SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068967- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:35:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 295

Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 303~~

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN**

**TITULO:** DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS

**SOLICITANTE:** NOVARTIS AG

**DIRECCIÓN:** Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

**APODERADO:** CARLOS R. OLARTE

**BOGOTÁ:** 26 de Abril de 2012

P2012/000027

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIAD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068967- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:35:20 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 303~~

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNIC**
**PATENTE PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL** **P2012/000027**

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

| | | |
|---|---|---|
| (2) **SOLICITANTE (71)** | **Nombre:** NOVARTIS AG<br>**Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel<br>**Nacionalidad o Domicilio:** Suiza<br>**Lugar de Constitución:** Suiza<br>**Teléfono:** _____ **Fax:** _____<br>**E-mail:** _____ | **IDENTIFICACIÓN**<br>**C.C.** [ ] **NIT** [ ]<br>**C.E.** [ ] **Otro** [ ]<br>**Cual** _____<br>**Número** _____ |
| **REPRESENTANTE O APODERADO** | **Nombre:** CARLOS R. OLARTE<br>**Dirección:** Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.<br>**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799<br>**E-mail:** office@olartemoure.com | **IDENTIFICACIÓN**<br>**C.C.** [X] **NIT** [ ]<br>**C.E.** [ ] **Otro** [ ]<br>**Cual** _____<br>**Número** 79782747Bta<br>**TP** 74.295 |
| **INVENTOR (ES) (72)** | **Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA.<br>**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA.<br>**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA. | |

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/065747 Fecha Octubre 19, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/048112 Fecha Abril 28, 2011

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS**

**Clasificación Internacional (51)** C07D 405/10; C07D 407/10; C07D 413/10; A61K 31/70, A61P 3/10

**Prioridad**

**SI** [X] **NO** [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| IN | Octubre 20, 2009 | 2173/DEL/2009 |
| IN | Diciembre 23, 2009 | 2689/DEL/2009 |
| | | |
| | | |

(9) **Comprobante de pago No.** 12- _____ **Fecha** Abril de 2012

## ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la Regla 4.17(iii) del PCT.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] 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.
- [ ] 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.
- [ ] Dé ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

## LISTA DE INVENTORES

**PCT/EP2010/065747**

**BEBERNITZ, Gregory, Raymond**

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139,

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

**BOCK, Mark, G.**

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

**REDDY, Dumbala Srinivas**

Alpha 605, Jayabheri Silicon County, Hi-Tec City Road Kondapur, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 032

India

Nacionalidad: India

**HAJARE, Atul Kashinath**

Plot No. 28, Sadik Mala Mali Lane Bhingar, Ahmednagar, Maharashtra 414 002

India

Nacionalidad: India

**VYAVAHARE, Vinod** Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058

India

Nacionalidad: India

**BHOSALE, Sandeep Bhausaheb**

1385, Sambhajinagar (HUDCO), A/P & Tal. : Shirur, Pune, Maharashtra 412 210 India

Nacionalidad: India

**KURHADE, Suresh Eknath**

Lawanwadi, Post Ale, Tal. Junnar, Pune, Maharashtra 412 411

India

Nacionalidad: India

**SALUNKHE, Videsh**

Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058

India

Nacionalidad: India

**SHAIKH, Nadim, S.**

Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058

India

Nacionalidad: India

**BHUNIYA, Debnath**

Post Khalisani, Howrah, West Bengal 711 037

India

Nacionalidad: India

**PALLE, P., Venkata**

24 Gera Green Ville, Survey No. 64 Kharadi, Pune, Maharashtra 411 014

India

Nacionalidad: India

**FENG, Lili**

Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, Bldg. 436, East Hanover, NJ 07936-1080

Estados Unidos

Nacionalidad: China

**LIANG, Jessica**

Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080.

Estados Unidos

Nacionalidad: China

6

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 12 - 0040904**

Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 455539792 | 25/04/2012 | 5.900.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION | 590.000.00 | 590.000.00 |
| | | | | $590.000.00 |

==========

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 12-068967- -00000-0000**

Fecha: 2012-04-26 16:35:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 303~~

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Dócumento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 876 1993

---

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346*

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

**OLARTERAISBECK**
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

# Power of Attorney

The undersigned,

NOVARTIS AG

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

# Poder

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Arthur Canonica Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

11

**Attestation**

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Note

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

12

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 2. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. P-0491/18'389
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

13

**Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT**

*The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2010/065747,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

BEBERNITZ, Gregory Raymond, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US, citizen of United States of America, dated 08.12.2010

BOCK, Mark G., Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US, citizen of United States of America, dated 09.12.2010

REDDY, Dumbala Srinivas, Alpha 605, Jayabheri Silicon County, Hi-Tec City Road, Kondapur, 500 032 Hyderabad, Andhra Pradesh, IN, citizen of India, dated 15.12.2010

HAJARE, Atul Kashinath, Plot No. 28, Sadik Mala, Mali Lane Bhingar, 414002 Ahmednagar, Maharashtra, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

VYAVAHARE, Vinod, Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II Peenya Industrial Area, 560058 Bangalore, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

BHOSALE, Sandeep Bhausaheb, 1385, Sambhajinagar (HUDCO), A/P & Tal.: Shirur, 412210 Pune, Maharashtra, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

KURHADE, Suresh Eknath, Lawanwadi, Post Ale, Tal. Junnar, 412 411 Pune, Maharashtra, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

SALUNKHE, Videsh, Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II Peenya Industrial Area, 560058 Bangalore, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

SHAIKH, Nadim S., Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II Peenya Industrial Area, 560058 Bangalore, IN, citizen of India, dated 13.12.2010

BHUNIYA, Debnath, Post Khalisani, 711 037 Howrah, West Bengal, IN, citizen of India, dated 14.12.2010

PALLE, P. Venkata, 24 Gera Green Ville, Survey No. 64, Kharadi, 411 014 Pune, Maharashtra, IN, citizen of India, dated 21.12.2010

FENG, Lili, Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, Bldg. 436 East Hanover, NJ 07936-1080, US, citizen of China, dated 07.12.2010

LIANG, Jessica, Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, US, citizen of China, dated 07.12.2010

to Novartis AG.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 April 2011 (28.04.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/048112 A1

(51) International Patent Classification:
*C07D 405/10* (2006.01) *A61K 31/70* (2006.01)
*C07D 407/10* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
*C07D 413/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/065747

(22) International Filing Date:
19 October 2010 (19.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2173/DEL/2009 20 October 2009 (20.10.2009) IN
2689/DEL/2009 23 December 2009 (23.12.2009) IN

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

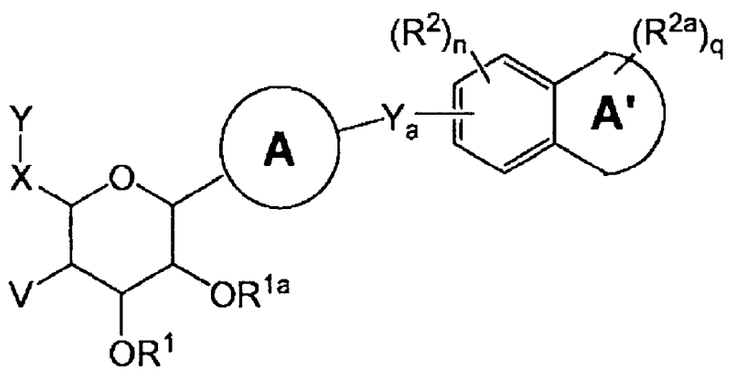
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BEBERNITZ, Gregory, Raymond** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139 (US). **BOCK, Mark, G.** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **REDDY, Dumbala Srinivas** [IN/IN]; Alpha 605, Jayabheri Silicon County, Hi-Tec City Road Kondapur, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 032 (IN). **HAJARE, Atul Kashinath** [IN/IN]; Plot No. 28, Sadik Mala, Mali Lane Bhingar, Ahmednagar, Maharashtra 414 002 (IN). **VYAVAHARE, Vinod** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **BHOSALE, Sandeep Bhausaheb** [IN/IN]; 1385, Sambhajinagar (HUDCO), A/P & Tal. : Shirur, Pune, Maharashtra 412 210 (IN). **KURHADE, Suresh Eknath** [IN/IN]; Lawanwadi, Post Ale, Tal. Junnar, Pune, Maharashtra 412 411 (IN). **SALUNKHE, Videsh** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **SHAIKH, Nadim, S.** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **BHUNIYA, Debnath** [IN/IN]; Post Khalisani, Howrah, West Bengal 711 037 (IN). **PALLE, P., Venkata** [IN/IN]; 24 Gera Green Ville, Survey No. 64 Kharadi, Pune, Maharashtra 411 014 (IN). **FENG, Lili** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, Bldg. 436, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). **LIANG, Jessica** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(74) Agent: **CAMPBELL, Lachlan**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

*[Continued on next page]*

(54) Title: GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF




(I)

(57) Abstract: This invention relates to compounds represented by formula (I): wherein the variables are defined as herein above, which are useful for treating diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter (SGLT), e.g. diabetes. The invention also provides methods of treating such diseases and conditions, and compositions etc. for their treatment.

WO 2011/048112 A1

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declarations under Rule 4.17**:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

**Published**:

— *with international search report (Art. 21(3))*

# GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by recurrent or persistent hyperglycemia (high blood glucose) and other signs, as distinct from a single disease or condition. Glucose level abnormalities can result in serious long-term complications, which include cardiovascular disease, chronic renal failure, retinal damage, nerve damage (of several kinds), microvascular damage and obesity.

Type 1 diabetes, also known as Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), is characterized by loss of the insulin-producing β-cells of the islets of Langerhans of the pancreas leading to a deficiency of insulin. Type-2 diabetes previously known as adult-onset diabetes, maturity-onset diabetes, or Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) – is due to a combination of increased hepatic glucose output, defective insulin secretion, and insulin resistance or reduced insulin sensitivity (defective responsiveness of tissues to insulin).

Chronic hyperglycemia can also lead to onset or progression of glucose toxicity characterized by decrease in insulin secretion from β-cell, insulin sensitivity; as a result diabetes mellitus is self-exacerbated [*Diabetes Care*, **1990**, *13*, 610].

Chronic elevation of blood glucose level also leads to damage of blood vessels. In diabetes, the resultant problems are grouped under "microvascular disease" (due to damage of small blood vessels) and "macrovascular disease" (due to damage of the arteries). Examples of microvascular disease include diabetic retinopathy, neuropathy and nephropathy, while examples of macrovascular disease include coronary artery disease, stroke, peripheral vascular disease, and diabetic myonecrosis.

Diabetic retinopathy, characterized by the growth of weakened blood vessels in the retina as well as macular edema (swelling of the macula), can lead to severe vision loss or blindness. Retinal damage (from microangiopathy) makes it the most common cause of blindness among non-elderly adults in the US. Diabetic neuropathy is characterized by compromised nerve function in the lower extremities. When combined with damaged blood vessels, diabetic neuropathy can lead to diabetic foot. Other forms of diabetic neuropathy may present as mononeuritis or autonomic neuropathy. Diabetic nephropathy is characterized by damage to the kidney, which can lead to chronic renal failure, eventually requiring dialysis. Diabetes mellitus is the most common cause of

adult kidney failure worldwide. A high glycemic diet (i.e., a diet that consists of meals that give high postprandial blood sugar) is known to be one of the causative factors contributing to the development of obesity.

Type 2 diabetes is characterized by insulin resistance and/or inadequate insulin secretion in response to elevated glucose level. Therapies for type 2 diabetes are targeted towards increasing insulin sensitivity (such as TZDs), hepatic glucose utilization (such as biguanides), directly modifying insulin levels (such as insulin, insulin analogs, and insulin secretagogues), increasing incretin hormone action (such as exenatide and sitagliptin), or inhibiting glucose absorption from the diet (such as alpha glucosidase inhibitors) [*Nature* **2001**, *414*, 821-827].

Glucose is unable to diffuse across the cell membrane and requires transport proteins. The transport of glucose into epithelial cells is mediated by a secondary active cotransport system, the sodium-D-glucose co-transporter (SGLT), driven by a sodium-gradient generated by the Na+/K+-ATPase. Glucose accumulated in the epithelial cell is further transported into the blood across the membrane by facilitated diffusion through GLUT transporters [*Kidney International* **2007**, 72, S27-S35].

SGLT belongs to the sodium/glucose co-transporter family SLCA5. Two different SGLT isoforms, SGLT1 and SGLT2, have been identified to mediate renal tubular glucose reabsorption in humans [*Curr. Opinon in Investigational Drugs* (2007): 8(4), 285-292 and references cited herein]. Both of them are characterized by their different substrate affinity. Although both of them show 59% homology in their amino acid sequence, they are functionally different. SGLT1 transports glucose as well as galactose, and is expressed both in the kidney and in the intestine, while SGLT2 is found exclusively in the S1 and S2 segments of the renal proximal tubule. As a consequence, glucose filtered in the glomerulus is reabsorbed into the renal proximal tubular epithelial cells by SGLT2, a low-affinity/high-capacity system, residing on the surface of epithelial cell lining in S1 and S2 tubular segments. Much smaller amounts of glucose are recovered by SGLT1, as a high-affinity/low-capacity system, on the more distal segment of the proximal tubule. In healthy human, more than 99% of plasma glucose that is filtered in the kidney glomerulus is reabsorbed, resulting in less than 1% of the total filtered glucose being excreted in urine. It is estimated that 90% of total renal glucose absorption is facilitated by SGLT2; remaining 10 % is likely mediated by SGLT1 *[J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371].*

SGLT2 was cloned as a candidate sodium glucose co-transporter, and its tissue distribution, substrate specificity, and affinities are reportedly very similar to those of the low-affinity sodium glucose co-transporter in the renal proximal tubule. A drug with a mode of action of SGLT2 inhibition will be a novel and complementary approach to existing classes of medication for diabetes and its associated diseases to meet the patient's needs for both blood glucose control, while preserving insulin secretion. In addition, SGLT2 inhibitors which lead to loss of excess glucose (and thereby excess calories) may have additional potential for the treatment of obesity.

Indeed small molecule SGLT2 inhibitors have been discovered and the anti-diabetic therapeutic potential of such molecules has been reported in literature [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)].

Various *O*-aryl and *O*-heteroaryl glycosides have been reported as SGLT-2 inhibitors in patent publications such as: WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252 and WO 05/021566.

Various glucopyranosyl-substituted aromatic and heteroaromatic compounds have also been reported as SGLT-2 inhibitors in patent publications such as: WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629 and WO 06/011502.

SGLT1 is predominantly found in the intestine and plays a major role in the absorption of D-glucose and D-galactose. Therefore, SGLT1 inhibitors have the potential to act both in the kidney as well as the intestine to reduce calorie intake and hyperglycemia.

WO2004/018491 discloses pyrazole derivatives which are SGLT1 inhibitors.

Glucopyranosyl-substituted aromatic or heteroaromatic compounds where, in general, the sugar moiety has been modified at C4, C5, or C6 positions of pyranose have been published (US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031, US 08/0027014 and WO 08/016132).

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a differential scanning calorimetry thermogram of a 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol prepared by method 1.

Figure 2 is a powder X-ray diffraction pattern for a 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol prepared by method 1.

Figure 3 is a differential scanning calorimetry thermogram of a 2:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol prepared by method 3.

Figure 4 is a powder X-ray diffraction pattern for a 2:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol prepared by method 3.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

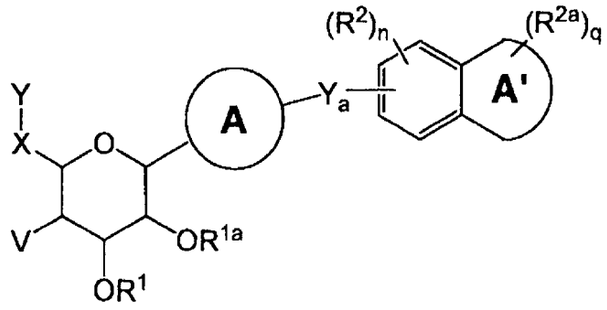
This invention relates to compounds useful for treating diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter (SGLT), e.g. diabetes. The invention also provides methods of treating such diseases and conditions, and compounds and compositions etc. for their treatment.

The invention provides novel glycoside derivatives, their polymorphs, stereoisomers, pro-drugs, solvates, pharmaceutically acceptable salts and formulations thereof. The invention also relates to processes for the preparation of the compounds of the invention.

The compounds of the invention possess sodium-D-glucose co-transporter (SGLT) inhibition effects, which are beneficial for the prophylaxis, management, treatment, control of progression, or adjunct treatment of diseases and/or medical conditions where the inhibition of SGLT would be beneficial, such as diabetes (including Type-I and Type-II), obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and other metabolic syndrome, and/or diabetes-related complications including retinopathy, nephropathy, neuropathy, ischemic heart disease, arteriosclerosis, β-cell dysfunction, and as therapeutic and/or prophylactic agents for obesity.

The inventors have found compounds of Formula (I) that are useful for inhibiting SGLT.

Accordingly, in a first aspect of the invention, there is provided a compound represented by Formula (I):



(I)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5-, 6- or 7-membered heterocycle, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $(C_1-C_6)$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein when any portion of $R^2$ is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl, for each occurrence, it may be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein when any portion of $R^{2a}$ is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl, for each occurrence, it may be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, -$S(O)_pR^3$, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

p is 0, 1 or 2;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

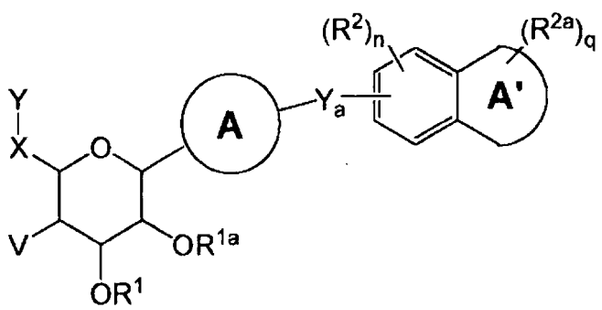
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)C_{6-10}$aryl and -$C(O)C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-a):




(I-a)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, a 5-membered heteroaryl and a 6-membered heteroaryl;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a ($C_1$-$C_6$)alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

p is 0, 1 or 2;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

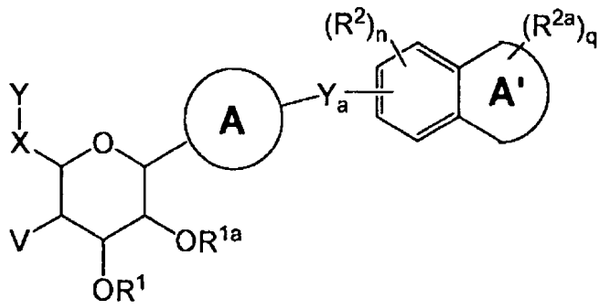
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-i):



(I-i)

wherein:

Ring A is a $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, and halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$CH_2$C(O)$OR^3$, -$CH_2$C(O)$NR^4R^5$, -$NR^3$C(O)$NR^4R^5$, -$NR^3$C(O)$OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$ and $CH_2C(O)OR^3$; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

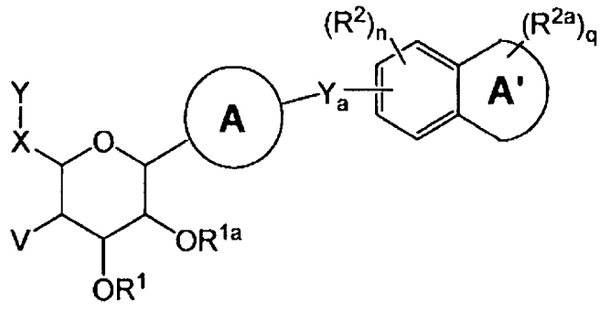
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-ia):




(I-ia)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

p is 0, 1 or 2;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)C_{6-10}$aryl and $-C(O)C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

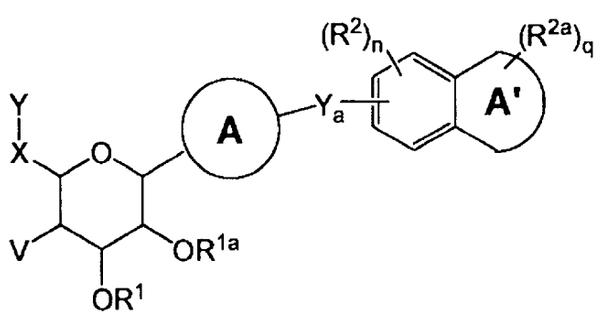
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)C_{6-10}$aryl and -$C(O)C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-ii):




(I-ii)

wherein:

Ring A is a $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is OH;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$CH_2$C(O)$OR^3$, -$CH_2$C(O)$NR^4R^5$, -$NR^3$C(O)$NR^4R^5$, -$NR^3$C(O)$OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$ and $CH_2$C(O)$OR^3$; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H or OH;

t is 1;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl;

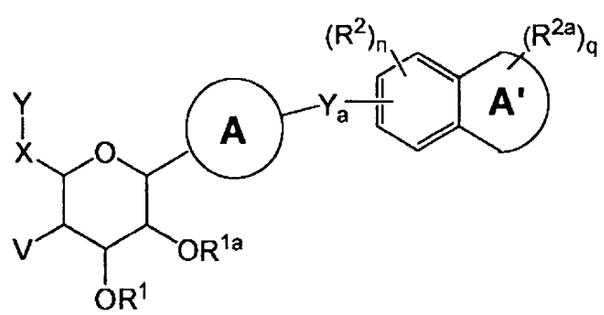
or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-iia):




(I-iia)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is OH;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-}$

$_{10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

p is 0, 1 or 2;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H or OH;

t is 1;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl;

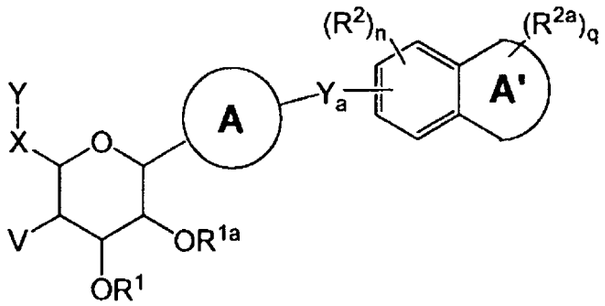
or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-iii):

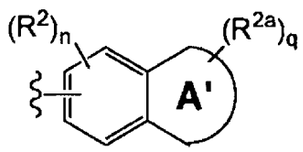


(I-iii)

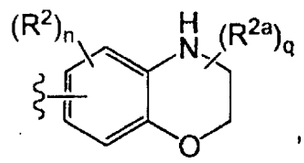
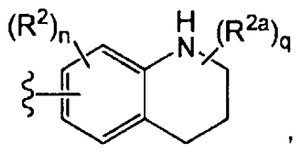
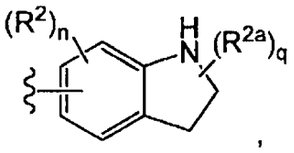
wherein:

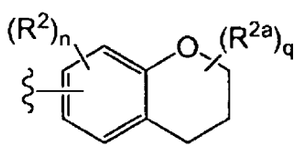
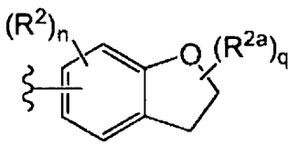
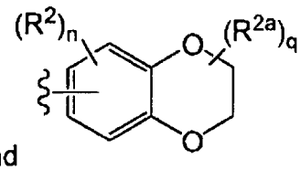
Ring A is a phenyl ring which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl;

the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:


,

,

,



, and


wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$;

$Y_a$ is $CH_2$;

V is OH;

n is 0 or 1;

q is 0 or 1;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$ is halo; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

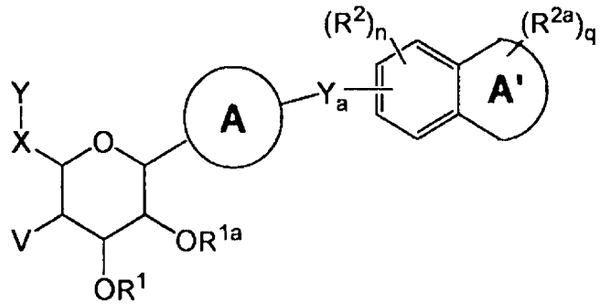
two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

X is $CH_2$;

Y is OH; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-iiia):

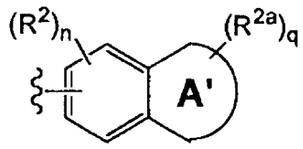



(I-iiia)

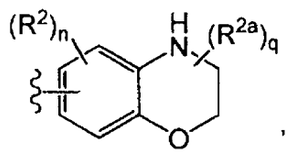
wherein:

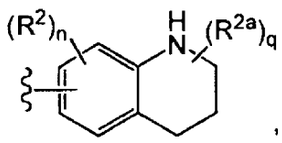
Ring A is a phenyl ring which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, cyano, methyl, ethyl, isopropyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, amino, dimethylamino, methylsulfanyl, methylsulfonyl, carbamoyl, cyclopropyl, cyclobutyl, phenyl, toulyl, phenoxy, oxazolyloxy, and N-pyrazolyl;

