 5-bromo-2-chloro-1-(5-(2-pyridyl)-2-thienylmethyl)benzene (2.42 g) as a colorless solid. APCI-Mass m/z 364/366 (M+H).

Reference Example 26

5-Bromo-1-(5-chloro-2-thienylmethyl)-2-phenylbenzene

(1) 5-Bromo-2-iodobenzoic acid (see Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter *Synthesis* 1997, 1301-1304) and 2-chlorothiophene were treated in a manner similar to Reference Example 5 to give 5-bromo-1-(5-chloro-2-thienylmethyl)-2-iodobenzene as colorless oil.

(2) To a solution of the above 5-bromo-1-(5-chloro-2-thienylmethyl)-2-iodobenzene (1.0 g) in dimethoxyethane (10 ml) were added phenylboronic acid (310 mg), bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (85 mg) and 2M aqueous sodium carbonate solution (3.8 ml), and the mixture was stirred at 50°C overnight. Added thereto was a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and the mixture was extracted with ethyl acetate and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give 5-bromo-1-(5-chloro-2-thienylmethyl)-2-phenylbenzene (683 mg) as oil.

Reference Example 27 2-Chlorothieno[3,2-b]thiophene

A solution of thieno[3,2-b]thiophene (see Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1997, 3465 - 3470) (1.27 g) in tetrahydrofuran (30 ml) was cooled to -78°C

Reference Example 36

3-Bromo-1-(5-trifluoromethylbenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)benzene

5-Trifluoromethylbenzo[b]thiophen-2-ylcarboxylic acid was treated in a manner similar to Reference Example 31- (3), (4), and (5) to give the target compound.

Reference Example 37

3-Bromo-1-(3-methylbenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)benzene

3-Methylbenzo[b]thiophene-2-carboxaldehyde was treated in a manner similar to Reference Example 1 to give the target compound.

Reference Example 38

3-Bromo-1-(5-fluorobenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)benzene

2,5-Difluorobenzaldehyde was treated in a manner similar to Reference Example 31 to give the target compound.

Reference Example 39

1-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-bromo-4-methylbenzene

(1) 3-Bromo-4-methylbenzoic acid was treated in a manner similar to Reference Example 4-(2) and (3) to give 3-bromo-4-methylbenzaldehyde as colorless crystals.

APCI-Mass m/Z 213/215 (M+H+MeOH).

(2) The above 3-bromo-4-methylbenzaldehyde and thianaphthene were treated in a manner similar to Reference Example 7 to give 1-(benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-bromo-4-methylbenzene as a colorless solid.

Reference Example 40

1-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-bromo-5-methylbenzene

3,5-Dibromotoluene and benzo[b]thiophene-2-carboxaldehyde

Reference Example 49

1-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-bromo-4-chlorobenzene

3-Bromo-4-chlorobenzoic acid was treated in a manner similar to Reference Example 39 to give the target compound.

Reference Example 50

5-Bromo-2-chloro-1-(6-fluorobenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-benzene

2,4-Difluorobenzaldehyde was treated in a manner similar to Reference Example 47 to give the target compound.

Reference Example 51

5-Bromo-2-fluoro-1-(6-fluorobenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-benzene

6-Fluorobenzo[b]thiophene produced in the preparation process of Reference Example 50 and 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde were treated in a manner similar to Reference Example 7 to give the target compound.

Reference Example 52

1-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-bromo-5-chlorobenzene

1-Chloro-3,5-dibromobenzene and benzo[b]thiophene-2-carboxaldehyde were treated in a manner similar to Reference Example 1 to give the target compound.

Reference Example 53

5-Bromo-2-chloro-1-(7-methoxybenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-benzene

7-Methoxybenzo[b]thiophene (see WO 02/094262) and 5-bromo-2-chlorobenzaldehyde obtained in Reference Example 16-(1) were treated in a manner similar to Reference Example 9 to give the target compound. APCI-Mass m/z 367/369 (M+H).

(4) The above 5-bromo-2,4-dimethylbenzoic acid and 2-phenylthiophene were treated in a manner similar to Reference Example 5 to give 5-bromo-2,4-dimethyl-1-(5-phenyl-2-thienylmethyl)benzene as colorless crystals. APCI-Mass m/z 357/359 (M+H).

Reference Example 118

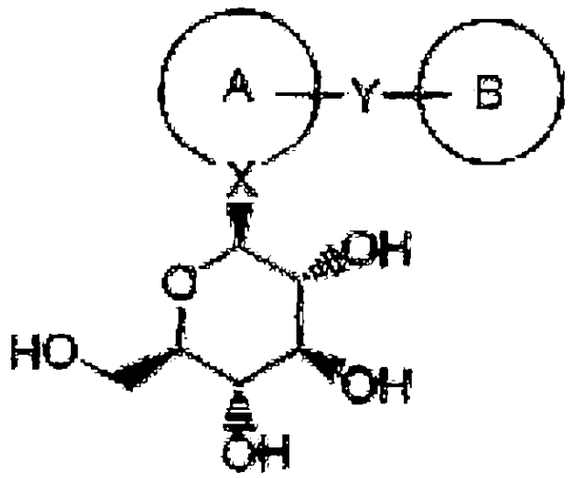
5-Bromo-1-(5-phenyl-2-thienylmethyl)-2-trifluoromethylbenzene

(1) 5-Bromo-2-iodobenzoic acid (see Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter *Synthesis* 1997, 1301-1304) was treated in a manner similar to Reference Example 117-(1) to give methyl 5-bromo-2-iodobenzoate as a brown solid.

(2) To a solution of the above methyl 5-bromo-2-iodobenzoate (4.65 g) in N-methyl-2-pyrrolydinone (20 ml) were added copper (I) bromide (235 mg) and methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (2.6 ml), and the mixture was stirred under heating at 120°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled, and added thereto were 10% aqueous hydrochloric acid solution and ethyl acetate. Insoluble materials were filtered off, and an organic layer of the filtrate was washed with water for 4 times, and subsequently washed with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine. The filtrate was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 80:1) to give methyl 5-bromo-2-trifluoromethylbenzoate (3.55 g) as colorless oil.

(3) The above methyl 5-bromo-2-trifluoromethylbenzoate was treated in a manner similar to Reference Example 4-(1) to give 5-bromo-2-trifluoromethylbenzoic acid as pale brown crystals. ESI-Mass m/z 267/269 (M-H).

(4) The above 5-bromo-2-trifluoromethylbenzoic acid and



(I)

FIGURA 1

355

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06018956 00000000
Fecha (AMD): 2006-02-09 16:01:21 Folios: 354
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

350

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	(X)
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
-Descripción de la invención.	( )	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

~~356~~
351

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO

REFERENCIA	Radicación No.	6 12956
	Solicitud internacional	JP2004/011312
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3933

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad TANABE SEIYAKU CO., LTD. con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 ABR. 2006
jramos