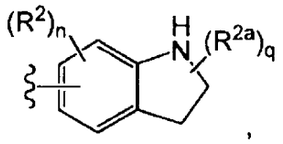
the structure represented by the following formula:

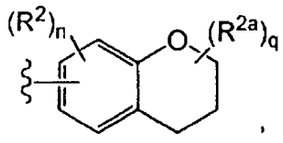


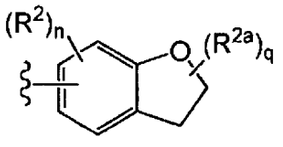

is selected from the group consisting of:

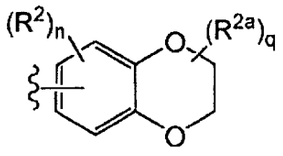


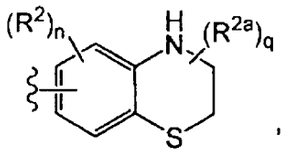
,


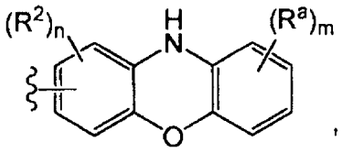
,


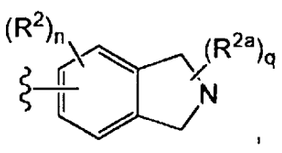
,


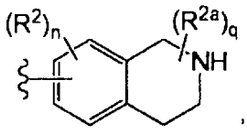
,


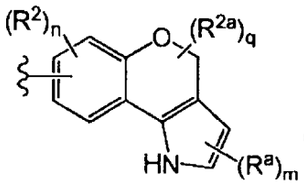
,


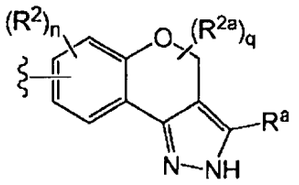
,


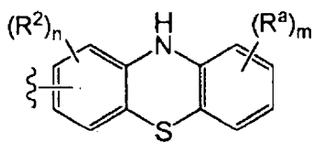
,


,


,


,


,


, and


wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$; $R^a$, for each occurrance, is independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, -$S(O)_pR^3$, -$C(O)OR^3$, -$C(O)R^3$, -$C(O)NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy; and m is 0 or an integer from 1-4;

$Y_a$ is $CH_2$;

V is OH;

n is 0 or 1;

q is 0 or 1;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$ is halo; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)OR^3$, -$C(O)R^3$, -$C(O)NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

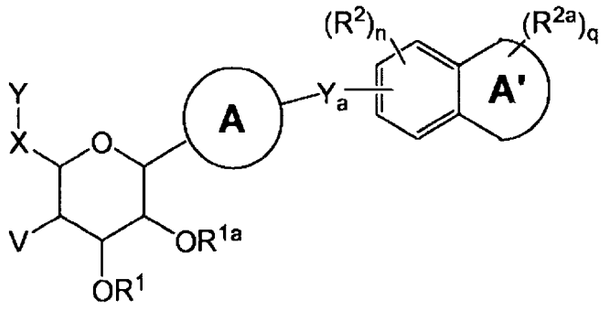
p is 0, 1 or 2;

X is $CH_2$;

Y is OH; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-iv):

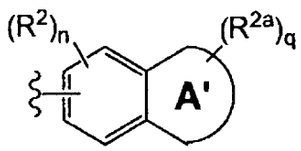


(I-iv)

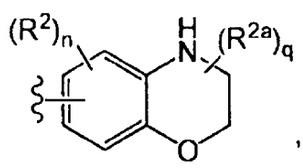
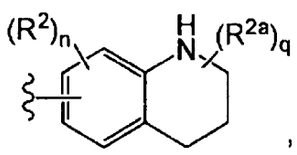
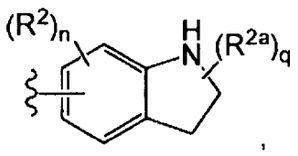
wherein:

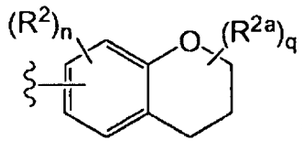
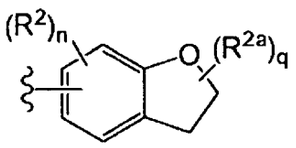
Ring A is a phenyl ring which is optionally substituted with one substituent independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, methyl and methoxy; wherein $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring;

the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:


,

,

,


, and


wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$;

$Y_a$ is $CH_2$;

V is OH;

n is 0 or 1;

q is 0 or 1;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$ is halo;

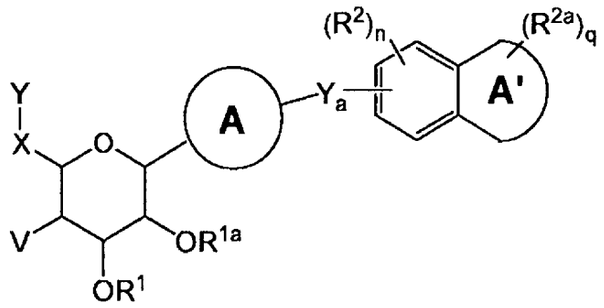
$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of unsubstituted hydroxy and unsubstituted $C_{1-2}$alkyl; and

X is $CH_2$;

Y is OH; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (I-iva):

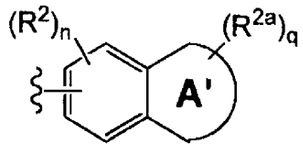



(I-iva)

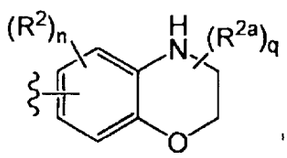
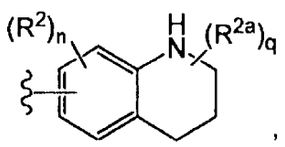
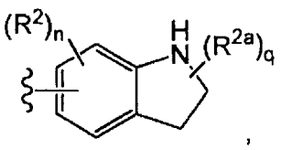
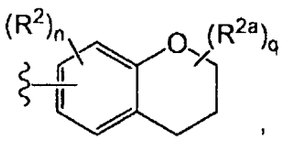
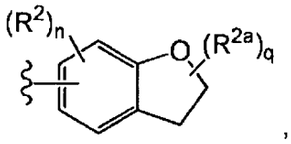
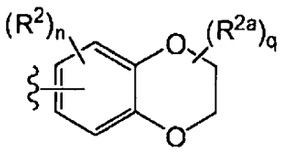
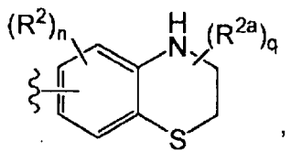
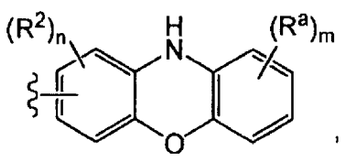
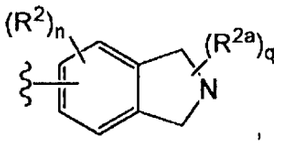
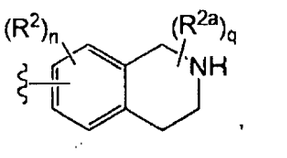
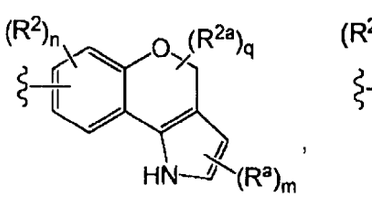
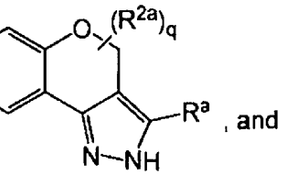
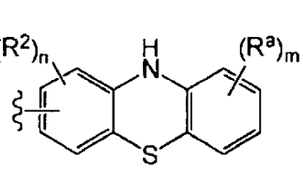
wherein:

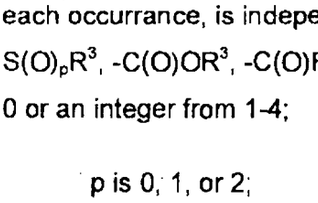
Ring A is a phenyl ring which is optionally substituted with one substituent independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, cyano, methyl, ethyl, isopropyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, amino, dimethylamino, methylsulfanyl, methylsulfonyl, carbamoyl, cyclopropyl, cyclobutyl, phenyl, toulyl, phenoxy, oxazolyloxy, and N-pyrazolyl; wherein $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring;

the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:

wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$; $R^a$, for each occurrance, is independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, -$S(O)_pR^3$, -$C(O)OR^3$, -$C(O)R^3$, -$C(O)NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy; and m is 0 or an integer from 1-4;

p is 0, 1, or 2;

$Y_a$ is $CH_2$;

V is OH;

n is 0 or 1;

q is 0 or 1;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$ is halo;

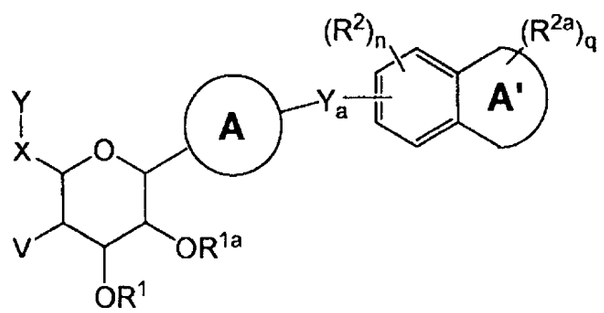
$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

X is $CH_2$; and

Y is OH; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, the compound of Formula (I) is of Formula (V):

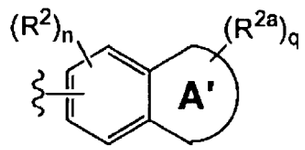



(V)

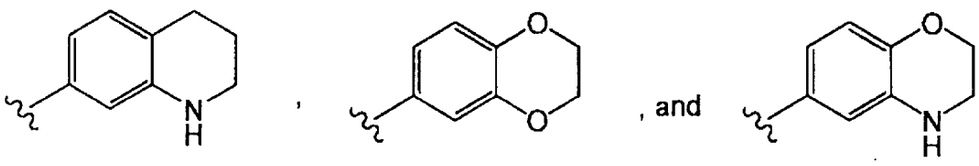
wherein:

ring A is phenyl which is substituted with one substituent selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{3-7}$cycloalkyl; wherein $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring;

the structure represented by the following formula:




is selected from the group consisting of:



Ya is $CH_2$;

n is 0;

q is 0;

V is $-OR^{1b}$;

X is $CH_2$;

Y is $OR^{1c}$;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

***Embodiments of the compounds of Formulae (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), and (V)***

*General*

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognised that features specified in each embodiment may be combined with other specified features

to provide further embodiments. Thus, combinations of the various features are herein implicitly disclosed.

*The tetrahydropyran ring and its substituents*

In one embodiment, V is $OR^{1b}$. In a further embodiment, V is OH.

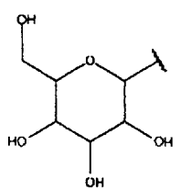
In one embodiment, $R^1$ and $R^{1a}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)C_{6-10}$aryl and -$C(O)C_{1-8}$alkyl. In a further embodiment, $R^1$ is H. In a further embodiment, $R^{1a}$ is H. In a further embodiment, $R^1$ and $R^{1a}$ are both H.

In one embodiment, t is 1 or 2. In a further embodiment, t is 1.

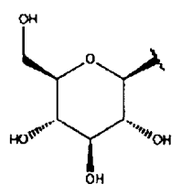
In one embodiment, X is $CH_2$.

In one embodiment, Y is H or $OR^{1c}$. In a further embodiment, Y is H or OH. In a further embodiment, Y is OH. In a further embodiment, Y is a halo. In a further embodiment, Y is fluoro.

In one embodiment, the tetrahydropyran ring is a pyranose ring of the structure:




In a further embodiment, the pyranose ring has the following stereochemistry:




In one embodiment, $R^{1b}$ is selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)C_{6-10}$aryl and -$C(O)C_{1-8}$alkyl. In a further embodiment, $R^{1b}$ is H.

In one embodiment, $R^{1c}$ is selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)C_{6-10}$aryl and -$C(O)C_{1-8}$alkyl. In a further embodiment, $R^{1c}$ is H.

In one embodiment, $R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$; or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group; or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to

form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle. In a further embodiment, $R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl.

In one embodiment, $R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl. In a further embodiment, $R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl.

*Ring A and its substituents*

In one embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, methyl and methoxy. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more chloro substituents. In a further embodiment, Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, ethyl, isopropyl, and cyclopropyl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one chloro. In a further embodiment, Ring A is substituted with one ethyl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one isopropyl. In a further embodiment, Ring A is substituted with one cyclopropyl.

In one embodiment, Ring A is naphthyl which is optionally substituted.

In a one embodiment, Ring A is phenyl which is optionally substituted.

In one embodiment, $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring.

In one embodiment, Ring A has one substituent. In one aspect of this embodiment, Ring A has one substituent which is selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl. In another aspect of this embodiment, Ring A has one substituent which is selected from

the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl. In another aspect of this embodiment, Ring A is substituted with one chloro. In another aspect of this embodiment, Ring A is substituted with one ethyl. In another aspect of this embodiment, Ring A is substituted with one isopropyl. In another aspect of this embodiment, Ring A is substituted with one cyclopropyl.

In a further embodiment, Ring A is unsubstituted.

In one embodiment, Ring A is phenyl with one substituent, $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring. In one aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl. In another aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl. In another aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is chloro. In another aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is ethyl. In another aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is isopropyl. In another aspect of this embodiment, the substituent on Ring A is cyclopropyl.

*Linker $Y_a$*

In one embodiment, $Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene.

In one embodiment, $Y_a$ is unsubstiuted.

In one embodiment, $Y_a$ is $CH_2$.

*The $R^2$ substituent(s)*

In one embodiment, $R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy. In a further embodiment, $R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-3}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-3}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-3}$alkoxy, $C_{3-7}$

cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-6}$heterocyclyl, $C_{5-7}$heteroaryl, $C_{5-7}$heteroaryloxy and $C_{2-6}$heterocycloxy.

In one embodiment, n is 0, 1 or 2. In a further embodiment, n is 0 or 1. In a further embodiment, n is 0.

In one embodiment, $R^2$ is halo and n is 1. In a further embodiment, $R^2$ is fluoro and n is 1.

*Ring A' and its substituents*

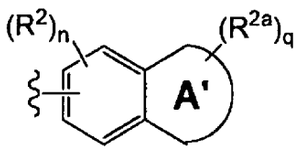
In one embodiment, Ring A' contains at least one O or N heteroatom. In a further embodiment, Ring A' contains one or two heteroatoms, wherein the heteroatoms are independently O or N.

In one embodiment, Ring A' contains at least one O, S or N heteroatom. In a further embodiment, Ring A' contains one or two heteroatoms, wherein the heteroatoms are independently O, S, or N.

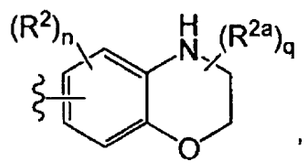
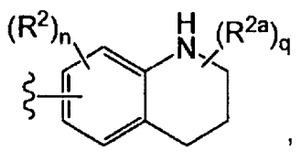
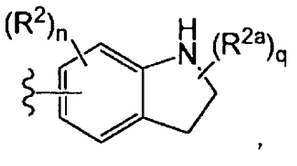
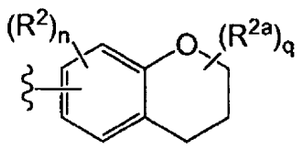
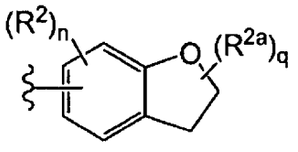
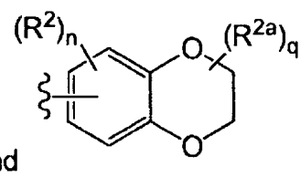
In one embodiment, Ring A' is selected from the group consisting of a morpholine ring, a piperidine ring, a pyrrolidine ring, a tetrahydropyran ring, a tetrahydrofuran ring and a 1,4-dioxane ring.

In one embodiment, Ring A' is selected from the group consisting of a morpholine ring, a piperidine ring, and a 1,4-dioxane ring.

In one embodiment, the structure represented by the following formula:

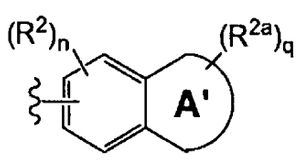



is selected from the group consisting of:

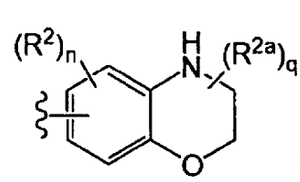
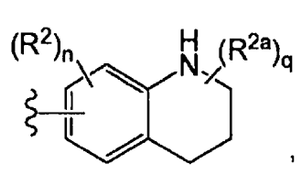
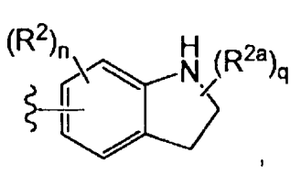
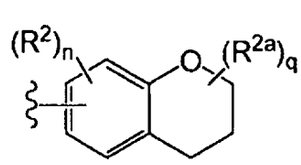
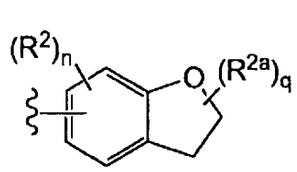






, and

wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$.

In a further embodiment, the structure represented by the following formula:

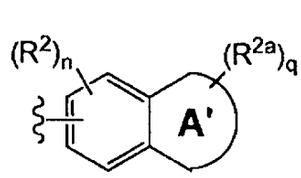


is selected from the group consisting of:

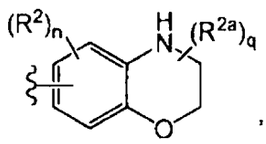
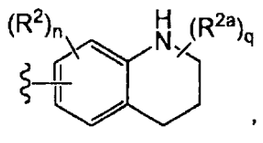
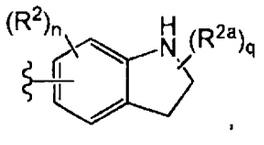
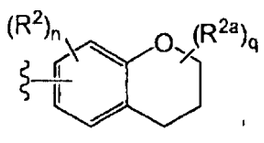
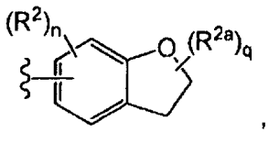
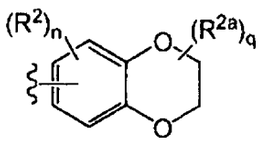
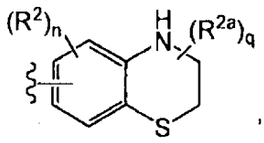
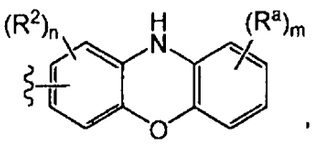
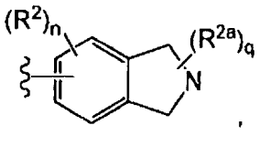
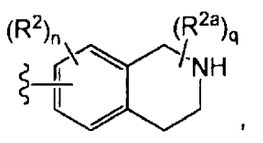
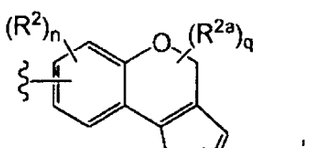
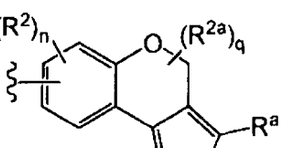





, and

wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$.

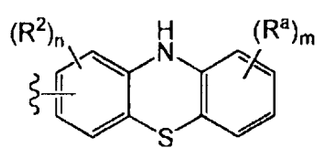
In one embodiment, the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:

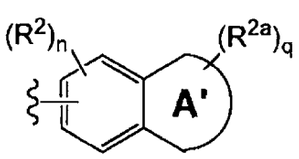















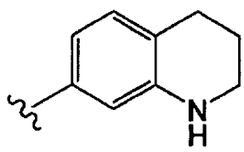
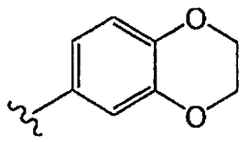
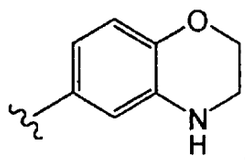


wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$.

In a further embodiment, the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:

In one embodiment, $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$ and $CH_2C(O)OR^3$; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy.

In a further embodiment, $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl

may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy.

In a further embodiment, $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy.

In a further embodiment, $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of unsubstituted hydroxy and unsubstituted $C_{1-2}$alkyl.

In one embodiment, q is 0, 1 or 2. In a further embodiment, q is 0 or 1. In a further embodiment, q is 0.

*Groups $R^3$, $R^4$ and $R^5$*

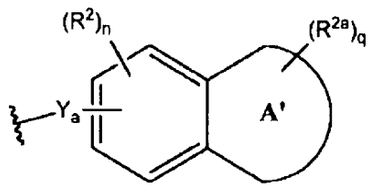
In one embodiment, $R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-3}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-7}$heteroaryl, and $C_{2-8}$heterocyclyl. In a further embodiment, $R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl.

In one embodiment, $R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or $R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl (with 5 to 14 members and having 1 to 8 heteratoms selected from N, O and S) or heterocyclyl (which is a 4 to 7 membered monocyclic ring or a 7 to 12 membered bicyclic ring or a 10 to 15 membered tricyclic ring having at least one heteratom selected from N, O and S) which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl substituent.

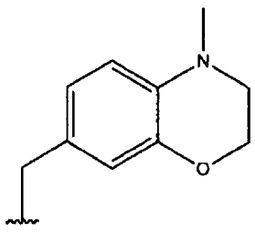
In a further embodiment, $R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-3}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-7}$heteroaryl, $C_{1-7}$heteroaryl$C_{1-3}$alkyl, $C_{2-8}$heterocyclyl, and $C_{2-8}$heterocyclyl$C_{1-3}$alkyl; or $R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-3}$alkyl. In a further embodiment, $R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl.

*Further embodiments*

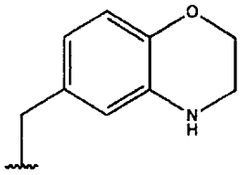
In one embodiment, the moiety



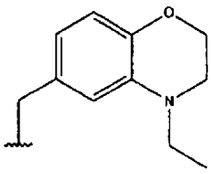

is selected from any one of structures i to xiv below.



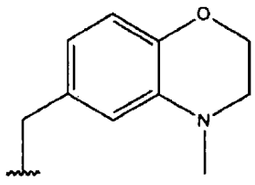

i



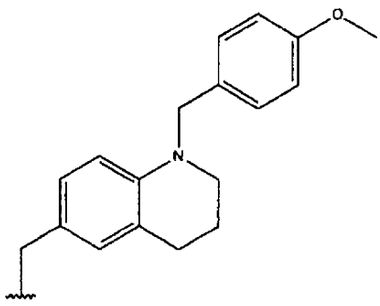

ii



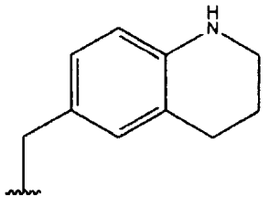

iii



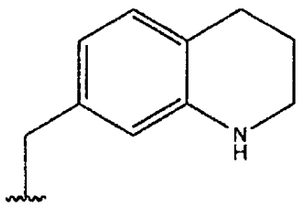

iv



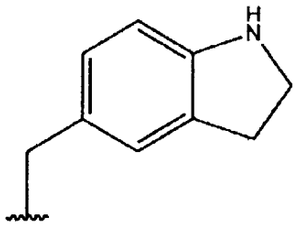

v



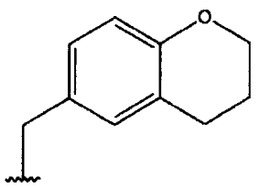

vi



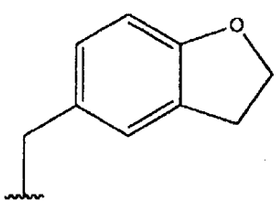
vii



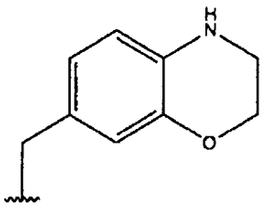
viii



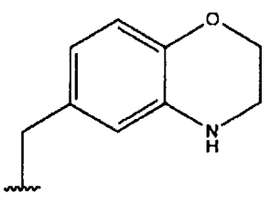
ix



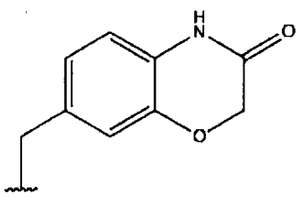
x



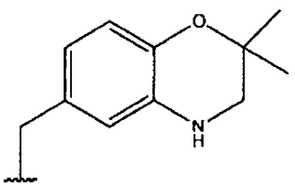
xi



xii

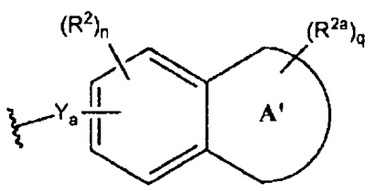


xiii

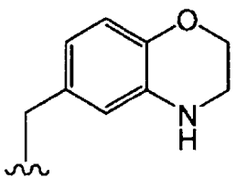


xiv

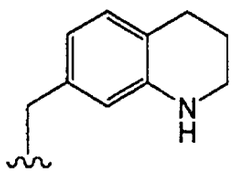
In one embodiment, the moiety




is selected from any one of structures (ii), (vii) and (xv) below.

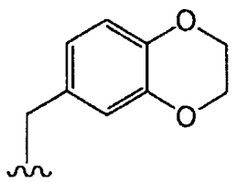


(ii)



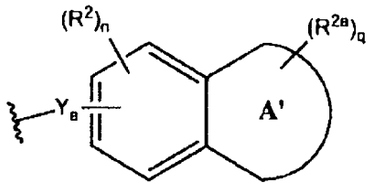
(vii)

, and



(xv)

In a further embodiment, the moiety



is selected from any one of structures i, ii, vi, viii, ix and xi to xiv above.

*Specific compounds*

In another aspect of the invention, there is provided a compound selected from compounds 1 to 72 below, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
2. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
3. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2Hbenzo[1,4]oxazin-7ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyltetrahydropyran3,4,5-triol
4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[4-(4-methoxy-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyltetrahydro-pyran-3,4,5-triol
6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

9. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
10. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropylmethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
12. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid ethyl ester
13. 1-{6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-ethanone
14. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
15. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
16. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
17. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
18. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
19. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
20. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
21. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-3-chroman-6-ylmethyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
22. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
23. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-fluoro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

26. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
27. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
28. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
29. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4,4-spiro-cyclopropyl-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
30. 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-2-ethoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
31. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
32. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-methoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
33. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
34. 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chromen-4-one
35. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-4-one
36. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-hydroxy-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
37. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
38. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
39. 6-[ [2-Chloro-5-[ (2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl] phenyl]methyl]spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4-one
40. 6-(2-Methoxy-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)spiro[chroman-2,1'-cyclobutane
41. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-methoxy-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
42. 7-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one

43. 7-[2-Methoxy-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
44. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
45. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-[(2,2-dimethyl-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
46. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
47. 6-(2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one
48. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
49. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
50. Acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester
51. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carbonitrile
52. 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid methyl ester
53. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid
54. 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman
55. 6-[2-cyclopropyl-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman
56. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-cyclopropyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
57. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
58. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
59. Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester

60. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
61. Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester
62. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
63. 4-Benzyl-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine
64. 4-Benzyl-6-[2-cyclopropyl-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine
65. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
66. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
67. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4'-methyl-biphenyl-4-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
68. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
69. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
70. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
71. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
72. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

In another aspect of the invention, there is provided a compound selected from compounds 1 to 72 and compounds 73 to 126 below, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

73 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-methyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

74 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-hydroxy-phenyl)-6-

hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

75 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-ethoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

76 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-pyrazol-1-yl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

77 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

78 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-hydroxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

79 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-ethoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

80 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-pyrazol-1-yl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

81 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

82 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

83 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-[4-methyl-3-(spiro[chromane-4,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-3,4,5-triol

84 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethoxy-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

85 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

86 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

87 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-2-carboxylic acid amide

88 {6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-

pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-acetic acid

89 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1-methyl-1,4-dihydro-chromeno[4,3-b]pyrrol-8-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

90 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,1a,2,7a-tetrahydro-7-oxa-cyclopropa[b]naphthalen-4-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

91 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(8-fluoro-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

92 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(8-fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

93 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

94 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

95 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[cyclopropane-1,4'-isochromane]-7'-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

96 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-methyl-6-[4-methyl-3-(spiro[chromane-4,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-3,4,5-triol

97 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[chromane-2,3'-pyrrolidine]-6-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol

98 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol

99 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(fluoromethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

100 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(1-hydroxyethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

101 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(2,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-8-ylmethyl)phenyl]-6-ethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol

102 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(10H-phenoxazin-2-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol

103 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

104 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-cyclobutyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

105 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

106 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

107 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

108 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

109 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-4-ethynyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

110 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

111 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

112 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

113 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

114 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-methylsulfanyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

115 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-methylsulfonyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

116 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

117 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-dimethylamino-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

118 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-amino-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

119 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

120 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)methyl]-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

121 3-chloro-2-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]benzamide

122 2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]benzonitrile

123 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl)-4-ethynyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

124 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-phenoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

125 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-oxazol-4-yloxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol

126 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(9a,10-dihydro-5aH-phenothiazin-3-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably, the compound is compound 40, 39, 30, 16, 14, 1, 7, 15, 13, 27, 20, 8, 10, 21 or 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, the compound is example 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, the compound is example 60, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, the compound is example 62, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, the compound is example 71, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

***Compounds of Formula (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), and (V) and Derivatives Thereof***

As used herein, the terms "compound of the invention" and "compound of Formula (I)" etc. include pharmaceutically acceptable derivatives thereof and polymorphs, isomers and isotopically labelled variants thereof. Furthermore, the term "compounds of the invention" and "compound of Formula (I)" etc. include compounds of formulae *(I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), and (V)*, and the embodiments thereof disclosed herein.

*Pharmaceutically acceptable derivatives*

The term "pharmaceutically acceptable derivative" includes any pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate of a compound of Formula (I).

*Pharmaceutically acceptable salts*

The term "pharmaceutically acceptable salt" includes a salt prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases including inorganic or organic acids and bases.

Compounds of Formula (I) which contain basic, *e.g.* amino, groups are capable of forming pharmaceutically acceptable salts with acids. In one embodiment, pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula (I) include, but are not limited to, those of inorganic acids such as hydrohalic acids (*e.g.* hydrochloric, hydrobromic and hydroiodic acid), sulfuric acid, nitric acid, and phosphoric acids. In one embodiment, pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula (I) include, but are not limited to, those of organic acids such as aliphatic, aromatic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which include: aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid or butyric acid; aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid; dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid; aromatic carboxylic

acids such as benzoic acid, p-chlorobenzoic acid, phenylacetic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid; aromatic hydroxyl acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid; and sulfonic acids such as methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. Other pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula (I) include, but are not limited to, those of glycolic acid, glucuronic acid, furoic acid, glutamic acid, anthranilic acid, salicylic acid, mandelic acid, embonic (pamoic) acid, pantothenic acid, stearic acid, sulfanilic acid, algenic acid, and galacturonic acid.

Compounds of Formula (I) which contain acidic, *e.g.* carboxyl, groups are capable of forming pharmaceutically acceptable salts with bases. In one embodiment, pharmaceutically acceptable basic salts of the compounds of Formula (I) include, but are not limited to, metal salts such as alkali metal or alkaline earth metal salts (*e.g.* sodium, potassium, magnesium or calcium salts) and zinc or aluminium salts. In one embodiment, pharmaceutically acceptable basic salts of the compounds of Formula (I) include, but are not limited to, salts formed with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines (*e.g.* diethanolamine), benzylamines, N-methyl-glucamine, amino acids (*e.g.* lysine) or pyridine.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, *e.g.* hemisulphate salts.

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula (I) may be prepared by methods well-known in the art.

For a review of pharmaceutically acceptable salts, see Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

*Solvates & hydrates*

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term "solvate" includes molecular complexes comprising a compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules such as water or $C_{1-6}$ alcohols, *e.g.* ethanol. The term "hydrate" means a "solvate" where the solvent is water. Thus, the compounds of the present invention may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate and the like, as well as the corresponding solvated forms. The compound of the invention may

be true solvates, while in other cases, the compound of the invention may merely retain adventitious water or be a mixture of water plus some adventitious solvent.

*Amorphous & crystalline forms*

The compounds of the invention may exist in solid states from amorphous through to crystalline forms. All such solid forms are included within the invention.

*Co-crystalline forms*

The compounds of the invention may exist as co-crystals. All such co-crystalline forms are included within the invention. In one embodiment, the compounds of the invention exist as co-crystals with L-proline.

For the avoidance of doubt, the terms "L-proline co-crystal of a compound of the invention", such as an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, or an L-proline co-crystal of (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, refers to all forms of association between L-proline and a compound of the invention, including salt forms. In particular, these terms encompass: (i) a non-ionic association between L-proline and a compound of the invention (i.e. where no proton transfer has occurred between L-proline and a compound of the invention); or (ii) an ionic interaction where proton transfer between L-proline and a compound of the invention has occurred to form an L-proline salt of the compound of the invention, or (iii) mixtures of (i) and (ii) above.

In a particular embodiment of the invention, the L-proline co-crystal comprises is a non-ionic association between a compound of the invention and L-proline (i.e. where no proton transfer has occurred between L-proline and the compound of the invnetion).

In an alternative embodiment of the invention, the L-proline co-crystal is an L-proline salt of the compound of the invention.

In one embodiment, the invention provides a crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. In one aspect, the crystalline form is non-

ionic. In another aspect, the crystalline form has differential scanning calorimetry endotherms at about 64 °C, about 104 °C and/or about 157 °C. In another aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 1:1. In another aspect, the crystalline form has powder X-ray diffraction peak(s) at about 19.3, about 23.2, about 17.0, and/or about 5.7 degrees 2θ. In one aspect, the crystalline form has powder X-ray diffractions peaks substantially the same as those listed in Table 1A.

In one embodiment, the invention provides a crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. In one aspect, the crystalline form is non-ionic. In another aspect, the crystalline form has differential scanning calorimetry endotherms at about 151 °C. In another aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 1:1. In another aspect, the crystalline form has powder X-ray diffraction peak(s) at about 16.7, about 19.9, about 17.6, and/or about 21.9 degrees 2θ. In one aspect, the crystalline form has powder X-ray diffractions peaks substantially the same as those listed in Table 2A.

In one embodiment, the invention provides a crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. In one aspect, the crystalline form is non-ionic. In another aspect, the crystalline form has differential scanning calorimetry endotherms at about 136 °C. In another aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 1:1. In another aspect, the crystalline form has powder X-ray diffraction peak(s) at about 17.3, about 20.4, about 18.0, about 18.9, and/or about 23.8 degrees 2θ. In one aspect, the crystalline form has powder X-ray diffractions peaks substantially the same as those listed in Table 3A. In another aspect, the crystalline form has a powder X-ray diffraction spectrum substantially the same as the spectrum shown in Fig. 2. In another aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 2:1. In another aspect, the crystalline form has differential scanning calorimetry endotherms at about 176 °C.

In one embodiment, the invention provides a crystalline form of L-proline co-crystal of (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. In one aspect, the crystalline form is non-ionic. In another aspect, the crystalline form has differential scanning calorimetry endotherms at about 156 °C and/or about 158 °C. In another aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 1:1. In one aspect, the crystalline form has powder X-ray diffractions peaks substantially the same as those listed in Table 4.

In one embodiment, the invention provides a crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. In one aspect, the crystalline form has a molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of 2:1. In another aspect, the crystalline form is non-ionic. In another aspect, the crystalline form has a differential scanning calorimetry endotherm at about 176 °C. In another aspect, the crystalline form has powder X-ray diffraction peak(s) at about 6.1, 9.1, 12.8, 15.2, 16.5, 17,8, 18.9, 20.9, and/or 28.4. In another aspect, the crystalline form has powder X-ray diffraction pattern which is substantially the same as the powder X-ray diffraction pattern shown in Fig. 4.

In the preceding paragraphs defining the molar ratio for a crystalline forms of L-proline and a compound of the invention, the phrase "a molar ratio of about 1:1" is used to indicate that the crystalline form has between 0.9-1.1 moles of a compound of the invention to 1 mole of L-proline. Likewise, the phrase "a molar ratio of about 1:2" is used to indicate that the crystalline form has between 0.9-1.1 moles of a compound of the invention to 2 moles of L-proline.

When it is stated herein that the present invention relates to a crystalline form of an L-proline co-crystal of a compound of the invention such as, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, or (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol,

the degree of crystallinity as determined by X-ray powder diffraction data is conveniently greater than about 60%, more conveniently greater than about 80%, preferably greater than about 90%.

In the preceding paragraphs defining the X-ray powder diffraction peaks for a crystalline forms of L-proline and a compound of the invention, the term "at about" is used to indicate that the precise position of peaks (i.e. the recited 2-theta angle values) should not be construed as being absolute values because, as will be appreciated by those skilled in the art, the precise position of the peaks may vary slightly between one machine and another, from one sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilized. It is also stated in the preceding paragraphs that a crystalline form of a 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, a 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, a 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, a 1:1 L-proline co-crystal of (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, and a 2:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol have powder X-ray diffraction patterns that have substantially the same most prominent peaks (2-theta angle values) shown in Tables 1A, 2A, 3A, 4, and 5, respectively; and that an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol which has about a 1:1 molar ratio has substantially the same powder X-ray diffraction spectrum as shown in Fig. 2 and that an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol which has about a 2:1 molar ratio has substantially the same powder X-ray diffraction spectrum as shown in Fig. 4. It shall be appreciated that the use of the term `substantially` in this context is also intended to indicate that the 2-theta angle values of the powder X-ray diffraction patterns may vary slightly from one machine to another, from one sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilized, so the peak positions shown in the Table or in the specta are again not to be construed as absolute values.

In this regard, it is known in the art that a powder X-ray diffraction pattern may be

obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment, sample preparation or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions and sample preparation. For example, persons skilled in the art of powder X-ray diffraction will realize that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realize that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence a person skilled in the art will appreciate that the diffraction pattern data presented herein is not to be construed as absolute (for further information see Jenkins, R & Snyder, R. L. `Introduction to X-Ray Powder Diffractometry` John Wiley & Sons, 1996). Therefore, it shall be understood that the crystalline form of the 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, the 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, the 1:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, the 1:1 L-proline co-crystal of (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol, and the 2:1 L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of the present invention is not limited to the crystals that provide powder X-ray diffraction patterns having identical peaks as shown in Tables 1A, 2A, 3A, 4, and 5, respectively, and any crystals providing X-ray powder diffraction patterns substantially the same as that shown in Table 1A, 2A, 3A, 4, and 5, respectively, fall within the scope of the present invention. Likewise, it shall be understood that the crystalline form of an L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol of the present invention is not limited to the crystals that provide powder X-ray diffraction spectra having identical peaks as shown in Fig. 2 or 4, respectively, and any crystals providing X-ray powder diffraction spectra substantially the same as that shown in Fig. 2 or 4, fall within the scope of the present invention. A person skilled in the art of powder X-ray diffraction is able to judge the substantial identity of powder X-ray diffraction spectra.

Generally, a measurement error of a diffraction angle in a powder X-ray diffractogram is about 2θ = 0.5 degrees or less (or, more suitably, about 2θ = 0.2 degrees or less) and such degree of a measurement error should be taken into account when interpreting the peak positions referred to the text above and in Tables 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, and 4A and in the spectra shown in Fig. 2 and 4. Therefore, where it is stated, for example, that the co-crystal has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 2θ = 17.3 degree (or any one of the other angles mentioned above) then this can be interpreted as being 2θ = 17.3 degree plus or minus 0.5 degree, or 2θ = 17.3 degree plus or minus 0.2 degree.

*Isomeric forms*

Compounds of the invention may exist in one or more geometrical, optical, enantiomeric, diastereomeric and tautomeric forms, including but not limited to *cis*- and *trans*-forms, *E*- and *Z*-forms, *R*-, *S*- and *meso*-forms, keto-, and enol-forms. All such isomeric forms are included within the invention. The isomeric forms may be in isomerically pure or enriched form, as well as in mixtures of isomers (*e.g.* racemic or diastereomeric mixtures).

Accordingly, the invention provides:

- stereoisomeric mixtures of compounds of Formula (I);
- a diastereomerically enriched or diastereomerically pure isomer of a compound of Formula (I); or
- an enantiomerically enriched or enantiomerically pure isomer of a compound of Formula (I).

Where appropriate isomers can be separated from their mixtures by the application or adaptation of known methods (*e.g.* chromatographic techniques and recrystallisation techniques). Where appropriate isomers can be prepared by the application or adaptation of known methods (*e.g.* asymmetric synthesis).

Unless otherwise indicated, the present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (+) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (D)- and (L)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, such as HPLC using a chiral column. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other

centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both *E* and *Z* geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are non-superimposeable mirror images of one another.

*Isotopic labeling*

The invention includes pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of Formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as $^{2}H$ and $^{3}H$, carbon, such as $^{11}C$, $^{13}C$ and $^{14}C$, chlorine, such as $^{36}Cl$, fluorine, such as $^{18}F$, iodine, such as $^{123}I$ and $^{125}I$, nitrogen, such as $^{13}N$ and $^{15}N$, oxygen, such as $^{15}O$, $^{17}O$ and $^{18}O$, phosphorus, such as $^{32}P$, and sulphur, such as $^{35}S$. Certain isotopically-labelled compounds of Formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes $^{3}H$ and $^{14}C$ are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with positron emitting isotopes, such as $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ and $^{13}N$, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labelled compounds of Formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

***Therapeutic definitions***

As used herein, "treatment" includes curative and prophylactic treatment. As used herein, a "patient" means an animal, preferably a mammal, preferably a human, in need of treatment.

The amount of the compound of the invention administered should be a therapeutically effective amount where the compound or derivative is used for the treatment of a disease or condition and a prophylactically effective amount where the compound or derivative is used for the prevention of a disease or condition.

The term "therapeutically effective amount" used herein refers to the amount of compound needed to treat or ameliorate a targeted disease or condition. The term "prophylactically effective amount" used herein refers to the amount of compound needed to prevent a targeted disease or condition. The exact dosage will generally be dependent on the patient's status at the time of administration. Factors that may be taken into consideration when determining dosage include the severity of the disease state in the patient, the general health of the patient, the age, weight, gender, diet, time, frequency and route of administration, drug combinations, reaction sensitivities and the patient's tolerance or response to therapy. The precise amount can be determined by routine experimentation, but may ultimately lie with the judgement of the clinician. Generally, an effective dose will be from 0.01 mg/kg/day (mass of drug compared to mass of patient) to 1000 mg/kg/day, *e.g.* 1 mg/kg/day to 100 mg/kg/day or 1 mg/kg/day to 10 mg/kg/day. Compositions may be administered individually to a patient or may be administered in combination with other agents, drugs or hormones.

As used herein, the terms "disease" and "condition" may be used interchangeably or may be different in that the particular malady or condition may not have a known causative agent (so that etiology has not yet been worked out) and it is therefore not yet recognized as a disease but only as an undesirable condition or syndrome, wherein a more or less specific set of symptoms have been identified by clinicians. As used herein, the term "disorder" is synonymous with "condition".

***Treatment of Diseases and Conditions***

Compounds of Formula (I) have been found to be inhibitors of SGLT. As used herein, inhibition of SGLT means inhibition exclusively of SGLT2, inhibition exclusively of SGLT1 or inhibition of both SGLT1 and SGLT2.

The invention provides a compound of Formula (I) for use in therapy. The invention further provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

The invention further provides a method for the treatment of a disease or condition mediated by the sodium D-glucose co-transporter, comprising the step of administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) to a patient. The

invention also provides the use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition mediated by the sodium D-glucose co-transporter. The invention also provides a compound of Formula (I) for use in treating a disease or condition mediated by the sodium D-glucose co-transporter.

The SGLT inhibitory activity of the compounds of the invention may be demonstrated by the SGLT2 and SGLT1 assays disclosed hereinbelow. Preferred compounds of the invention have an $IC_{50}$ in the SGLT2 assay of <100 nM, in one embodiment <30 nM, in one embodiment <20 nM, in one embodiment <10 nM, in another embodiment <5 nM, and in another embodiment <1 nM, and in another embodiment <0.5 nM. In another embodiment, preferred compounds of the invention have an $IC_{50}$ in the SGLT1 assay of <10,000 nM, in one embodiment <1500 nM, in one embodiment <1000 nM, in one embodiment <700 nM, in another embodiment <500 nM and in another embodiment <200 nM.

The present invention also provides a method of treating diabetes comprising administering a compound of Formula (I) to a subject in need thereof.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a disease or condition mediated by the sodium D-glucose co-transporter in a mammal, comprising administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 36.

The compounds of the present invention are useful as both prophylactic and therapeutic treatments for diseases or conditions related to the inhibition of SGLT-2 and SGLT-1.

*Diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter*

The invention is useful for the treatment of a disease or disorder mediated by the sodium D-glucose co-transporter. Diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter include: metabolic disorders, retinopathy, nephropathy, diabetic foot, ulcers, macroangiopathies, metabolic acidosis or ketosis, reactive hypoglycaemia, hyperinsulinaemia, glucose metabolic disorder, insulin resistance, metabolic syndrome (such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability), dyslipidaemias of different origins, atherosclerosis and related diseases, high blood pressure, chronic heart failure, edema, hyperuricaemia, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance (also known as impaired glucose tolerance, IGT), non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index and leptin related diseases. In one

embodiment, the diseases and conditions include metabolic syndrome (such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability), Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance (also known as impaired glucose tolerance, IGT), non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index and leptin related diseases. In one embodiment, the disease or disorder is decreased glucose tolerance, Type II diabetes or obesity.

Compounds of formula (I) may be also suitable for preventing beta-cell degeneration such as apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells, for improving or restoring the functionality of pancreatic cells, increasing the number and size of pancreatic beta cells, for use as diuretics or antihypertensives and for the prevention and treatment of acute renal failure.

As a further aspect, the invention relates to a method for treating a disorder selected from type I and type II diabetes mellitus, complications of diabetes, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used herein a patient is suffering from "obesity" if the patient exhibits at least one of:

- a body mass index (BMI), *i.e.* the patient's mass (in kg) divided by the square of the patient's height (in m), of 30 or more;
- an absolute waist circumference of >102 cm in men or >88 cm in women;
- a waist-to-hip ratio >0.9 in men or >0.85 in women; or
- a percent body fat >25% in men or >30% in women.

As used herein a patient is suffering from "Type II diabetes" if they meet the World Health Organisation criteria for Diabetes diagnosis (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), *i.e.* the patient exhibits at least one of:

- a fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/l (126mg/dl); or
- a venous plasma glucose ≥11.1 mmol/l (200mg/dl) 2 hours after ingestion of 75g oral glucose load.

As used herein a patient is suffering from "IGT" if they meet the World Health Organisation criteria for IGT diagnosis (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), *i.e.* the patient exhibits both of:

- a fasting plasma glucose <7.0 mmol/l (126mg/dl); and
- a venous plasma glucose ≥7.8 and <11.1 mmol/l (200mg/dl) 2 hours after ingestion of 75g oral glucose load.

***Administration & Formulation***

*General*

For pharmaceutical use, the compounds of the invention may be administered as a medicament by enteral or parenteral routes, including intravenous, intramuscular, subcutaneous, transdermal, airway (aerosol), oral, intranasal, rectal, vaginal and topical (including buccal and sublingual) administration. The compounds of Formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, *etc.*, in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

The compounds of the invention may be administered as crystalline or amorphous products. The compounds of the invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" includes any ingredient other than the compound(s) of the invention which may impart either a functional (*e.g* drug release rate controlling) and/or a non-functional (*e.g.* processing aid or diluent) characteristic to the formulations. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to Formula (I) and a pharmaceutically acceptable excipient.

Typical pharmaceutically acceptable excipients include:

- diluents, *e.g.* lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

- lubricants, *e.g.* silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol;

- binders, *e.g.* magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone;

- disintegrants, *e.g.* starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

- absorbants, colorants, flavors and/or sweeteners.

A thorough discussion of pharmaceutically acceptable excipients is available in Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **2000**, 20th edition (ISBN: 0683306472).

Accordingly, in one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable excipient.

*Oral administration*

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid plugs, solid microparticulates, semi-solid and liquid (including multiple phases or dispersed systems) such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids (*e.g.* aqueous solutions), emulsions or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Formulations suitable for oral administration may also be designed to deliver the compounds of Formula (I) in an immediate release manner or in a rate-sustaining manner, wherein the release profile can be delayed, pulsed, controlled, sustained, or delayed and sustained or modified in such a manner which optimises the therapeutic efficacy of the said compounds. Means to deliver compounds in a rate-sustaining manner are known in the art and include slow release polymers that can be formulated with the said compounds to control their release.

Examples of rate-sustaining polymers include degradable and non-degradable polymers that can be used to release the said compounds by diffusion or a combination of diffusion and polymer erosion. Examples of rate-sustaining polymers include hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, xanthum gum, polymethacrylates, polyethylene oxide and polyethylene glycol.

Liquid (including multiple phases and dispersed systems) formulations include emulsions, suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be presented as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* **2001**, 11(6): 981-986.

The formulation of tablets is discussed in H. Lieberman and L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* **1980**, vol. 1 (Marcel Dekker, New York).

*Parenteral administration*

The compounds of the invention can be administered parenterally.

The compounds of the invention may be administered directly into the blood stream, into subcutaneous tissue, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for administration include intravenous, intraarterial, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous or oily solutions. Where the solution is aqueous, excipients such as sugars (including but restricted to glucose, mannitol, sorbitol, *etc.*) salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water (WFI).

Parenteral formulations may include implants derived from degradable polymers such as polyesters (*i.e.* polylactic acid, polylactide, polylactide-co-glycolide, polycapro-

lactone, polyhydroxybutyrate), polyorthoesters and polyanhydrides. These formulations may be administered via surgical incision into the subcutaneous tissue, muscular tissue or directly into specific organs.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of Formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of co-solvents and/or solubility-enhancing agents such as surfactants, micelle structures and cyclodextrins.

*Inhalation & intranasal administration*

The compounds of the invention can be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The

lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

*Transdermal administration*

Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

*Combination therapy*

A compound of formula (I) of the present invention may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, for use in therapy. For example, a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents for the treatment of disorders previously listed.

Therapeutic agents which are suitable for such a combination include, for example, antidiabetic agents such as metformin, sulphonylureas (e.g. glibenclamide, tolbutamide, glimepiride), nateglinide, repaglinide, thiazolidinediones (e.g. rosiglitazone, pioglitazone), PPAR-gamma-agonists (e.g. GI 262570) and antagonists, PPAR-gamma/alpha modulators (e.g. KRP 297), alpha- glucosidase inhibitors (e.g. acarbose, voglibose), DPPIV inhibitors (e.g. LAF237, MK-431 ), alpha2-antagonists, insulin and insulin analogues, GLP-1 and GLP-1 analogues (e.g. exendin-4) or amylin. The list also includes inhibitors of protein tyrosinephosphatase 1, substances that affect deregulated glucose production in the liver, such as e.g. inhibitors of glucose-6-phosphatase, orfructose-1 ,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylase, glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenol pyruvate carboxykinase, glycogen synthase kinase or pyruvate dehydrokinase, lipid lowering agents such as for example HMG-

CoA-reductase inhibitors (e.g. simvastatin, atorvastatin), fibrates (e.g. bezafibrate, fenofibrate), nicotinic acid and the derivatives thereof, PPAR-alpha agonists, PPAR-delta agonists, ACAT inhibitors (e.g. avasimibe) or cholesterol absorption inhibitors such as, for example, ezetimibe, bile acid-binding substances such as, for example, cholestyramine, inhibitors of ileac bile acid transport, HDL-raising compounds such as CETP inhibitors or ABC1 regulators or active substances for treating obesity, such as sibutramine or tetrahydrolipostatin, dexfenfluramine, axokine, antagonists of the cannabinoidi receptor, MCH-1 receptor antagonists, MC4 receptor agonists, NPY5 or NPY2 antagonists or β3- agonists such as SB-418790 or AD-9677 and agonists of the 5HT2c receptor.

Moreover, combinations with drugs for influencing high blood pressure, chronic heart failure or atherosclerosis such as e.g. A-II antagonists or ACE inhibitors, ECE inhibitors, diuretics, β- blockers, Ca-antagonists, centrally acting antihypertensives, antagonists of the alpha-2- adrenergic receptor, inhibitors of neutral endopeptidase, thrombocyte aggregation inhibitors and others or combinations thereof are suitable. Examples of angiotensin II receptor antagonists are candesartan cilexetil, potassium losartan, eprosartan mesylate, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoxomil, tasosartan, KT-3-671 , GA-01 13, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 , etc. Angiotensin II receptor antagonists are preferably used for the treatment or prevention of high blood pressure and complications of diabetes, often combined with a diuretic such as hydrochlorothiazide.

A combination with uric acid synthesis inhibitors or uricosurics is suitable for the treatment or prevention of gout.

A combination with GABA-receptor antagonists, Na-channel blockers, topiramat, protein- kinase C inhibitors, advanced glycation end product inhibitors or aldose reductase inhibitors may be used for the treatment or prevention of complications of diabetes.

Such combinations may offer significant advantages, including synergistic activity, in therapy.

The present invention thus provides:

The use of an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1

analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter, wherein the agent is administered in combination with a compound according to Formula (I);

The use of a compound according to Formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter, wherein the compound is administered in combination with an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin, and

The use of a compound according to any one of claims 1 to 36 in combination with an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter,

Wherein the diseases or conditions may be as described herein.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) in combination with a therapeutically effective amount of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid; or aspirin. In another embodiment, the invention provides a product comprising a compound of Formula (I) and an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or

LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

*Chemical definitions*

As used herein, the term "alkyl" refers to a fully saturated branched or unbranched hydrocarbon moiety. Preferably the alkyl comprises 1 to 20 carbon atoms, more preferably 1 to 16 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 6 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2- dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, or *n*-decyl.

"Alkylene" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from one to twelve carbon atoms, preferably one to 6 carbon atoms, and linking the rest of the molecule to a radical group. Examples of alkylene groups include methylene, ethylene, propylene, n-butylene, and the like. The alkylene is attached to the rest of the molecule through a single bond and to the radical group through a single bond. The points of attachment of the alkylene to the rest of the molecule and to the radical group can be through one carbon or any two carbons within the chain.

"Halogen" or "halo" may be fluoro, chloro, bromo or iodo.

The term "alkenyl" refers to a monovalent hydrocarbon having at least one carbon-carbon double bond. The term "$C_2$-$C_6$alkenyl" refers to a monovalent hydrocarbon having two to six carbon atoms and comprising at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkynyl" refers to a monovalent hydrocarbon having at least one carbon-carbon triple bond. The term "$C_2$-$C_6$-alkynyl" refers to a monovalent hydrocarbon having two to six carbon atoms and comprising at least one carbon-carbon triple bond.

As used herein, the term "alkoxy" refers to alkyl-O-, wherein alkyl is defined herein above. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, cyclopropyloxy-, cyclohexyloxy- and the like. Preferably, alkoxy groups have about 1-6, more preferably about 1-4 carbons.

Alkyl, alkenyl, alkynyl, and alkoxy groups, containing the requisite number of carbon atoms, can be unbranched or branched. The requisite number of carbon may be represented as $C_{1-6}$, $C_{1-4}$, etc.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6-10 carbon atoms in the ring portion. Non-limiting examples include phenyl and naphthyl.

The term "aryl" also refers to a group in which a aryl ring is fused to one or more cycloalkyl or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the aryl ring. Nonlimiting examples include 2,3-dihydro-1H-indene, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazinyl.

The term "arylalkyl" refers to an aryl group which is linked to another moiety via an alkyl group which may be branched or unbranched. Examples of arylalkyl groups include benzyl, 2-phenyl-ethyl, 2-(naphth-2-yl)-butan-1-yl, and the like.

The term "aryloxy" refers to an aryl group which is linked to another moiety through an oxygen atom, such as phenoxy.

As used herein, the term "heterocyclyl" refers to an optionally substituted, saturated or unsaturated non-aromatic ring or ring system, *e.g.*, which is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, or 12-membered bicyclic or 10-, 11-, 12-, 13-, 14- or 15-membered tricyclic ring system and contains at least one heteroatom selected from O, S and N, where the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. The heterocyclic group can be attached at a heteroatom or a carbon atom. The heterocyclyl can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Examples of heterocycles include dihydrofuranyl, [1,3]dioxolane, 1, 4-dioxane, 1,4-dithiane, piperazinyl, 1,3-dioxolane, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrrolidine, dihydropyran, oxathiolane, dithiolane, I,3-dioxane, 1,3-dithianyl, oxathianyl, thiomorpholinyl, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, azepinyl, oxapinyl, oxazepinyl and diazepinyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or partially unsaturated (but not aromatic) monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms, preferably 3-9, or 3-7 carbon atoms, Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl or cyclohexenyl. Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-

dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, or bicyclo[2.2.2]octyl. Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl.

The term "heterocycloxy" refers to a heterocyclyl which is linked to another moiety through an oxygen atom, e.g. piperazin-2-yloxy.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a 5-14 membered monocyclic- or bicyclic- or polycyclic-aromatic ring system having 1 to 8 heteroatoms selected from N, O or S. Preferably, the heteroaryl is a 5-10 or 5-7 membered ring system. Examples of monocyclic heteroaryl groups include pyridyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazoyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl and tetrazolyl. Examples of bicyclic heteroaryl groups include indolyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl indazolyl, indolinyl, isoindolyl, indolizinyl, benzamidazolyl, and quinolinyl.

The term "heteroaryl" also refers to a group in which a heteroaromatic ring is fused to one or more cycloalkyl, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include 5,6,7,8-tetrahydroquinoline and 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine.

A heteroaryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic.

The term "heteroarylalkyl" refers to an heteroaryl group which is linked to another moiety via an alkyl group which may be branched or unbranched. Examples of heteroarylalkyl groups include 2-(pyridin-3-yl)-ethyl, 3-(quinolin-7-yl)-butan-1-yl, and the like.

The term "heteroaryloxy" refers to a heteroaryl group which is linked to another moiety through an oxygen atom, such as pyridin-3-lyoxy.

"Heteroaryl" and "heterocyclyl" is also intended to include oxidized S or N, such as sulfinyl, sulfonyl and N-oxide of tertiary ring nitrogen.

Unless indicated explicitly otherwise, where combinations of groups are referred to herein as one moiety, e.g. arylalkyl, the last mentioned group contains the atom by which the moiety is attached to the rest of the molecule.

An "amino" group as used herein refers to $-NH_2$. The term "N-(alkyl)amino" refers to an amino group in which one hydrogen is replaced by an alkyl group. For example, N-($C_{1-6}$alkyl)amino refers to an amino group in which one of the hydrogens has been replaced

with an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms. The term "N,N-di-(alkyl)amino" refers to an amino group in which both hydrogens have been replaced by an alkyl group which may be the same or different. For example, N,N-di-($C_{1-6}$alkyl)amino refers to an amino group in which both of the hydrogens have been replaced with an alkyl group which may be the same or different having from 1 to 6 carbon atoms.

A "carbamoyl" group as used herein refers to $-C(O)NH_2$. The term "N-(alkyl)-carbamoyl" refers to a carbamoyl group in which one hydrogen is replaced by an alkyl group. For example, N-($C_{1-6}$alkyl)-carbamoyl refers to a carbamoyl group in which one of the hydrogens has been replaced with an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms. The term "N,N-di-(alkyl)-carbamoyl" refers to a carbamoyl group in which both hydrogens have been replaced by an alkyl group which may be the same or different. For example, N,N-di-($C_{1-6}$alkyl)-carbamoyl refers to a carbamoyl group in which both of the hydrogens have been replaced with an alkyl group which may be the same or different having from 1 to 6 carbon atoms.

The term "alkanoyl" refers to a group having the formula –C(O)-R, wherein R is an alkyl group. For example, C1-6alkanoyl refers to an alkanoyl group which has from one to six carbon atoms, such as acetyl, isopropyl-carbonyl, and the like.

*General*

The term "comprising" encompasses "including" as well as "consisting", e.g. a composition "comprising" X may consist exclusively of X or may include something additional, e.g. X + Y.

The word "substantially" does not exclude "completely" *e.g.* a composition which is "substantially free" from Y may be completely free from Y. Where necessary, the word "substantially" may be omitted from the definition of the invention.

The term "about" in relation to a numerical value *x* means, for example, $x \pm 10\%$.

Whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

Unless it is explicitly stated that a group is substituted or may optionally be substituted, it is to be understood that the group is unsubstituted.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example,

"optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

***Synthesis***

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973.

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known per se. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted in customary manner into the free compounds; metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known per se into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be

separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

The following applies in general to all processes mentioned hereinbefore and hereinafter.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described under "Additional process steps".

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine

or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

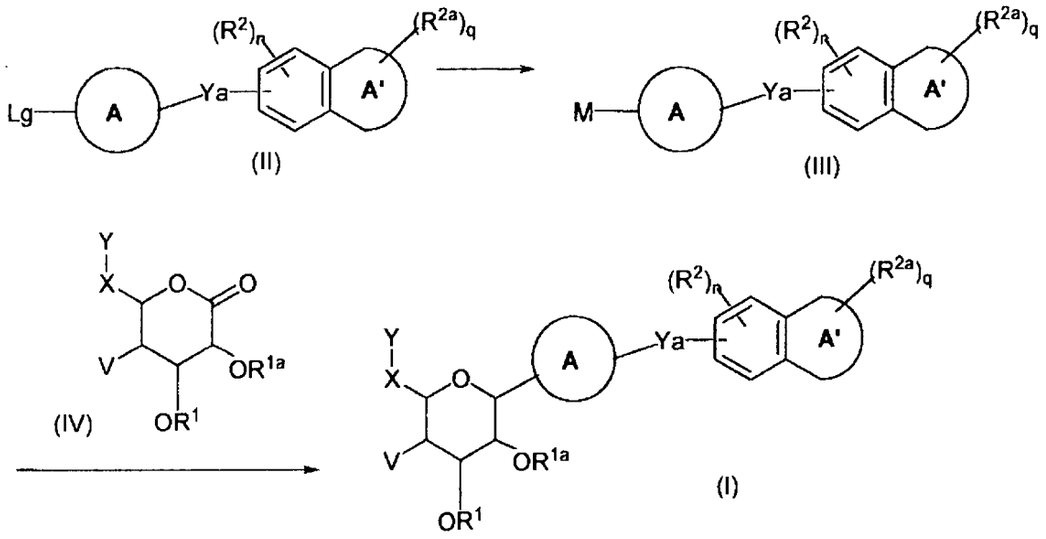
All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4$^{th}$ Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Typically, the compounds of Formula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii), (I-iv), (IA), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) and (IIi), can be prepared according to the Schemes provided *infra*.

Method of Preparation

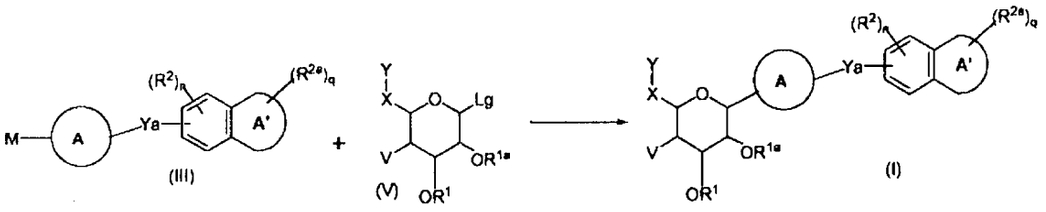
The invention provides, in another aspect, a process for preparing a compound of Formula (I). The schemes, outlined below, show general routes for synthesizing compounds of Formula (I). In the reactions described in the schemes herein below, any reactive group present, such as hydroxyl, amino, carbonyl or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, benzyl, acetal, ketal etc., which are cleaved again after the reaction.

Scheme 1:



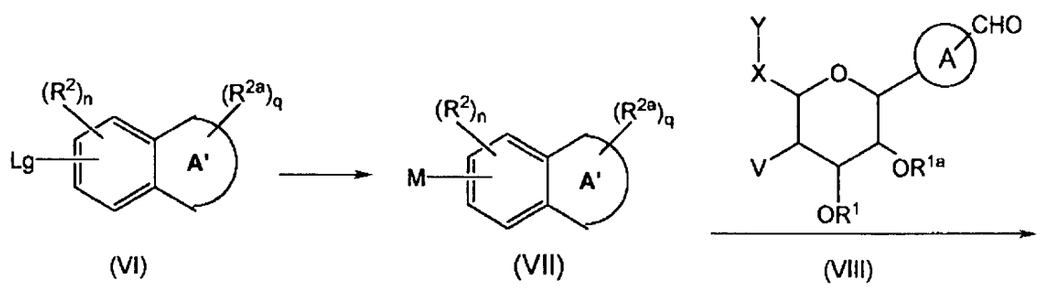
Compounds of formula (II), wherein Lg is a leaving group such as halogen and all other symbols are defined herein above, may be reacted with alkyl lithium or Mg to provide compounds of formula (III) wherein M is selected from Li or Mg-Halogen, and all other symbols are defined herein above. Compounds of formula (III) may be reacted with compounds of formula (IV) wherein all symbols are defined herein above. The resulting intermediate may be dehydroxylated / dealkoxylated using reagent such as triethylsilane $BF_3$-etherate to provide compounds of Formula (I) wherein all symbols are defined herein above.

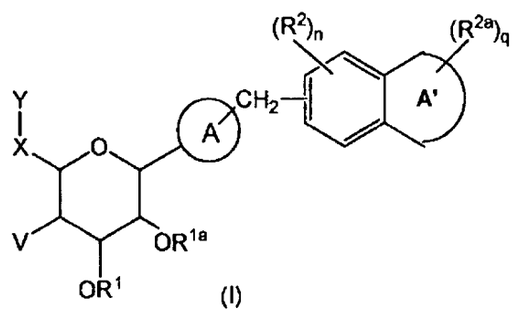
Scheme 2:



Compounds of formula (III), wherein M is selected from Li or Mg-Halogen and all other symbols are defined herein above, may be reacted with compounds of formula (V) wherein Lg is a leaving group such as halogen, mesylate, tosylate or trifluoromethanesulfonyl and all other symbols are defined herein above, to provide compounds of Formula (I) wherein all symbols are defined herein above.

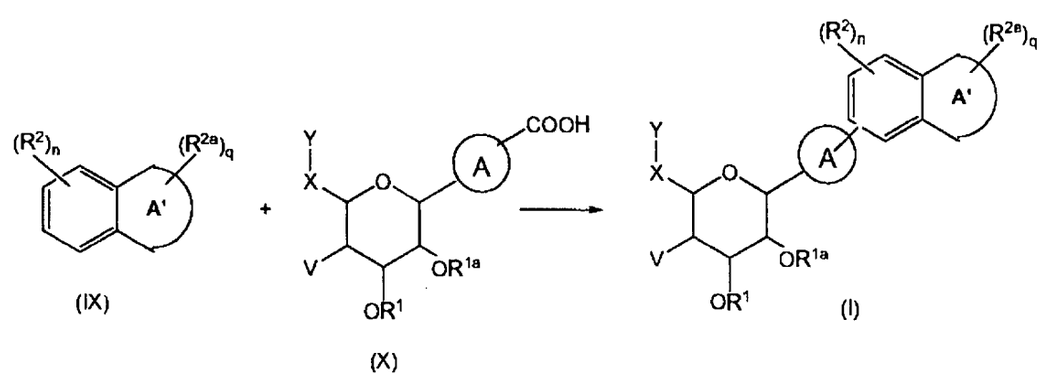
Scheme 3:



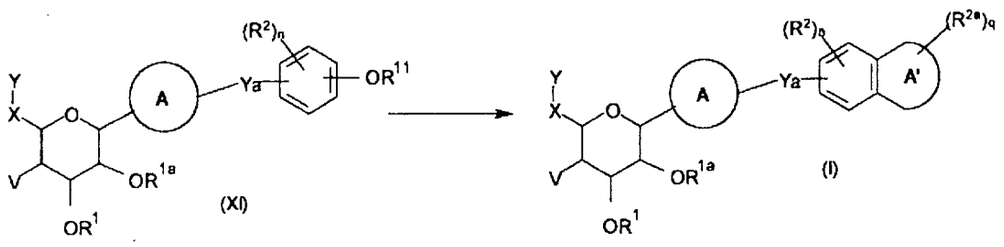

Compounds of formula (VI), wherein Lg is a leaving group such as halogen and all other symbols are defined herein above, may be reacted with alkyl lithium or Mg to provide compounds of formula (VII) wherein M is selected from Li or Mg-Halide and all other symbols are defined herein above. Compounds of formula (VII) may be reacted with compounds of formula (VIII) wherein all symbols are defined herein above. The resulting intermediate may be dehydroxylated using reagent such as triethylsilane $BF_3$-etherate or Pd-C in presence of hydrogen atmosphere to provide compounds of Formula (I) wherein all symbols are defined herein above.

Scheme 4:



Compounds of formula (IX) wherein all symbols are defined herein above may be reacted with acid of formula (X) or its corresponding acid chloride wherein all symbols are defined herein above. The reaction may be carried out in the presence of a Lewis acid followed by treating the intermediate ketone with triethylsilane $BF_3$-etherate to provide compounds of Formula (I) wherein all symbols are defined herein above.

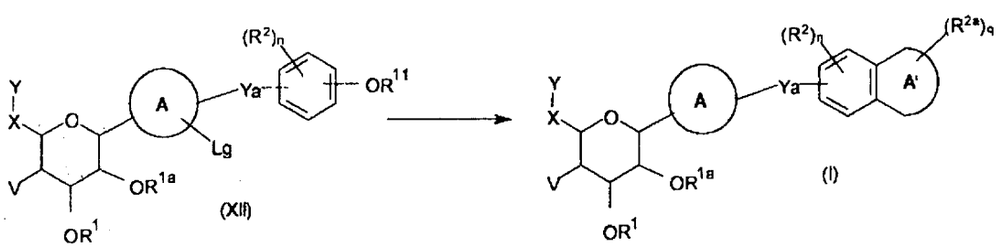
Scheme 5:




Compounds of formula (XI) wherein $R^{11}$ is selected fromhydrogen, alkyl, acyl, trifluoromethanesulfonyl and all symbols are defined herein above may be cyclised using $OR^{11}$ to obtain compounds of Formula (I) wherein ring A' has at least one 'O' atom and all other symbols are defined herein above.

Compounds of Formula (I) may be prepared from other compounds of Formula (I) by methods well known to one skilled in the art.

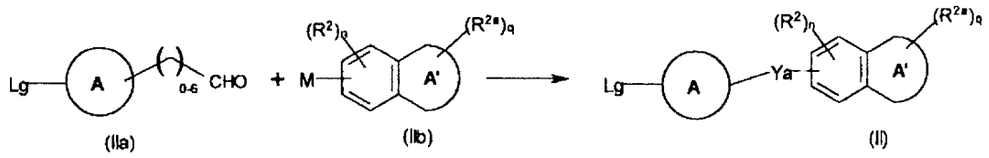
Scheme 6:



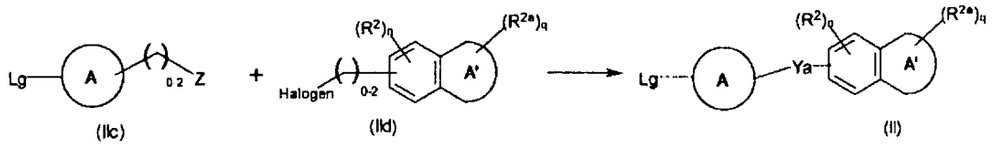

Compounds of formula (XII) wherein Lg is a leaving group such as halogen or triflate and all other symbols are defined herein above may be converted under Suzuki coupling conditions or Buchwald coupling conditions, to obtain compounds of Formula (I) wherein ring A has at least one substituent and all other symbols are defined herein

above. Ring A' may be formed either before or after the Suzuki coupling reaction from $OR^{11}$ as shown in Scheme 5.

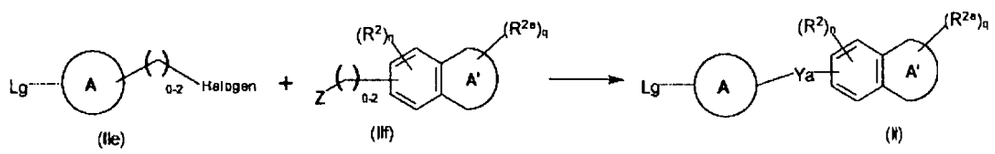
Intermediate (II):



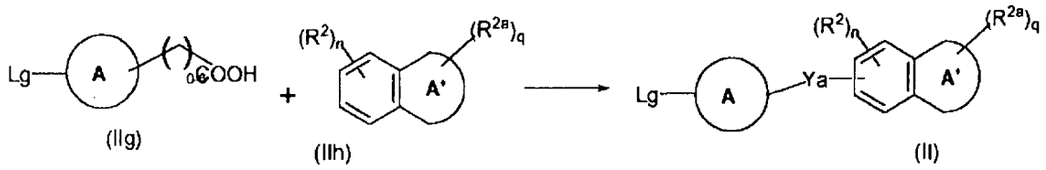

Compounds of formula (IIa), wherein Lg is a leaving group such as halogen and the rmaining variables are as defined herein above, may be reacted with compounds of formula (IIb) wherin M is selected from lithium or magnesium halide and all other symbols are defined herein above. The resulting intermediate may be dehyroxylated / dealkoxylated using reagents such as triethylsilane $BF_3$-etherate or under hydrogenation conditions to provide compounds of formula (II) wherein all symbols are defined herein above.




Compounds of formula (IIc), wherein Lg is a leaving group such as halogen, Z is selected from OH, $NH_2$ or SH, and the remaining variables are as defined herein above, may be reacted with compounds of formula (IId) wherein all symbols are defined herein above to provide intermediate (II) wherein all symbols are defined herein above. The reaction may be carried out in the presence of a base.

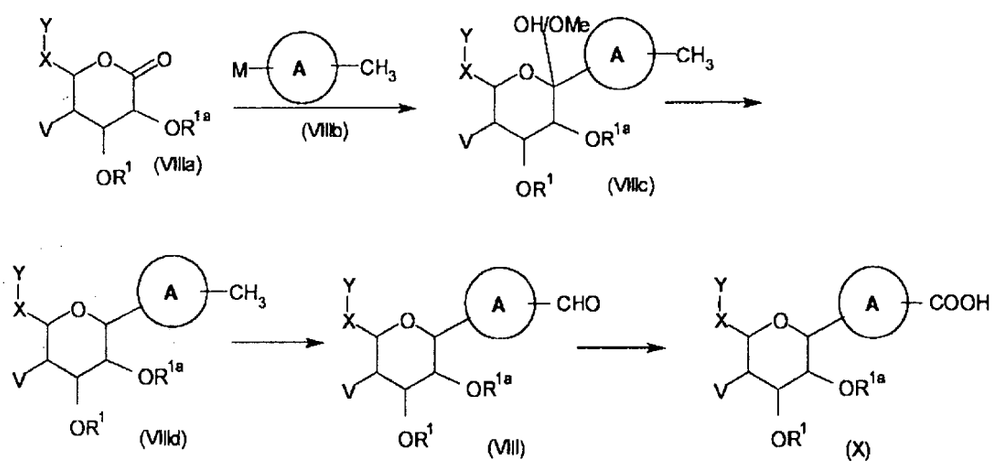



Compounds of formula (IIe) wherein Lg is a leaving group such as halogen, and the remaining symbols are as defined herein above, may be reacted with compounds of formula (IIf), wherein Z is selected from OH, $NH_2$ or SH and all other symbols are defined herein above to provide intermediate (II) wherein the symbols are defined herein above. The reaction may be carried out in the presence of a base.

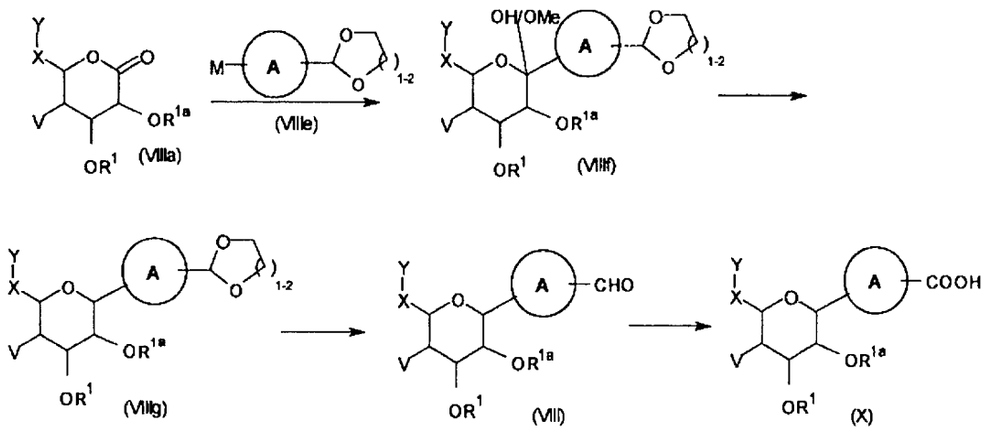



Carboxylic acid of formula (IIg) or corresponding acid halide, wherein Lg is a leaving group such as halogen and ring A is as defined herein above, may be reacted with compounds of formula (IIh), wherein all symbols are defined herein above, to provide intermediate (II) wherein the symbols are defined herein above. The reaction may be carried out in the presence of a Lewis acid followed by reducing the intermediate ketone using reagent such as triethylsilane $BF_3$-etherate or under hydrogenation conditions.

Intermediate (VIII) and (X)




Compounds of formula (VIIIa) wherein the symbols are defined herein above may be reacted with compounds of formula (VIIIb) wherein M is selected from lithium or magnesium halide, to provide intermediate of formula (VIIIc) which may be dehydroxylated / dealkoxylated using reagent such as triethylsilane $BF_3$-etherate or Pd-C in presence of hydrogen atmosphere to provide compounds of formula (VIIId). Compounds of formula (VIIId) may be oxidized to provide aldehyde of formula (VIII) which may be further oxidized to provide acid of formula (X). The oxidations may be carried out with processes known in the literature.



Compounds of formula (VIIIa), wherein all symbols are defined herein above, may be reacted with ketal of formula (VIIIe) wherein M is selected from lithium or magnesium halide, to provide compound of formula (VIIIf) which may be dehydroxylated / dealkoxylated using reagent such as triethylsilane $BF_3$-etherate or Pd-C in presence of hydrogen atmosphere to provide compounds of formula (VIIIg). Compounds of formula (VIIIg) may be deprotected to provide aldehyde of formula (VIII) which may be oxidized to provide acid of formula (X). The oxidation may be carried out with processes known in the literature.

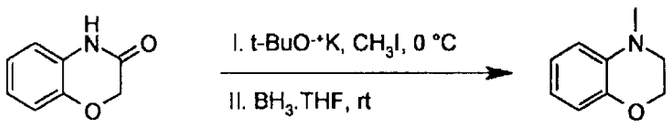
It will be understood that the processes detailed above and elsewhere herein are solely for the purpose of illustrating the invention and should not be construed as limiting. A process utilizing similar or analogous reagents and/or conditions known to one skilled in the art may also be used to obtain a compound of the invention.

Any mixtures of final products or intermediates obtained can be separated on the basis of the physico-chemical differences of the constituents, in a known manner, into the pure final products or intermediates, for example by chromatography, distillation, fractional crystallisation, or by the formation of a salt if appropriate or possible under the circumstances.

The following Examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure. The structure of final products, intermediates and starting materials have been confirmed by standard analytical methods, e.g., microanalysis, melting point (m.p.) and spectroscopic characteristics, *e.g.* MS and NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

**Intermediates**

**Intermediate 1**

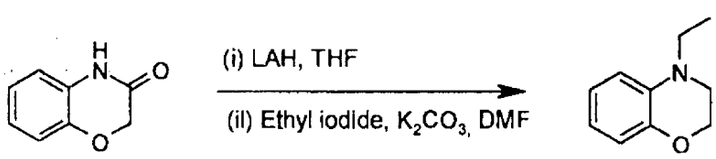



*Step I.* To a stirred solution of 4H-Benzo[1,4]oxazin-3-one (2.5 g, 16.77 mmol) in DMF (10 mL) was added potassium tert-butoxide (2.81 g, 25.16 mmol) at 0 °C. After stirring for 5 min, methyl iodide (3.54 g, 25.16 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for another 3h. The reaction was quenched by addition of water and extracted with ethyl acetate (30 x 2 mL). The organic layer was washed with water (20 mL), and evaporated to get a crude product 2.2 g.

Step II. To a stirred solution of 4-methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (2.18 g, 13.37 mmol) in THF (5 mL) was added borane-tetrahydrofuran complex (4.02 g, 46.8 mmol) at room temperature. After stirring the solution for 2h, the reaction mixture was refluxed for 4h. After complete conversion, reaction mixture was quenched by adding MeOH (10 mL) and evaporated the solvents. The residue obtained was extracted with ethyl acetate (30 x 2 mL) and the organic layer was washed with water (20 mL), brine (20 mL) and evaporation of solvent gave 4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine 2.0 g.

MS (ES) *m/z* 150.2 (M+1).

**Intermediate 2**




*Step I.* To a stirred suspension $LiAlH_4$ (7.6 g, 201 mmol) in THF at 0 °C was added 4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (15 g, 100 mmol) in 30 mL of THF and stirred for 4h at room temperature. After cooling, excess of $LiAlH_4$ was quenched by the addition of EtOAc followed by aq. $NH_4Cl$ solution. The residue was filtered through a celite bed and filtrate was concentrated. The residue was diluted with water and extracted with ethylacetate

(200 mLX 2), combined organic layer was washed with water (100 mL) and brine (100 mL). Evaporation of the solvent resulted in 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (12 g) which was used as such for the next step.

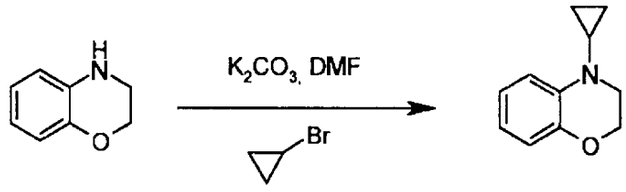
MS (ES) *m/z* 136 (M+1)

Step II: To a stirred solution of 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (4.0 g, 29.6 mmol) in DMF (20 mL) was added potassium carbonate (10.22 g, 74.0 mmol). After stirring for five min. Iodo-ethane (3.5 mL, 44.4 mmol) was added and heated to 60 $^{o}$C for overnight. Reaction mixture was cooled to room temperature, quenched by the addition of water (20 mL), extracted with ethyl acetate (3 X 25 mL). The organic layer was washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatoghraphy to furnish 4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (2.7 g ).

$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.26-3.33 (m, 4H), 4.16 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H).

MS (ES) *m/z* 163.2 (M+1)

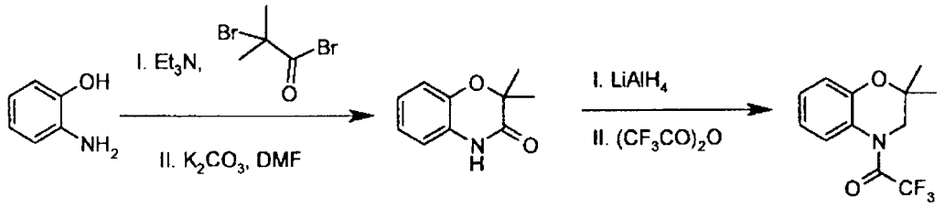
**Intermediate 3**




*Step I.* To a stirred solution of 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (5 g, 37.0 mmol) in DMF (20 mL) was added potassium tert-butoxide (6.22 g, 55.55 mmol) at 0 °C. After stirring for 5 min, bromo-cyclopropane (4.44 mL, 55.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for another 4h at room temperature. The reaction was quenched by addition of water and extracted with ethyl acetate (50 x 2 mL). The organic layer was washed with water (20 mL), concentrated and purified by silica gel column chromatoghraphy to furnish 4-Cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (4.42 g).

MS (ES) *m/z* 176 (M+1).

**Intermediate 4**




Step I. To a stirred solution of 2-aminophenol (10 g, 9.2 mmol) in DCM (92 mL) at 0 °C was added 2-bromoisobutyryl bromide (11.4 mL, 9.17 mmol) followed by triethyl amine (12.7 mL, 9.2 mmol) and stirred the reaction mixture at 0 °C for 4 h. Reaction mixture was diluted with DCM 100 mL and then washed with water 100 mL dried over sodium sulfate, concentrated on rotavap to give 2-Bromo-N-(2-hydroxy-phenyl)-2-meth

yl-propionamide (21.8 g) brown solid which was used for next reaction without purification

Step II. To a stirred solution of 2-Bromo-N-(2-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionamide (21.8 g, 84.4 mmol) in DMF (85 mL) at 25 °C was added potassium carbonate (23.32 g, 168.99 mmol) and stirred the reaction mixture at 80 °C for 4 h. After TLC reaction mixture was filtered through celite and diluted with ethyl acetate 500 mL and then washed with water (100 mL x3), brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated to give 2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (12.64 g) as brown solid which was purified by column chromatography to furnish 8.5 g pure compound.

MS (EI) *m/z* 178.2 (M+1)

Step III. To a stirred solution of LAH (3.01 g, 79.10 mmol) in THF (80 mL) at 0 °C was added 2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (7.00 g, 39.5 mmol) in portions and stirred the reaction mixture at 25 °C for 1 h and then 50 °C for 3 h. Reaction mixture was quenched by the addition cold saturated sodium sulfate solution and it was filtered through celite and extracted with DCM (100 mL X 2 ), washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, concentrated to give 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (6.09 g) , which was used as such for the next reaction without purification

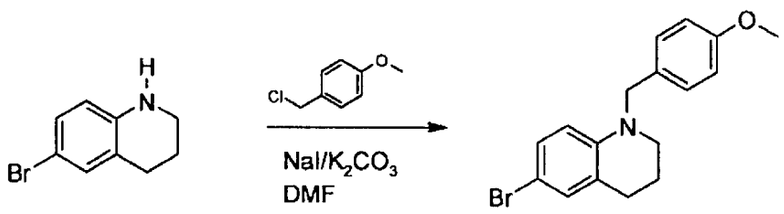
MS (EI) *m/z* 164.2 (M+1)

Step IV. To a stirred solution of 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (6 g, 36.8 mmol) in DCM (75 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (6.2 mL, 44.2 mmol) followed by triethyl amine (6.2 mL, 44.2 mmol) and stirred the reaction mixture at 0 °C for 2 h . Reaction mixture was diluted with DCM (100 mL) and then washed with water (100 mL x 2), brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated on to give 1-(2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (9.46 g) as brown solid which was purified by column chromatography to furnish 8.7 g pure product.

MS (EI) *m/z* 260.2 (M+1)

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.97 (d, 1H).

**Intermediate 5**



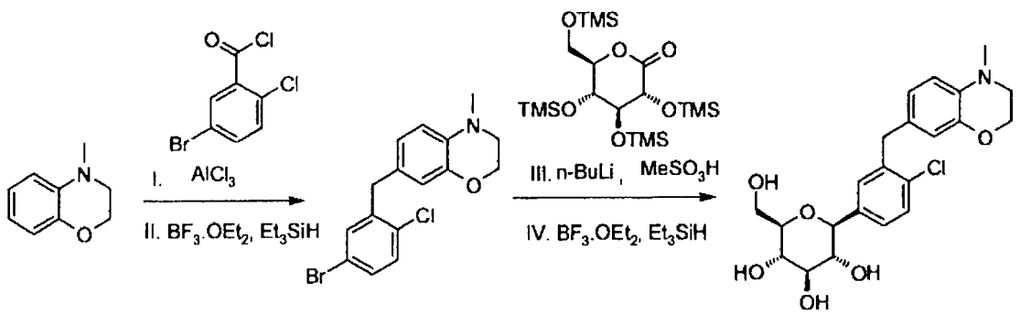

To a stirred solution of 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (3.00 g, 12.1 mmol) in dimethylformamide (25 mL) was added potassium carbonate (3.3 g, 24.1 mmol), sodium iodide (0.905 g, 6.0 mmol) and 4-methoxybenzyl chloride (2.5 mL, 18.1 mmol) and heated at 50 °C. After 18 h, reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by the addition of water and extracted with ethyl acetate (2 X 20 mL). The organic layer was washed with water (2 X 20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by the silica gel column chromatography to furnish 6-bromo-1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (2.5 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

MS (ES) *m/z* 332.1, 334.1 (M+1)

## EXAMPLES

**Example 1: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**




*Step I.* To a stirred solution of 4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (2.00 g, 13.4 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added 5-bromo-2-chlorobenzoyl chloride (4.07 g, 16.1 mmol) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C followed by addition of $AlCl_3$ (2.14 g, 16.1 mmol). After 2h, the reaction mixture was brought to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring over crushed ice and extracted with dichloromethane (30 x 2 mL). The organic layer was washed with aq. $NaHCO_3$ (20 mL), $H_2O$ (20mL) and to obtain a crude product 3.0 g.

*Step II.* To the crude product (0.9 g, 2.45 mmol) in 1:2 mixture of 1,2-dichloroethane/MeCN (12 mL) was added $Et_3SiH$ (0.83 mL, 5.16 mmol) and BF3.OEt2 (0.37 mL, 3.19 mmol) simultaneously at 20 °C. After stirring overnight, the reaction mixture was heated at 50 °C for 2h. The reaction was quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ (5 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL), washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 7-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (0.375 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.89 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.32 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H) 7.19-7.32 (m, 3H).

MS (ES) *m/z* 351.8 (M+1)

*Step III:* To a stirred solution of 7-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (0.37 g, 1.06 mmol) in THF:toluene (5 mL of 1:2 mixture) was added 1.6 M solution of *n*BuLi in hexanes (0.68 mL, 1.06 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1h and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (0.49 g, 1.06 mmol) in toluene (5 mL) at -78 °C. After stirring for 4h, 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (5 mL) was added and stirred the reaction mixture for 12 h at room temperature. Reaction was quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ solution (5 mL) and extracted with dichloromethane (3 X 10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (0.178 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.82 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.75 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

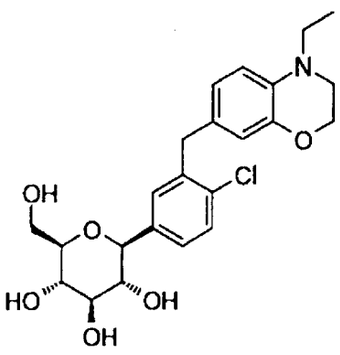
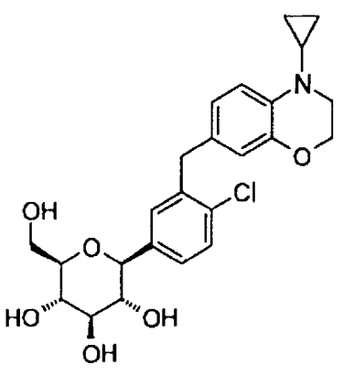
MS (ES) *m/z* 466.3 (M+1).

*Step IV:* To a stirred solution of (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (0.17 g, 0.37 mmol) in acetonitrile-dichloromethane mixture (1:1 mixture, 6 mL) was added boron trifluoride diethyletharate complex (0.09 mL, 0.75 mmol), and triethylsilane (0.24 mL, 1.50 mmol) at -10 °C. After stirring for 4 h at the same temperature, the reaction was quenched with aq. $NaHCO_3$ (4 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL), washed with brine (3 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-Hbenzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (40 mg).

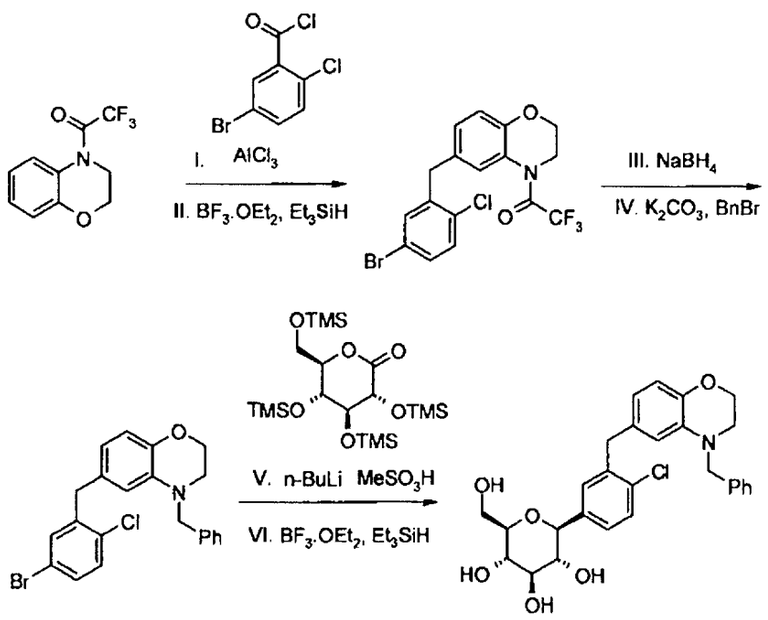
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.80 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (Abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 4.4Hz, 2H), 6.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0, 1H).

MS (ES) *m/z* 436.0 (M+1).

Following examples were prepared by using the procedures described for example1.

| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|
| 2 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.15-3.48 (m, 8H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), .<br>MS (ES) *m/z* 450.3 (M+1). |
| 3 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2Hbenzo[1,4]oxazin-7ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyltetrahydropyran3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.54 (s, 2H), 0.75 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.15-3.50 (m, 6H), 3.66 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), .<br>MS (ES) *m/z* 462.3 (M+1). |

**Example 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**




*Step I.* To a stirred solution of 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (6.5 g, 28.1 mmol) in dichloromethane (45 mL) was added 5-bromo-2-chlorobenzoyl chloride (8.54 g, 33.7 mmol) in dichloromethane (35 mL) and $AlCl_3$ (5.61 g, 42.2 mmol) at 0 °C. After 2h, the reaction mixture was brought to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring over crushed ice and extracted with dichloromethane (2 x 50 mL). The organic layer was washed with aq. $NaHCO_3$ (30 mL), $H_2O$ (20 mL), and the solvent evaporated to get the crude product which was purified by silica gel column chromatography to give 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzoyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (10.0 g).

$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.03 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.42 (broad s, 1H).

MS (ES) *m/z* 450 (M+2)

*Step II.* To a stirred solution of 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzoyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (1.0 g, 2.23 mmol) in 1:2 of 1,2-dichloroethane/MeCN (12 mL) was added $Et_3SiH$ (0.755 mL, 4.68 mmol) and $BF_3.OEt_2$

(0.34 mL, 2.90 mmol) simultaneously at 20 °C. The reaction mixture was heated at 50 °C for 4h and quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ (10 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL), washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and was purified by silica gel column chromatography to furnish 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (0.60 g).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (broad s, 1H).

*Step III:* To a stirred solution of 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (8.6 g, 19.8 mmol) in ethanol (40 mL) was added $NaBH_4$ portion wise and the reaction mixture was stirred overnight. The excess of $NaBH_4$ was quenched by adding aq. HCl. Ethanol was evaporated and the residue was partitioned between dichloromethane and water. Organic layer was washed with brine, water, dried over sodium sulfate followed by evaporation of solvent furnished 6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (6.1 g).

*Step IV*: To a stirred solution of 6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (8.0 g, 23.66 mmol) in DMF (35 mL) was added potassium carbonate (6.53 g, 36.0 mmol), benzyl bromide (4.33 mL, 35.50 mmol) and heated to 50 $^oC$ for 8 h. Reaction mixture was cooled to room temperature, quenched by the addition of water (50 mL), extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatoghraphy to furnish 4-benzyl-6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (7.0 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.40 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0, Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 429.9 (M+2).

*Step V:* To a stirred solution of 4-benzyl-6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (7.0 g, 16.3 mmol) in THF-toluene (40 mL of 1:2 mixture) was added 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (10.46 mL, 16.35 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1h and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-

(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (7.62 g, 16.35 mmol) in toluene (25 mL) at -78 °C. After stirring for 4h., 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (50 mL) was added and stirred for 12 h at room temperature. Reaction was quenched by the addition of aq. saturated sodium bicarbonate solution (25 mL) and extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol ( 5.0 g).

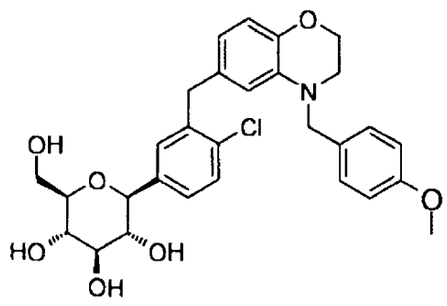
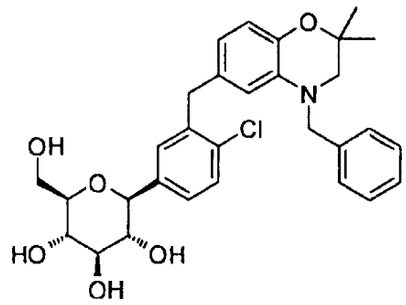
*Step VI:* To a stirred solution of (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (5.0 g, 9.24 mmol) in acetonitrile-dichloromethane mixture (1:1 mixture, 40 mL) was added boron trifluoride diethyletharate complex (2.34 mL, 18.48 mmol), and triethylsilane (5.95 mL, 36.9 mmol) at -10 °C. After stirring for 4 h at the same temperature, the reaction was quenched with aq. saturated sodium bicarbonate solution (15 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 30 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (3.5 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H).

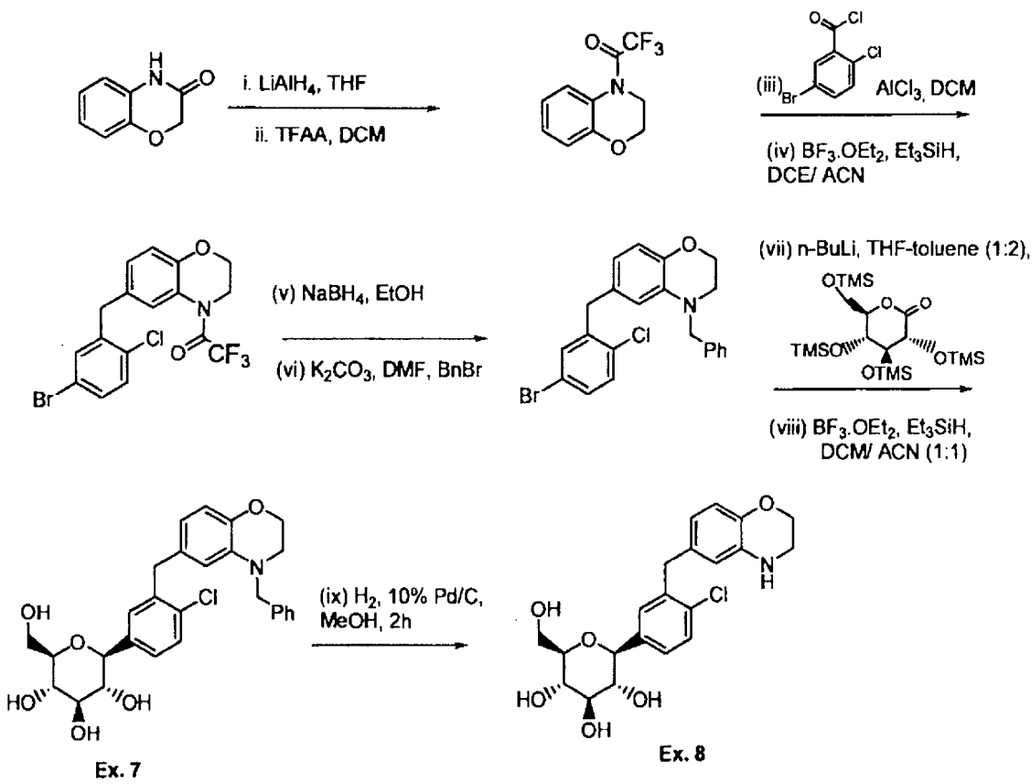
MS (ES) *m/z* 511.8 (M+1).

Following examples were prepared by using the procedures described for example 4.

| **Example No.** | **Structure/ IUPAC name** | **Spectral data** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 5 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[4-(4-methoxy-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyltetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, 11.6 Hz, 1H), 3.91 (Abq, 14.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 3H).<br>MS (ES) *m/z* 541.8 (M+1). |
| 6 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.26 (s, 6H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.56 (s, 4H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 8H).<br>MS (ES) *m/z* 540.2 (M+1) |

**Examples 7-8:**




*Step I.* To a stirred suspension $LiAlH_4$ (7.6 g, 201 mmol) in THF (70 mL) at 0 °C was added 4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (15 g, 100 mmol) in 30 mL of THF and the mixture was stirred for 4h at room temperature. After cooling, excess of $LiAlH_4$ was quenched by the addition of ethyl acetate (30 mL) followed by aq. $NH_4Cl$ solution. The mixture was filtered through a celite bed and the filtrate was concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over $Na_2SO_4$. Evaporation of the solvent resulted in benzoxazine (12 g) which was used as such for the next step.

MS (ES) *m/z* 136 (M+1)

*Step II.* To an ice-cold solution of benzoxazine (4.5 g, 33.3 mmol) in dichloromethane (25 mL) was added trifluoroacetic anhydride (6.95 mL, 49.9 mmol) and the reaction mixture was stirred for 2h then quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ solution. The mixture was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, and concentrated to yield 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (6.5 g).

MS (ES) *m/z* 232 (M+1)

Step III: To a stirred solution of 2-bromo-5-chlorobenzoic acid (8 g, 34.0 mmole) in dichloromethane (35 mL) was added DMF (1 mL) and oxalyl chloride (3.54 mL, 37.4 mmol) drop wise at 0 °C. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The volatiles were evaporated under reduced pressure to furnish 2-bromo-5-chloro-benzoyl chloride (8.5 g). The crude product was used without further purification.

To an ice cooled solution of 5-bromo-2-chlorobenzoyl chloride in dichloromethane (35 mL) was added 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (6.5 g, 28.1 mmol) in dichloromethane (45 mL) followed by $AlCl_3$ (5.61 g, 42.2 mmol) portion wise. After 2h, the reaction mixture was brought to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring it over crushed ice. The resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with aq. $NaHCO_3$ (100 mL) and water (100 mL), and the solvent was evaporated to yield the crude product which was recrystallized from hot ethylacetate to furnish 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzoyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (10.0 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.03 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.42 (broad s, 1H).

MS (ES) *m/z* 450 (M+2)

*Step IV.* To a stirred solution of 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzoyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (36 g, 80.35 mmol) in 1,2-dichloroethane:MeCN 1:2 (180 mL) was added $BF_3.OEt_2$ (13.2 mL, 104 mmol) and $Et_3SiH$ (26.9 mL, 168.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature then quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ (~200 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL), and the combined organic layers were washed with brine (200 mL) and dried over sodium sulfate. Crude product obtained after evaporation of solvent was purified by silica gel column chromatography to furnish 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (30 g).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H).

*Step V:* To a stirred solution of 1-[6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (8.6 g, 19.8 mmol) in ethanol (40 mL)

was added $NaBH_4$ ( 1.5 g, 39.0 mmol) portion wise and the reaction mixture was stirred overnight. Excess of $NaBH_4$ was quenched by adding aq. $NH_4Cl$, and ethanol was evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was separated, washed with brine (40 mL) and dried over sodium sulphate. Crude product obtained after evaporation of solvent was purified by silica gel column chromatography to furnish 6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (6.1 g).

MS (ES) *m/z* 340 (M+2).

*Step VI*: To a stirred solution of 6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (8.0 g, 23.66 mmol) in DMF (35 mL) was added potassium carbonate (6.53 g, 47.3 mmol), and benzyl bromide (4.33 mL, 35.50 mmol). The reaction mixture was heated to 60 $^{o}$C for 8 h, then cooled to room temperature and quenched by the addition of ice-cold water (50 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 30 mL), and the combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), then dried over sodium sulfate. The sodium sulfate was filtered off and the filtrate was concentrated to crude product which was purified by silica gel column chromatography to furnish 4-benzyl-6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (7.0 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.40 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0, Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 430 (M+2).

*Step VII*: To a stirred solution of 4-benzyl-6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (7.0 g, 16.3 mmol) in THF-toluene 1:2 (40 mL) was added 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (10.46 mL, 16.35 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1h and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (7.62 g, 16.35 mmol) in toluene (25 mL) at -78 °C. After stirring for 1h, 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (70 mL) was added and the reaction mixturer was stirred for 12h at room temperature then quenched by the addition of aq. saturated sodium bicarbonate solution (~25 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 100 mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol ( 5.0 g).

**Example 7: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step VIII*: To a stirred solution of (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (5.0 g, 9.24 mmol) in acetonitrile-dichloromethane mixture 1:1 (40 mL) was added boron trifluoride diethyletharate complex (2.34 mL, 18.48 mmol), and triethylsilane (5.95 mL, 36.9 mmol) at -5 °C. After stirring for 4h at the same temperature, the reaction was quenched with aq. saturated sodium bicarbonate solution (15 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 30 mL). The organic layers were combined and washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (3.5 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H).

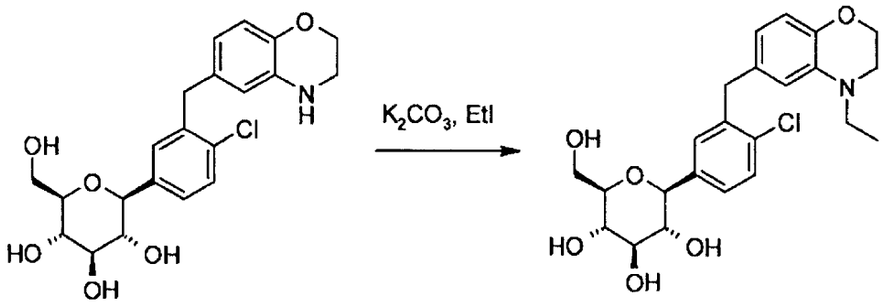
MS (ES) *m/z* 511.8 (M+1)

**Example 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step IX*: To a solution of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol ( 2.4 g, 4.68 mmol) in methanol (15 mL) was added 10% palladium on charcoal (240 mg) and 0.05 mL conc. HCl. The reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 2h then filtered through celite bed (which was washed with methanol). The resulting filtrate was concentrated to a residue which was purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (1.6 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.24-3.34 (m, 2H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (ABq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.42-6.50 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**Example 9: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

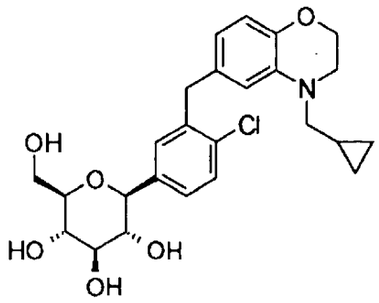
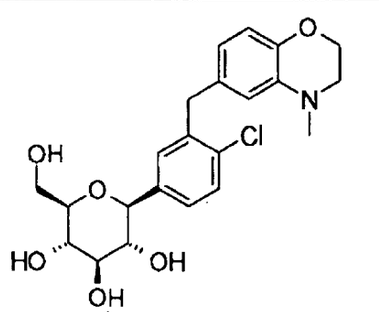


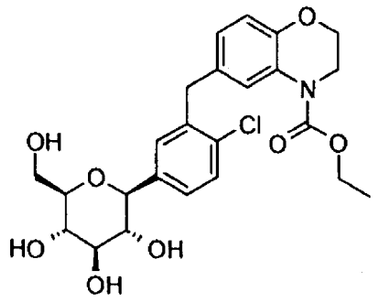
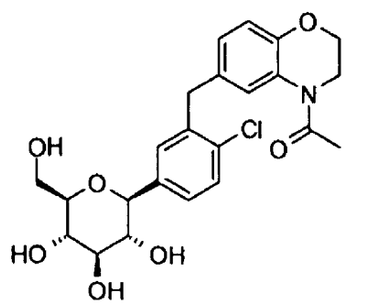

To a stirred solution of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (0.1 g, 0.23 mmol) in DMF (2 mL) was added potassium carbonate (0.065 g, 0.47 mmol), ethyl iodide (0.028 mL, 0.35 mmol) and stirred the solution at 20 $^{o}$C for 2 h. Reaction mixture was quenched by the addition of water (2 mL), extracted with dichloromethane (3 X 5 mL). The organic layer was washed with water (5 mL), brine (5 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (20 mg).

$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 450 (M+1).

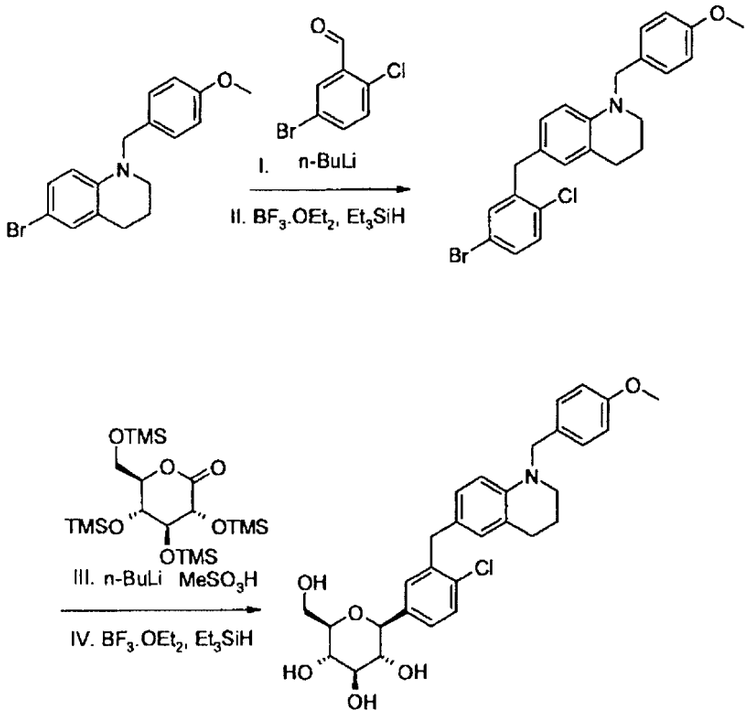
Following examples were prepared using the procedures described for example 9.

| **Example No.** | **Structure/ IUPAC name** | **Spectral data** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 10 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropylmethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.118 (s, 2H), 0.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 8H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H) 3.94 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.0, 2H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H) 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), .<br><br>MS (ES) *m/z* 476.3 (M+1). |
| 11 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.32 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.61 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.93 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.0, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H) 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), .<br><br>MS (ES) *m/z* 435 (M+1). |

| | | |
|---|---|---|
| 12 |  <br>6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid ethyl ester | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.25 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.99 (Abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H) 7.61 (s, 1H), .<br><br>MS (ES) *m/z* 494.3 (M+1). |
| 13 |  <br>1-{6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-ethanone | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.25 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)<br><br>MS (ES) *m/z* 464.2 (M+1). |

**Example 14: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**




*Step I*: To a cooled solution of 6-bromo-1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (2.5 g, 7.5 mmol) in THF (30 mL) was added 1.6 M n-butyl lithium in hexanes (4.7 mL, 7.5 mmol) at -78 °C, stirred for 30 min. This was transferred to a stirred solution of 5-bromo-2-chlorobenzaldehyde (1.73 g, 7.9 mmol) in THF (30 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, reaction was quenched by the addition of saturated aqueous solution of ammonium chloride and extracted with ethyl acetate (2X50 mL). The ethyl acetate layer was washed with water, brine, dried over sodium sulphate, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to give (5-bromo-2-chloro-phenyl)-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-methanol (2.31 g).

$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.95-2.10 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91-7.91 (m, 7H). MS (ES) m/z 474.1 (M+2).

Step *II:* To an ice cold solution of (5-bromo-2-chloro-phenyl)-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-methanol (2.2 g, 4.7 mmol) in dichloromethane (50 mL) was added $Et_3SiH$ (3.7 mL, 23.3 mmol) followed by $BF_3.OEt_2$ (1.5 mL, 11.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$. The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 50 mL), washed with

brine (10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and . purified by silica gel column chromatography to give 6-(5-Bromo-2-chloro-benzyl)-1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (1.48 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.47-7.29 (m, 10H). MS (ES) m/z 458.1 (M+2).

*Step III:* To a stirred solution of 6-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (700 mg, 1.5 mmol) in THF-toluene (15 mL of 1:2 mixture) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (1.0 mL, 1.5 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min., and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (715 mg, 1.5 mmol) in toluene (10 mL) at -78 °C. After stirring for 40 min., 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (30 mL) was added and stirred for 20 h at room temperature. Reaction was quenched by the addition of aq. saturated $NaHCO_3$ (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL), dried over sodium sulphate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (330 mg).

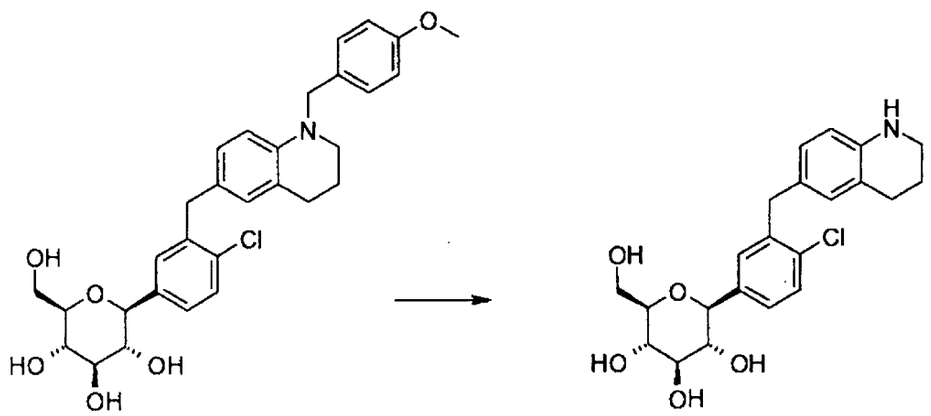
MS (ES) m/z 570.2 (M+1).

*Step IV:* To a stirred solution of (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (325 mg, 0.6 mmol) in acetonitrile-dichloromethane mixture (1:1 mixture, 14 mL) was added triethylsilane (0.4 mL, 2.2 mmol) and boron trifluoride diethyletharate complex (0.15 mL, 1.1 mmol) at -20 °C. After stirring for 4 h at 0 °C, reaction was quenched with aq. saturated $NaHCO_3$ solution (8 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over sodium sulphate, concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (160 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.91-1.96 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 6H), 3.67 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.95 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.83

(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 540.0 (M+1).

**Example 15: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

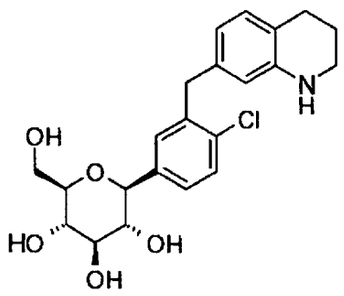
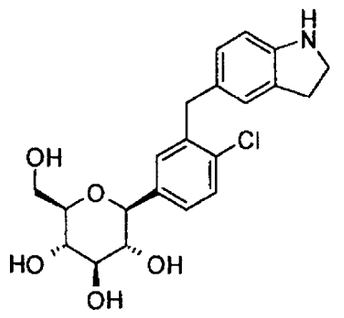
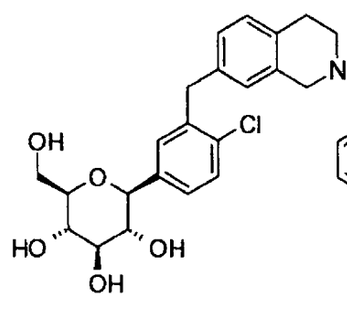


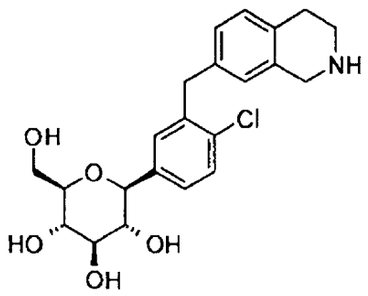
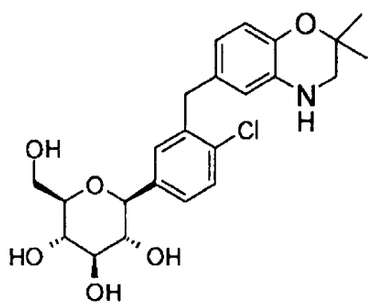
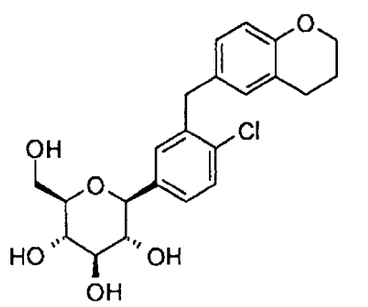

To a solution of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (135 mg, 0.25 mmol) in methanol ( 5 mL) was added 10% palladium on charcoal (60 mg), 0.05 mL conc. HCl and stirred under hydrogen balloon pressure for 18 h. Reaction mixture was filtered through celite bed, washed with methanol and concentrated. The resulting residue was purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (74 mg).

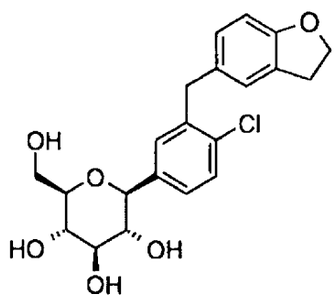
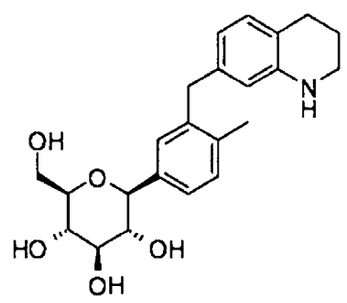
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.25-3.46 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) m/z 420.0 (M+1).

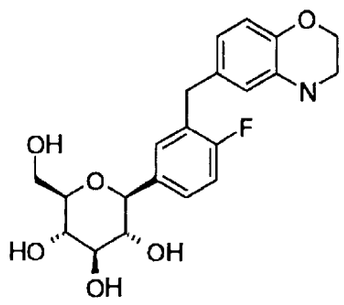
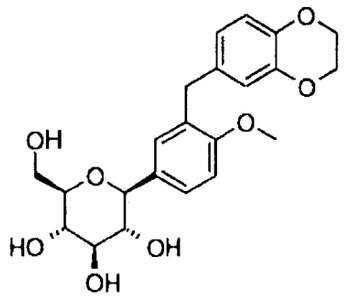
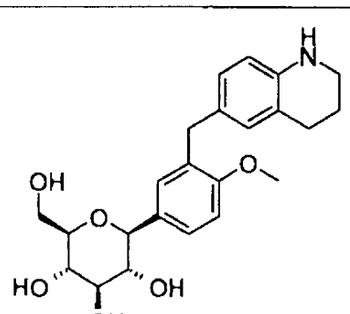
Following examples were prepared using the procedures described for examples 14 or 15.

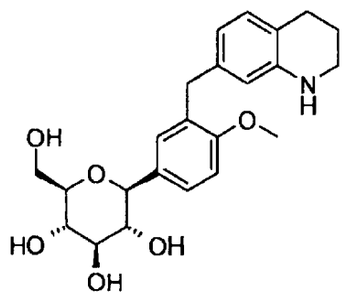
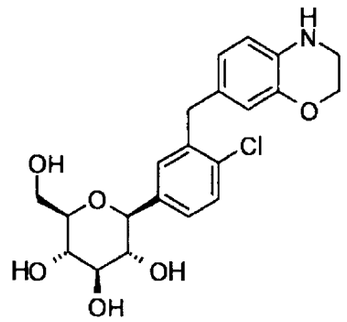
| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|

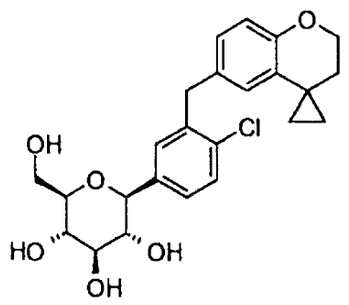
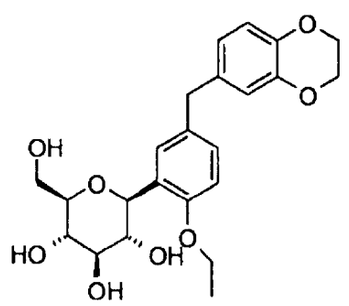
| | | |
|---|---|---|
| 16 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26-3.46 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 12.0, 4.8, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 420.0 (M+1). |
| 17 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.26-3.45 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 15.2, 1H), 4.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 406.0 (M+1). |
| 18 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymeth | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.82-2.89 (m, 4H), 3.25-3.47 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.40 (m, 10H). MS (ES) *m/z* 510.0 (M+1). |

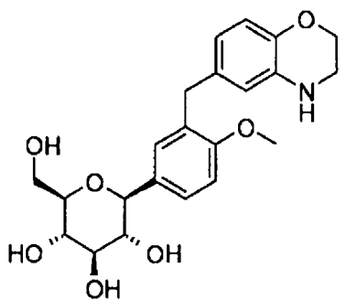
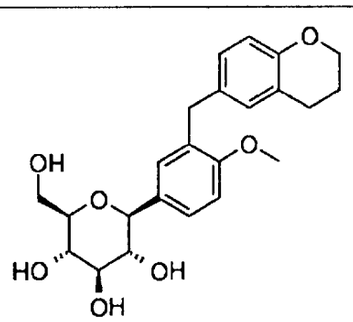
| | | |
|---|---|---|
| | yl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | |
| 19 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 6H), 3.71 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 419.9 (M+1). |
| 20 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.26 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H).<br><br>MS (ES) *m/z* 450.0 (M+1) |
| 21 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-3-chroman-6-ylmethyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.93-1.96 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.16 Hz, 1.98 |

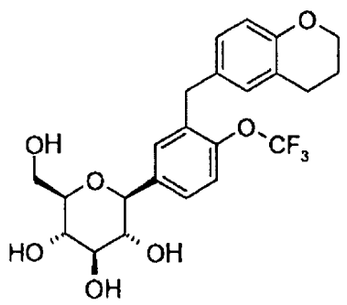
| | | |
|---|---|---|
| | 3,4,5-triol | Hz 1H), 7.30 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.16 Hz, 1H).<br><br>MS (ES) *m/z* 420.9 (M+1), 4437.9 (M+18) |
| 22 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.17 (t, J = 8.56 Hz, 2H), 3.30-3.46 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.56 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1 Hz, 2.0 Hz 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H).<br><br>MS (ES) *m/z* 424.0 (M+18) |
| 23 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.2, 1H), 3.78-3.88 (m, 3H), 4.06 (d, 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H). MS (ES) *m/z* 400.3 (M+1). |

| | | |
|---|---|---|
| 24 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-fluoro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.29-3.48 (m, 6H), 3.71 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 3H), 4.10 (d, J = 9.2, 1H), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.31 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 406.3 (M+1). |
| 25 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.76-3.89 (m, 6H), 4.05 (d, J = 9.6, 1H), 4.18 (s, 4H), 6.64-6.67 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 436.0 (M+18). |
| 26 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 12.0, 4.8, 1H), 3.74-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = |

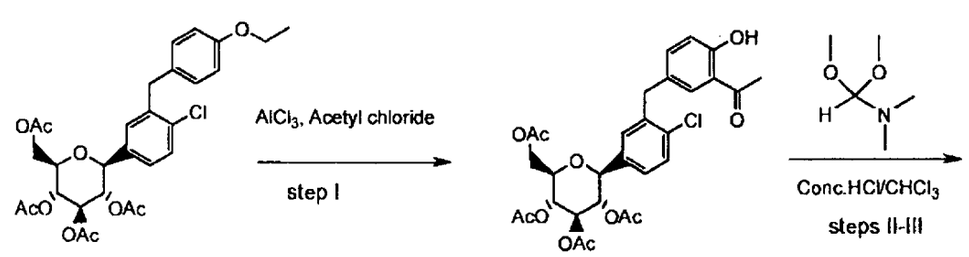
| | | |
|---|---|---|
| | (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H) 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 416.0 (M+1). |
| 27 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 12.0, 5.2, 1H), 3.72-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36-6.42 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 416.1 (M+1). |
| 28 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.26-3.47 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H),. MS (ES) *m/z* 421.9 (M+1). |

| | | |
|---|---|---|
| 29 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4,4-spiro-cyclopropyl-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.80-0.83 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 2H), 1.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H),7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H).<br><br>MS (ES) *m/z* 447.2 (M+1). |
| 30 |  <br>2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-2-ethoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, |

| | | |
|---|---|---|
| | tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H). MS (ES) *m/z* 449.9 (M+18). |
| 31 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.25-3.28 (m, 1H), 3.3-3.88 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 8.0 & 1.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4 & 2.0 Hz,1H). MS (ES) *m/z* 418.0 (M+1). |
| 32 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-methoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.94-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 & 2.4 |

| | | |
|---|---|---|
| | | Hz,1H).<br><br>MS(ES) *m/z*434.1(M+18). |
| 33 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.91-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 4.09-4.11 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4 &1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 2.0 & 8.4 Hz,1H).<br><br>MS(ES) *m/z*471.0(M+1). |

**Examples 34-35:**




**Ex. 34** **Ex. 35**

*Step I:* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (13.00 g, 22.56 mmol) prepared using the procedures described in *J. Med. Chem.* 2008, 51(5),1145-49, in 1,2-dichloroethane (130 mL) was added acetyl chloride at 0 °C. Subsequently, $AlCl_3$ (9.03 g, 67.68 mmol) was added over 30 min at a rate to ensure that the temperature did not exceed 4 °C. After 1h, the reaction mixture was taken to room temperature and stirred at 50 °C overnight. The reaction was quenched by pouring over ice and the resulting suspension was diluted with water (100 mL) and extracted with dichloromethane (100 x 2 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), brine (50mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. Solvent was removed under reduced pressure to get a crude product (12 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.0 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.96-4.0 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 3H), 4.31 (dd, J = 12.4 Hz, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3 Hz, 1.95 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 590.9 (M+1)

*Step II:* To acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(3-acetyl-4-hydroxy-benzyl)-4-chloro-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester (12.00 g, 20.32 mmol) was added N,N-dimethyl formamide dimethyl acetal (3.0 mL, 22.35 mmol). The reaction mixture was stirred at 90 °C overnight. The reaction was quenched by the addition of water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (150 mL x 3), solvent was removed under reduced pressure to get a crude product (8.12 g). The crude product was used for next reaction without any purification.

MS (ES) m/z 477.9 (M+1)

**Example 34: 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chromen-4-one**

*Step III:* To (E)-1-{5-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2-hydroxy-phenyl}-3-dimethylamino-propenone (8.00 g, 16.77 mmol) in chloroform (80 mL) was added conc. HCl (3 mL). The reaction mixture was refluxed overnight. The reaction was quenched by the addition of water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (150 mL x 3), solvent was removed under reduced pressure to get a crude product (4.0 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.28-3.47 (m, 5H), 3.70 (dd, J = 12.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 432.8 (M+1)

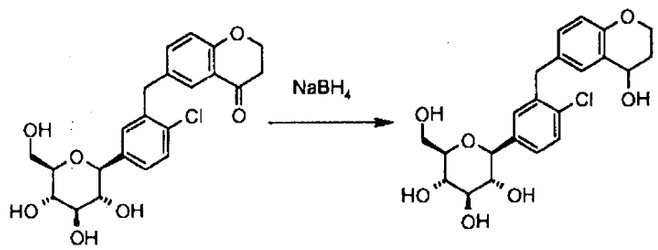
**Example 35: 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-4-one**

*Step IV:* To a stirred solution of 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chromen-4-one (0.10 g, 0.2315 mmol) in ethyl acetate (2.5 mL) was added 10% Palladium on C (20 mg, 20 % w/w) followed by methanol (2.5 mL). After strrring for for 18h under hydrogen atmosphere, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated to furnish the crude product, which was further purified by Preparative HPLC to yield the title compound (41 mg)

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 12.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 434.9 (M+1)

**Example 36: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-hydroxy-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**



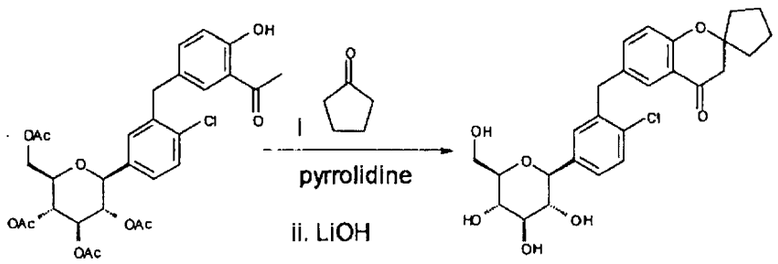

To a solution of 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-4-one (0.1 g, 0.23 mmol) in methanol (3 mL) was added sodium borohydride (0.017 g, 0.46 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h and quenched by the addition of water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (150 mL x 3), solvent was removed under reduced pressure to get crude

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-hydroxy-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol which was further purified by preparative HPLC (Yield = 30 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.95-2.06 (m, 2H), 3.26-3.46 (m, 5H), 3.68 (dd, J = 11.9 Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.65 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 453.9 (M+18)

**Example 37: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol**



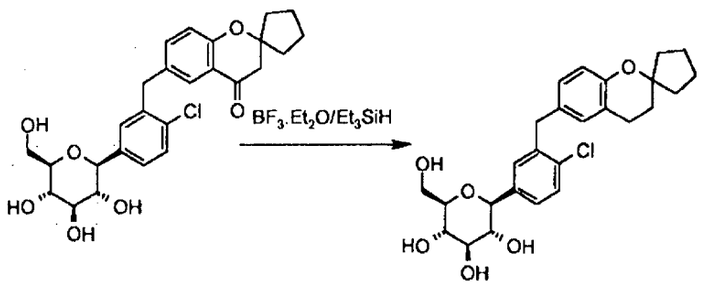

*Step I:* To the acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(3-acetyl-4-hydroxy-benzyl)-4-chloro-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester (0.1 g, 0.17 mmol) was added cyclopentanone (0.015 mL, 0.17 mmol) followed by pyrrolidine (0.056 mL, 0.34 mmol). The reaction mixture was subjected to microwave irradiation for 4 min. Reaction mixture was quenched with water (3 mL), extracted with ethyl acetate (5 mL x 3), and solvent was removed under reduced pressure to get a crude product (0.1 g) which was used for next reaction as such.

*Step II:* To a stirred solution of the crude product obtained in step 1 in THF:MeOH (3:2, 5 mL) was added lithium hydroxide (0.02 g, 0.52 mmol) in water (1 mL). The reaction mixture was stirred for 3h at room temperature, diluted with water (3 mL), extracted with ethyl acetate (5 mL x 3), solvent was removed under reduced pressure to get a crude product , which was purified by column chromatography to yield the title compound (20 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.64-1.86 (m, 6H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 3.26-3.47 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 11.7 Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 489.4 (M+1)

**Example 38: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol**

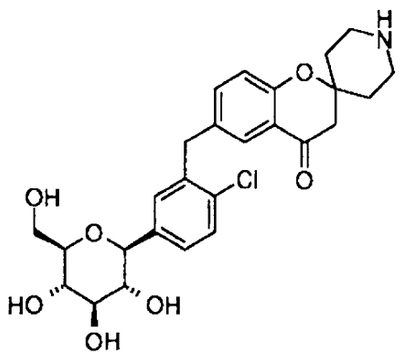



To 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,2-spirocyclopentyl-chroman-4-one (0.125 g, 0.26 mmol) in acetonitrile/1,2-dichloroethane (1:1 mixture, 2 mL) was added triethylsilane (0.15 mL, 1 mmol) followed by borontrifluoride diethyletherate (0.06 mL, 0.5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h and then heated to 60 °C for 2h, quenched with saturated $NaHCO_3$ (5 mL) extracted with dichloromethane (10 mL x 3), solvent was removed under reduced pressure to get the crude product which was further purified by preparative HPLC to yield the title compound (Yield = 5 mg).

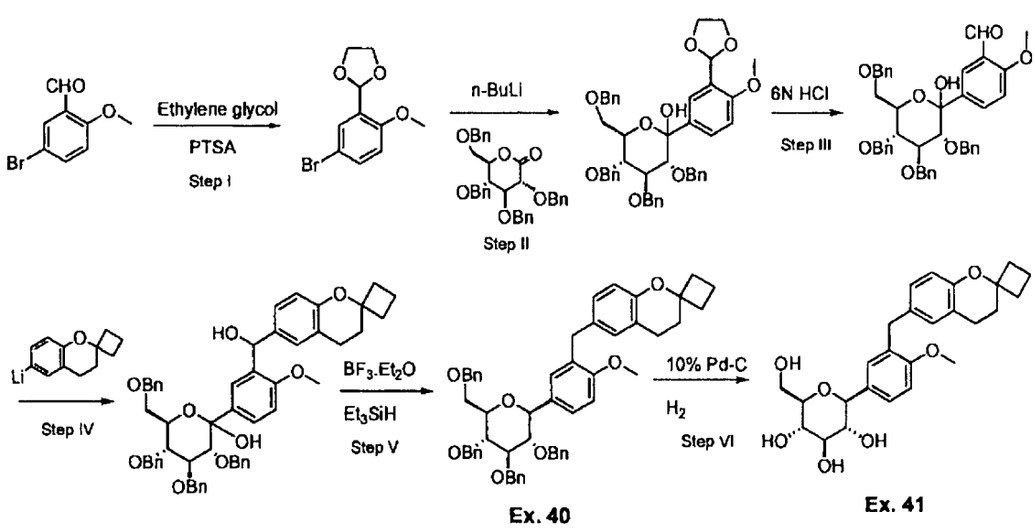
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.61-1.70 (m, 6H), 1.86-1.89 (m, 6H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27-3.46 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H).

MS (ES) m/z 475.0 (M+1)

Following example was prepared by using the analogous procedures described for example 38.

| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|
| 39 |  <br>6-[ [2-Chloro-5-[ (2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl] phenyl]methyl]spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4-one | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.85-1.95 (m, 2H), 2.25 (d, J = 14 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.25-3.47 (m, 9H), 3.69 (dd, J = 11.7 & 4.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.5. Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 503.9 (M+1) |

**Example 40-41:**




*Step I:* To a stirred solution of 5-bromo-2-methoxybenzaldehyde (5.0 g, 23.25 mmol) in toluene (50 mL) was added ethylene glycol (2.6 mL, 46.5 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.45 g, 2.32 mmol) and the reaction mixture was azeotroped for 2h, quenched with sat. $NaHCO_3$ (50 mL). Reaction mixture was concentrated under

reduced pressure, extracted with ethyl acetate (2 X 100 mL), washed with water, brine, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 2-(5-bromo-2-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxolane (3.75 g).

*Step II:* To a stirred solution of compound prepared in step I (3.50 g, 13.51 mmol) in THF (20 mL) was added n-butyl lithium (8.5 mL, 13.51 mmol) at -78 $^{0}$C and stirred for 1h. Ttetra-OBn-glucaranolactone (7.25 g, 13.51 mmol) in toluene (20 mL) was cooled to -78 $^{0}$C and lthium salt prepared above was added to this at -78 $^{0}$C and stirred for 1h, quenched with sat. $NH_4Cl$ soln.(10 mL) and extracted with ethyl acetate (2X70 mL). The ethyl acetate layer was washed with water, brine, dried over sodium sulphate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (4.8 g).

*Step III:* To a stirred solution of compound prepared in step II (4.80 g, 6.68 mmol) in THF (20 mL) was added 6N HCl (10 mL) and stirred for 16h. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with ethyl acetate (100 mL) washed with sat. $NH_4Cl$ (20 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 2-Methoxy-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzaldehyde (3.2 g).

*Step IV:* To a stirred solution of 6-bromospiro[chromane-2,1'-cyclobutane] (0.563 g, 2.23 mmol) in THF (3 mL) at -78 $^{0}$C was added n-butyl lithium (1.45 mL, 2.23 mmol) and stirred for 1h. Compound obtained in step III (0.3 g, 0.45 mmol) in toluene (3 mL) was cooled to -78 $^{0}$C and lthium salt prepared above was added to this at -78 $^{0}$C. This reaction mixture was stirred for 1h, quenched with sat. $NH_4Cl$ (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2X20 mL). The ethyl acetate layer was washed with water, brine, dried over sodium sulphate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish [2-methoxy-5-[(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenzyloxy-6-(benzyloxymethyl)-2-hydroxytetrahydropyran-2-yl]phenyl]-spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-yl-methanone (0.250 g ).

**Example 40: 6-(2-Methoxy-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)spiro[chroman-2,1'-cyclobutane**

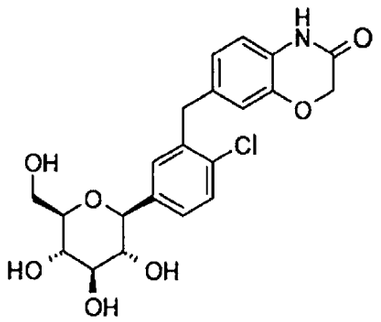
*Step V:* To a stirred solution of compound obtained in step IV (0.250 g, 0.29 mmol) in DCE (2 mL) and acetonitrile (2 mL) at -30 $^{0}$C was added triethylsilane (0.28 g, 1.03

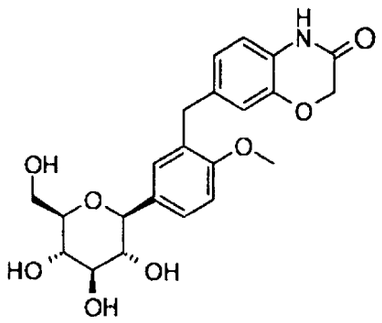
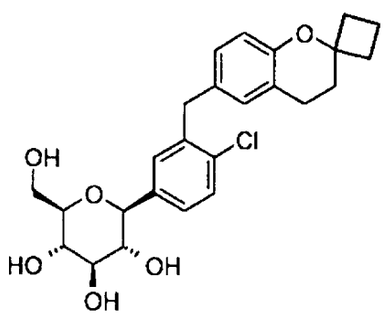
mmol) followed by borntrifluoride.diethyletherate (0.13 g, 1.76 mmol) and stirred at -30 $^0$C for 5h and then at 25 $^0$C for 16h. Reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ (20 mL), the volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL), washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish the titled compound (Yield = 0.21 g,).

**Example 41: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-methoxy-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol**

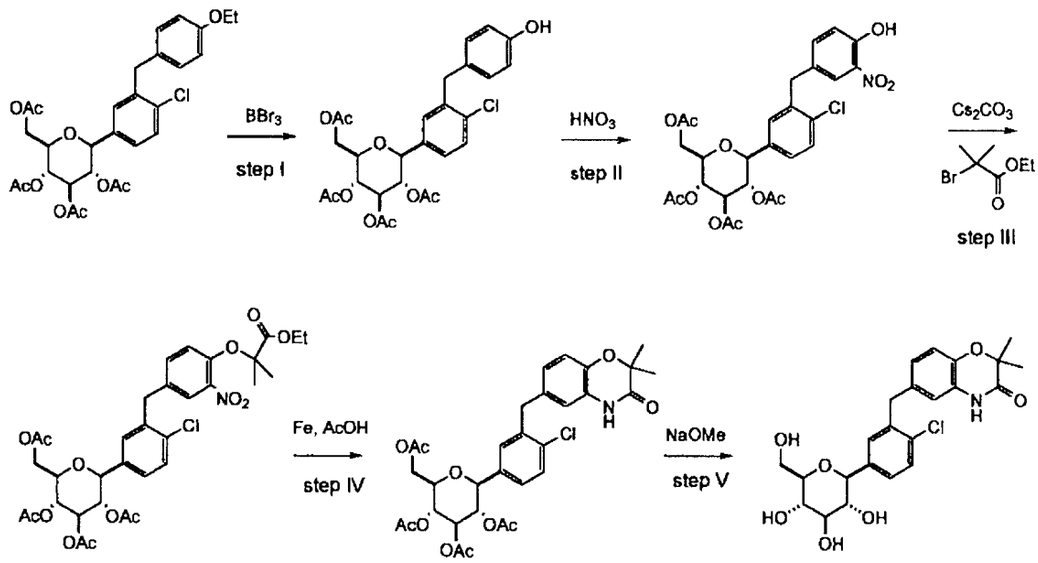
*Step VI:* To a stirred solution of (0.21 g, 0.25 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added Palladium on C 10 % w/w (50 mg) followed by a drop of conc.HCl was added. The reaction was stirred for 18h under hydrogen atmosphere. Reaction mixture was filtered through celite and concentrated to furnish the crude titled compound which was purified by preparative HPLC (22 mg).

Following examples were prepared by using the analogous procedures described for examples 40-41.

| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|
| 42 |  7-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 3.09-3.26 (m, 3H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97-4.97 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H). |

| | | |
|---|---|---|
| | | MS (ES) *m/z* 436.0 (M+1). |
| 43 |  <br>7-[2-Methoxy-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.30-3.44 (m, 5H), 3.67 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.73-6.90 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.31, 1.7 Hz, 1H)<br>MS (ES) *m/z* 432.1 (M+1) |
| 44 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 1.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11-3.27 (m, 5H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H),<br>MS (ES) *m/z* 461.0 (M+1) |

**Example 45-46:**




*Step I:* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (4.0 g, 6.93 mmol) prepared using the procedures described in *J. Med. Chem.* 2008, 51(5), 1145-49, in dichloromethane (40 mL) was added 1 molar solution of $BBr_3$ (34.6 mL, 34.6 mmol) at -78 $^0$C under nitrogen atmosphere. Reaction was stirred at -78 $^0$C for 1.5h and -30 $^0$C for 1h. Reaction mixture was poured over ice and neutralized with sat. $NaHCO_3$ (20 mL), extracted with dichloromethane, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (2.9 g).

*Step II:* To a stirred solution of compound prepared in step I (2 g, 3.64 mmol) in dichloroethane (20 mL) was added TBAB (117 mg, 0.364 mmol), 6% aqueous nitric acid (20 mmol) at 0-5 °C and stirred at room temperature for 4h. Organic layer was separated, washed with water and brine and concentrated to furnish crude acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-3-nitro-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester which was further purified by column chromatography (1.5 g)

*Step III:* To a stirred solution of compound prepared in step II (0.70 g, 1.178 mmol) in anhydrous acetonitrile (10 mL) was added anhydrous $Cs_2CO_3$ (1.5 g, 4.71 mmol) and 2-bromo-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.6 mL, 5.89 mmol). Reaction was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 15h. Additional amount of 2-bromo-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.6 mL, 5.89 mmol) was added at room temperature and

heating continued for 15h. Reaction mixture was filtered, residue was washed with anhydrous acetonitrile and concentrated to obtaine crude product, which contains varying amounts of products resulting from partial hydrolyses of acetates. The crude product was reacetylated by using acetic anhydride, pyridine and DMAP in dichloromethane. Reaction was quenched with aq. ammonium chloride, extracted with ethyl acetate (2 X 20 mL), washed with dil HCl, water, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by column chromatography furnished 2-{4-[2-Chloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-acetoxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2-nitro-phenoxy}-2-methyl-propionic acid ethyl ester (515 mg).

**Example 45: [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-[(2,2-dimethyl-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate**

*Step IV:* To a stirred solution of compound prepared in step III (515 mg, 0.73 mmol) in glacial acetic acid (8 mL) was added iron powder (400 mg, 7.1 mmol) and stirred at 60 $^0$C overnight. Reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (15 mL) and filtered through celite. Filtrate was concentrated and purified by column chromatography to furnish [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-[(2,2-dimethyl-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (365 mg)

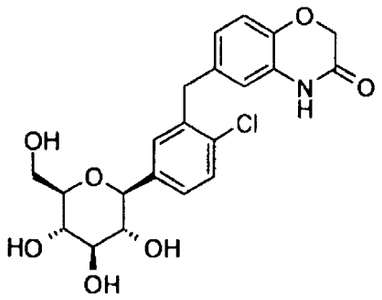
**Example 46: 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one**

*Step V:* To a stirred solution of compound prepared in step IV (141 mg, 0.22 mmol) in methanol (6 mL) was added NaOMe (70 mg, 1.29 mmol) and stirred at room temperature for 3h. The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel column chromatography to obtain the title compound (50 mg)

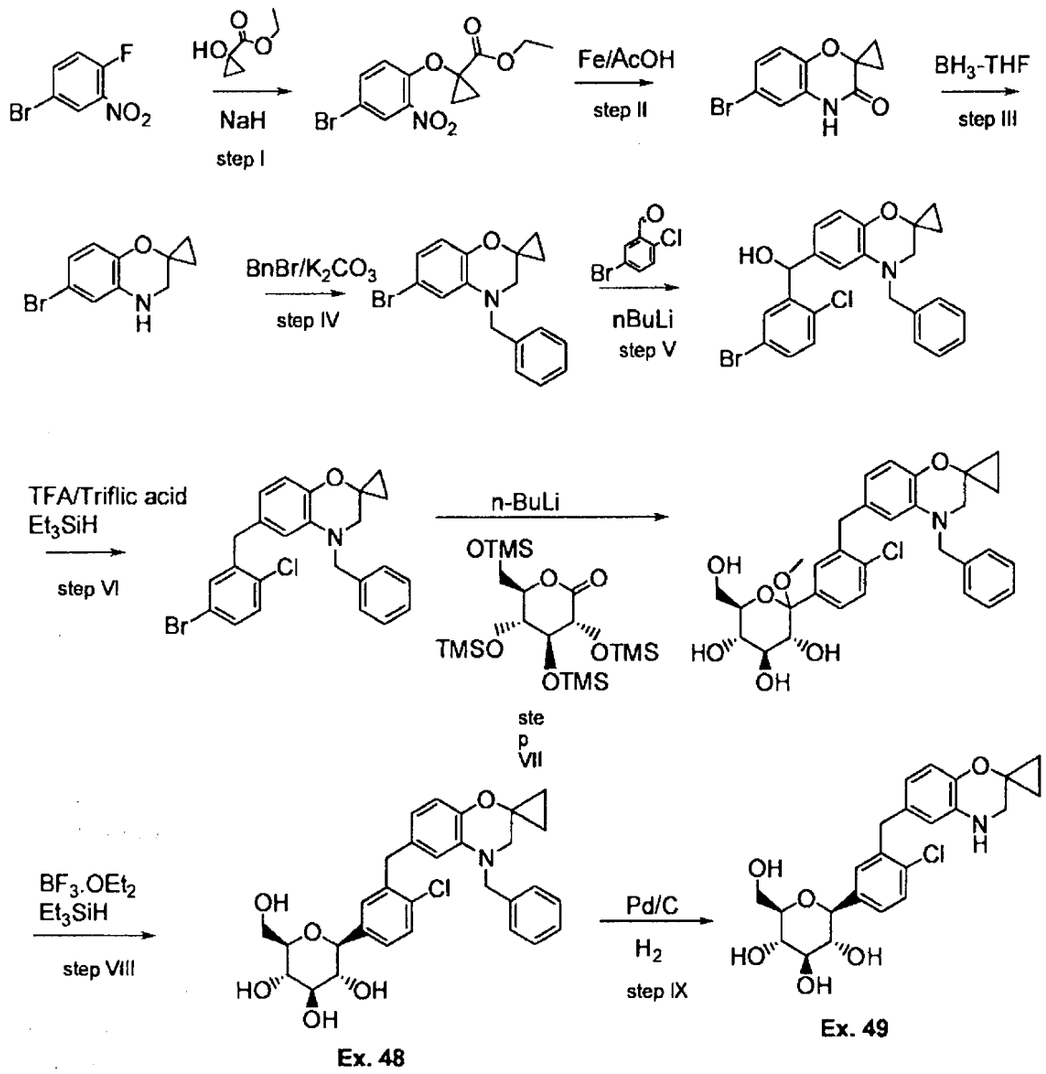
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.42 (s, 6H), 3.27-2.49 (m, 4H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)

MS (ES) m/z 464.0 (M+1)

Following example was prepared by using the analogous procedures described for examples 45-46.

| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|
| 47 |  <br>6-(2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 3.09-3.26 (m, 5H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.85-4.03 (m, 3H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.82-4.97 (m, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8 & 2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 436.0 (M+1). |
| | | |

**Example 48-49:**




*Step I.* To a stirred solution of ethyl-1-hydroxycyclopropane carboxylate (2.93 g, 20.5 mmol) in THF (50 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 981 mg, 24.5 mmol) under argon atmosphere. After 10 min, 15-crown-5 (0.2 mL) followed by 4-bromo-2-nitro-fluorphenol (4.5 g, 20.5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then quenched by the addition of methanol (1.5 mL) and diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with brine, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to give 1-(4-bromo-2-nitro-phenoxy)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (3.51 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-1.42 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 329.9 (M+1).

*Step II.* To a stirred solution of 1-(4-bromo-2-nitro-phenoxy)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (3.5 g, 10.6 mmol) in glacial acetic acid (40 mL) was added iron powder (5.9 g, 106.1 mmol) at room temperature and the reaction mixture was heated at 60 °C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, and filtered through celite bed. The filtrate was concentrated, and the resulting residue was taken in ethyl acetate and washed with water and saturated sodium bicarbonate solution, then the organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish 6-bromospiro[4H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-3-one (2.51 g).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 1.14-1.25 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 10.86 (s, 1H).

MS (ES) *m/z* 256.2 (M+1).

*Step III.* To a stirred solution of 6-bromospiro[4H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-3-one (2.6 g, 10.2 mmol) in THF (20 mL) was added 1 M solution of borane-tetrahydrofuran complex in THF (51.0 mL, 51.2 mmol). After refluxing for 6h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenced by the addtion of methanol. Volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was taken up in ethyl actate and washed with saturated aq. sodium bicarbonate solution, water, and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish 6-bromospiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (2.3 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68-0.71 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.87 (bs, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 240.1 (M+1).

*Step IV.* To a stirred solution of 6-bromospiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (3.11 g, 12.9 mmol) in DMF (20 mL) was added potassium carbonate (3.6 g, 26.0 mmol) and benzyl bromide (1.61 mL, 13.6 mmol). The reaction mixture was heated at 60 °C for 6h then cooled to room temperature and quenched by the addition of water. The reaction mixture was extracted with ethylacetate (2X50 mL) and the combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by silica

gel column chromatography to furnish 4-benzyl-6-bromo-spiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (1.13 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.62-0.65 (m, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H).

MS (ES) *m/z* 330.0 (M+1).

*Step V.* To a stirred solution of 4-benzyl-6-bromo-spiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (1.12 g, 3.4 mmol) in THF (10 mL) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (2.12 mL, 3.4 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min, and then transferred to a stirred solution of 5-bromo-2-chlorobenzaldehyde (745 mg, 3.4 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C. After stirring for 1h, the reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water, brine, dried over sodium sulphate, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish (4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)-(5-bromo-2-chloro-phenyl)methanol (790 mg).

MS (ES) *m/z* 470.0 (M+1).

*Step VI.* To an ice cold solution of (4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)-(5-bromo-2-chloro-phenyl)methanol (780 mg, 1.7 mmol) in trifluoroacetic acid (4 mL) was added triethylsilane (1.32 mL, 8.3 mmol) followed by triflic acid (0.15 mL, 1.7 mmol). After heating the mixture for 15 min at 50 °C, the reaction was cooled to room temperature. Trifluoroacetic acid was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was taken in saturated aq. sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish 4-benzyl-6-[(5-bromo-2-chloro-phenyl)methyl]spiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (715 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.64-0.67 (m, 2H), 1.04-1.07 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 448.0 (M+1).

*Step VII.* To a stirred solution of 4-benzyl-6-[(5-bromo-2-chloro-phenyl)methyl]spiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane] (710 mg, 1.6 mmol) in THF-toluene (20 mL of 1:2

mixture) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (1.6 mL, 1.6 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min, and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (730 mg, 1.6 mmol) in toluene (15 mL) at -78 °C. After stirring for 40 min, 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (7 mL) was added and stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated aq. sodium bicarbonate solution (8 mL) then extracted with ethyl acetate (3 X 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish (3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-tetrahydropyran-3,4,5-triol (350 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.67-0.66 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 306 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 5H), 4.38 (ABq, J = 16.0, 4.0 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 558.2 (M+1).

**Example 48: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol**

*Step VIII.* To a stirred solution of (3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-tetrahydropyran-3,4,5-triol (340 mg, 0.6 mmol) in acetonitrile-dichloromethane (6 mL, 1:1 mixture) was added triethylsilane (0.4 mL, 2.4 mmol) and boron trifluoride diethyletharate complex (0.15 mL, 1.2 mmol) at -5 °C. After stirring for 4 h at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aq. sodium bicarbonate solution (5 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 10 mL). The ethyl acetate layers were combined and washed with brine (10 mL), dried over sodium sulphate, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol (300 mg).

MS (ES) *m/z* 538.0 (M+1).

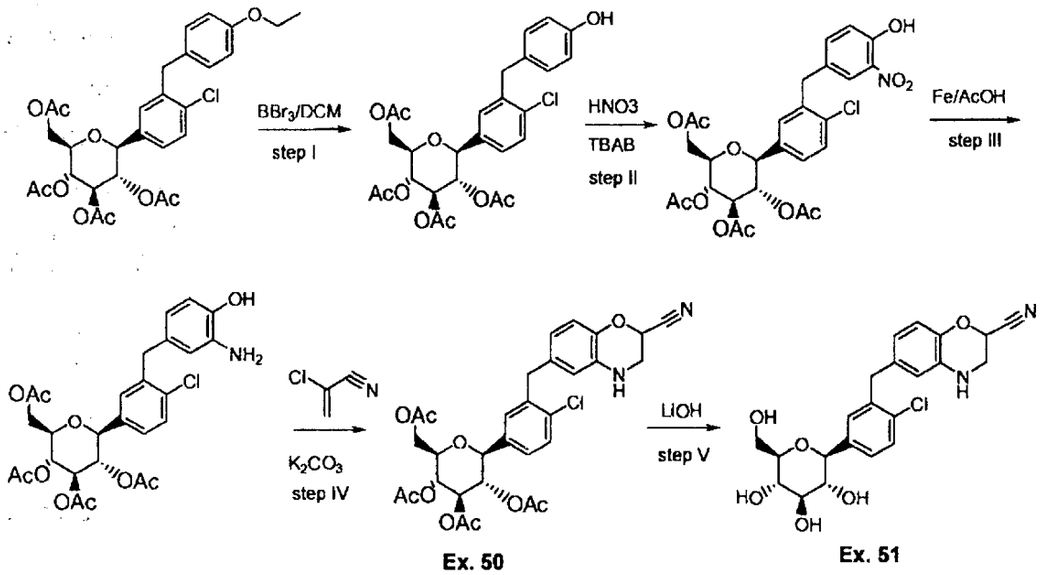
**Example 49: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol**

*Step IX.* To a solution of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol (300 mg) in methanol ( 3 mL), was added ethyl acetate (0.5 mL), 10% palladium on charcoal (40 mg), and 0.3 mL conc. HCl. The reaction mixture was stirred under hydrogen balloon pressure for 2 h then filtered through a celite bed which was washed with methanol, and the resulting filtrate was concentrated to a residue which was purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol (56 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.65-0.68 (m, 2H), 0.89-0.92 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.28-3.46 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.50-6.52 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H).

MS (ES) *m/z* 448.0 (M+1).

**Example 50-51:**




**Ex. 50** **Ex. 51**

*Step I.* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (3.0 g, 5.2 mmol, prepared using the procedures described in *J. Med. Chem.* 2008, 51(5),1145-49) in dichloromethane (30 mL) was added boron tribromide solution (1.0 M in DCM, 26.0 mL, 26.0 mmol) at -78 °C. After stirring at -15 °C for 1h, the reaction mixture was poured

onto an ice-cold saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with dichloromethane (2X50 mL), and the combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatography to furnished (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (2.1 g).
MS (ES) *m/z* 549.3 (M+1).

*Step II.* To a stirred solution of (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (5.4 g) in ethylenedichloride (55 mL) was added 6% $HNO_3$ (22.2 mL) and tetra-butyl ammonium bromide (324 mg). The reaction mixture was heated at 50 °C for 15 min. then cooled and diluted with dichloromethane. The mixture was washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, brine, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-3-nitro-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (4.2 g)
MS (ES) *m/z* 593.8 (M+1).

*Step III.* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-hydroxy-3-nitro-benzyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (1.71 g, 2.9 mmol) in glacial acetic acid (15 mL) was added iron powder (3.22 g, 57.7 mmol). After stirring at 60 °C for 15 min, the reaction mixture was filtered through a celite bed. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was taken up in ethyl acetate and the solution was washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(3-amino-4-hydroxy-benzyl)-4-chloro-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (1.3 g)
MS (ES) *m/z* 563.9 (M+1).

**Example 50: Acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester**

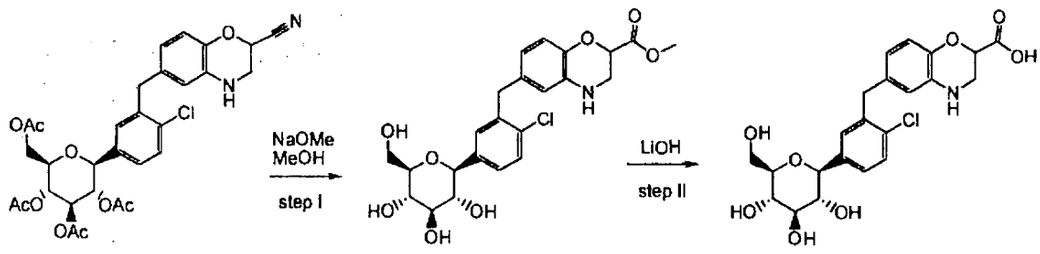
*Step IV.* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(3-amino-4-hydroxy-benzyl)-4-chloro-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (1.8 g, 3.2

mmol) in acetonitrile (15 mL) was added 2-chloroacrylonitrile (0.35 mL, 4.5 mmol) and potassium carbonate (882 mg, 6.4 mmol). After the reaction was refluxed overnight, the mixture was filtered through a celite bed. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (440 mg).
MS (ES) *m/z* 615.2 (M+1).

**Example 51: 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carbonitrile**

*Step V.* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (430 mg) in THF : Methanol : water (2:1:1 mixture, 4 mL) was added lithium hydroxide (20 mg). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was concentrated. The resulting residue was taken up in 50% methanol in ethyl acetate then filtered through celite bed. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC to furnish 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carbonitrile (35 mg).
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.26-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.97 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H).
MS (ES) *m/z* 447.1 (M+1).

**Examples 52-53:**




Ex. 52 Ex. 53

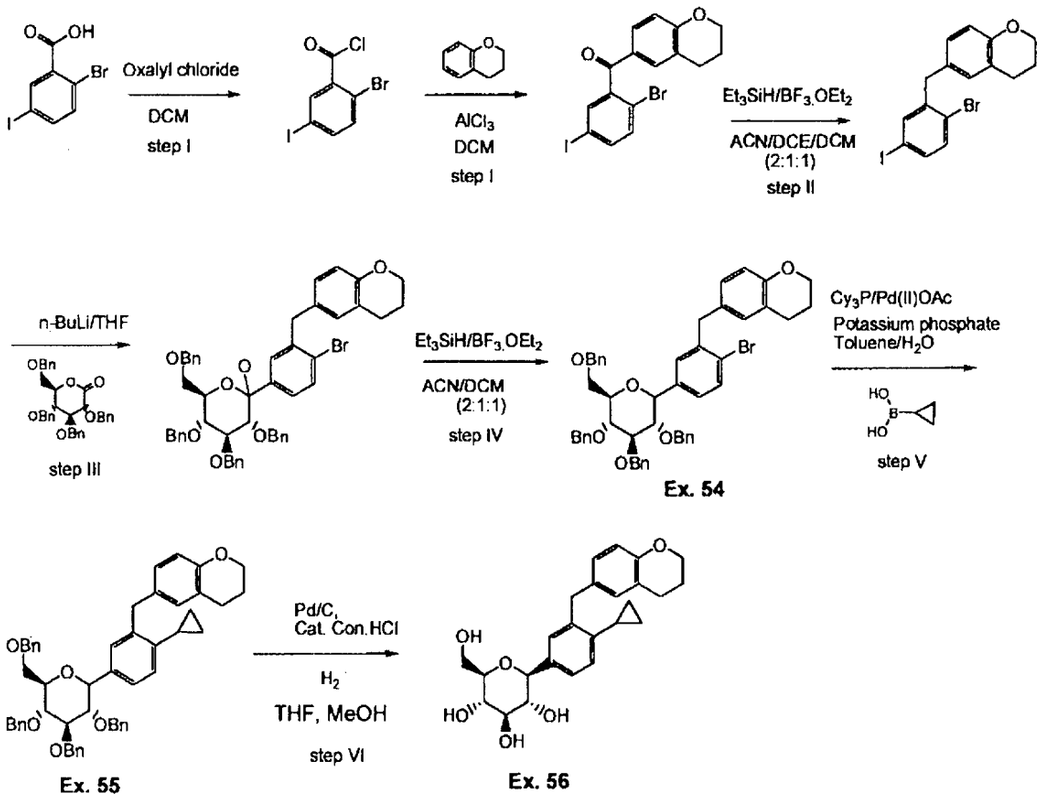
**Example 52: 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid methyl ester**

*Step I.* To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (180 mg) in methanol (2 mL) was added sodium methoxide (20 mg). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was concentrated to furnish 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid methyl ester. The resulting crude material was taken for the further conversion (195 mg).
MS (ES) *m/z* 480.1 (M+1).

**Example 53: 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid**

*Step II.* To a stirred solution of 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid methyl ester (190 mg) in THF: Methanol: water (1:1:1 mixture, 1.5 mL) was added lithium hydroxide (17 mg). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was concentrated, and the resulting residue was taken up in 50% methanol in ethyl acetate. The solution was filtered through a celite bed, and the filtrate was concentrated to a residue which was purified by preparative HPLC to furnish 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid (23 mg).
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.19-3.44 (m, 5H), 3.56 (dd, J = 11.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H).
MS (ES) *m/z* 466.0 (M+1).

**Examples 54-56:**




*Step I.* To a stirred solution of 2-bromo-5-iodobenzoic acid (1.0 g, 3.06 mmol) in DCM (5 mL) was added DMF (0.2 mL) and oxalyl chloride (0.44 mL, 4.59 mmol) at 0 °C. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The volatiles were evaporated under reduced pressure, and the crude product was dissolved in DCM (4 mL) and added to chroman (488 mg, 3.67 mmol) which had been cooled to 0°C. To this mixture was added aluminum chloride (488 mg, 3.67 mmol) in portions. After stirring for 4 h, the reaction was quenched by pouring it into crushed ice. This was extracted with dichloromethane (50 mL X 2). The dichloromethane layers were combined and washed with water (20 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL X 2), and brine (20 mL), then dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography to furnish (2-bromo-5-iodo-phenyl)-chroman-6-yl-methanone (1.2 g).

*Step II.* To a stirred solution of (2-bromo-5-iodo-phenyl)-chroman-6-yl-methanone (2.0 g, 4.51 mmol) in acetonitrile: dichloromethane (2:1 mixture, 9 mL) was added triethylsilane (2.52 mL, 15.78 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate complex ( 1.11 mL, 9.02 mmol ) at 0 °C. After stirring overnight at room temperature, reaction was quenched by the addition of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. Volatiles

were evaporated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 X 20 mL). Ethyl acetate layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-chroman (1.5 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.03 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

*Step III.* To a stirred solution of 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-chroman (1.0 g, 2.33 mmol) in dry THF (6 mL) was added n-BuLi (1.6 M in hexane, 1.45 mL, 2.33 mmol) at -78°C. After stirring for 45 min, the reaction mixture was transferred to a cooled solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(benzyl)-D-glucopyranone (1.66 g, 2.56 mmol) in THF (6 mL) at -78°C. After stirring for 1h, a solution of methane sulfonic acid (0.3 mL) in methanol (6 mL) was added, and the reaction was allowed to attain room temperature. After stirring overnight, the reaction was quenched by the addition of a saturated sodium bicarbonate solution (10 mL), and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL X 3). The organic layers were combined and dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 6-[2-bromo-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (900 mg).

**Example 54: 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman**

*Step IV.* To a stirred solution of 6-[2-bromo-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (900 mg, 1.05 mmol) in acetonitrile : dichloromethane (1:1 mixture, 6 mL) was added triethylsilane (0.34 mL, 2.1 mmol) and boron trifluoride diethyletharate complex (0.19 mL, 1.58 mmol), at 0 °C. After stirring for 2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2 X 10 mL). The organic layers were combined and dried over sodium sulfate then concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatography to furnish 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (600 mg).

**Example 55: 6-[2-cyclopropyl-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman**

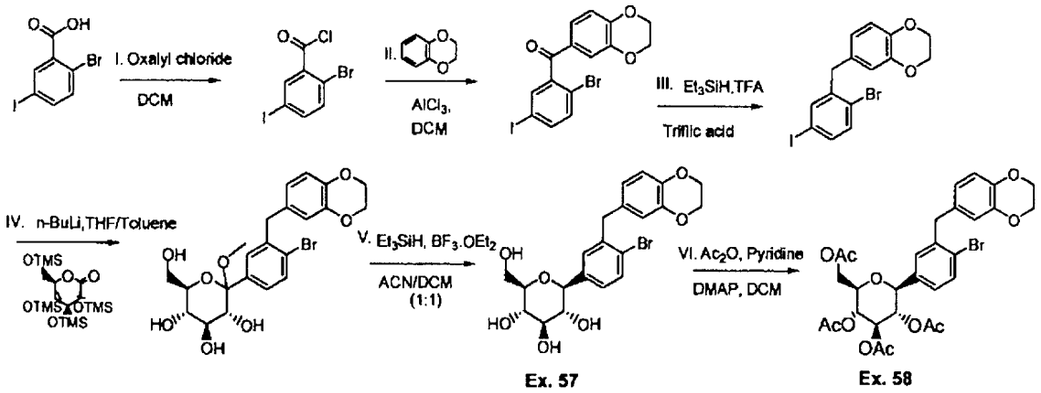
*Step V.* To a stirred solution of 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (300 mg, 0.363 mmol) in toluene (1.6 mL) was added tricyclohexylphosphine (10 mg), potassium phosphate (346 mg, 1.63 mmol), water (81 µl), cyclopropylboronic acid (93 mg, 1.09 mmol). The reaction mixture was degassed for 45 min then palladium (II) acetate (4 mg) was added. After heating overnight at 100 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and was filtered through celite. The celite was washed with an additional ethyl acetate (30 mL) and the organic layer of the filtrate was separated and washed with water (20 mL) followed by brine (20 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated to give crude product which was further purified by column chromatography to furnish 6-[2-cyclopropyl-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (250 mg).

**Example 56: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-cyclopropyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step VI.* To a stirred solution of 6-[2-cyclopropyl-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman (650 mg) in THF (5 mL) was added 10 % palladium charcoal activated (dry) (100 mg), methanol (5 mL), and conc. HCl (0.2 mL). The reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere (bladder pressure) overnight then filtered through a celite bed. The filtrate was concentrated and purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-chroman-6-ylmethyl-4-cyclopropyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (63 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.52-0.56 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29-3.47 (m, 3H), 3.67 (dd, *J* = 12.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.11-4,09 (m, 4H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H). MS (ES) *m/z* 444.1 (M+18).

**Examples 57-58:**




*Step I*: To a stirred solution of 2-bromo-5-iodobenzoic acid (25.0 g, 76.48 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added oxalylchloride (10.3 mL, 114.74 mmol) at 0 °C followed by DMF (0.9 mL). After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. Volatiles were evaporated under reduced pressure to furnish 2-bromo-5-iodo-benzoyl chloride (26.4 g). The crude product was used for the next step immediately.

*Step II*: To a stirred solution of 2-bromo-5-iodo-benzoyl chloride (26.4 g, 76.56 mmol) in dichloromethane (250 mL) was added benzo(1,4)-dioxane (10.41 g, 76.26 mmol) at 0 °C. To this reaction mixture, $AlCl_3$ (40.78 g, 305.47 mmol) was added in portions. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was poured into crushed ice. The resulting mixture was extracted with dichloromethane (500 mL X 2). The dichloromethane layers were combined and washed with water (200 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL X 2), and brine (200 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated. The solid product was triturated with hexanes, and the triturated product was dried under vacuum to furnish (2-bromo-5-iodo-phenyl)-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanone (30 g).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$D_6$): δ 4.29-4.37 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

*Step III*: To a stirred solution of (2-bromo-5-iodo-phenyl)-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanone (30.0 g, 67.4 mmol) in trifluoroacetic acid (100 mL) was added triethylsilane (86.2 mL, 539.3 mmol) followed by triflic acid (6.0 mL, 67.42 mmol ) at room temperature. After stirring for 25 min at room temperature, volatiles were evaporated under reduced pressure. The resulting residue was taken up in ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL X 2), water (200 mL), and brine (200 mL), then dried over sodium sulfate, concentrated and

purified by silica gel column chromatography to furnish 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine (26.5 g).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$D_6$): δ 3.90 (s, 4H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

*Step IV*: To a stirred solution of 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine (26.5 g, 61.47 mmol) in THF:toluene 2:1 (300 mL) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (42.3 mL, 67.62 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1h, and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (28.69 g, 61.47 mmol) in toluene (100 mL) at -78 °C. After stirring for 1h, 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (265 mL) was added dropwise and stirred the reaction mixture for 16 h at room temperature. Reaction was quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$ solution (~75 mL) and extracted with ethyl acetate (250 mL X 3), dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (3R,4S,5S,6R)-2-[4-Bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (28.4 g)

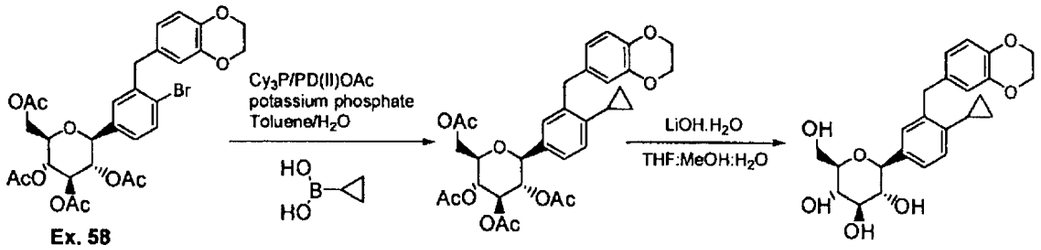
**Example 57: [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate**

*Step V*: To a stirred solution of (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (28.4 g, 57.1 mmol) in acetonitrile-dichloromethane 1:1 (250 mL) was added triethylsilane (36.5 mL, 228.4 mmol) and boron trifluoride diethyletharate complex (14.1 mL, 114.2 mmol) at 10 °C. After stirring for 4 h at 10°C, the reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate (~100 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 X 150 mL). The organic layers were combined and dried over sodium sulfate, concentrated to furnish (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (28.4 g). Crude product was used for next reaction without purification.

**Example 58: [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate**

*Step V*: To a stirred solution of (3R,4R,5S,6R)-2-[4-Bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (28.4 g, 60.81 mmol) in dichloromethane (300 mL) was added pyridine (40 mL, 486.5 mmol), acetic anhydride (50 mL, 486.5 mmol) and DMAP (740 mg, 6.08 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h, volatiles were evaporated under reduced pressure. The resulting residue was taken up in ethyl acetate (500ml) and washed with 1N HCl (200 mL X 2) followed by brine (200ml), then dried over sodium sulfate and concentrated. The resulting crude compound was dissolved in ethanol (320 mL) at 65 °C and allowed to cool to room temperature while stirring. Light yellow solid formed was filtered and washed with cold ethanol (150 mL) followed by hexane (200 mL) to get acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester powder (22.5 g, purity 98%).

**Examples 59-60:**




**Example 59: Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester**

*Step I*: To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (10.0 g, 15.74 mmol) in toluene (100 mL) was added tricyclohexylphosphine (1.76 g, 6.29 mmol), a solution of potassium phosphate tribasic (13.3 g, 62.9 mmol) in water (15 mL), and cyclopropylboronic acid (4.06 g, 47.2 mmol). The reaction mixture was degassed for 45 min then palladium (II) acetate (529 mg, 2.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 90 °C overnight then cooled to room temperature and filtered through celite, and the celite was washed with ethyl acetate (200 mL). The organic layer of the filtrate was separated and washed with water (100 mL) followed by brine (100 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated to give crude product which was further purified by column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (7.25 g, purity 98%) and this was recrystallized by absolute ethanol to give white solid (5.25 g, purity>99%).

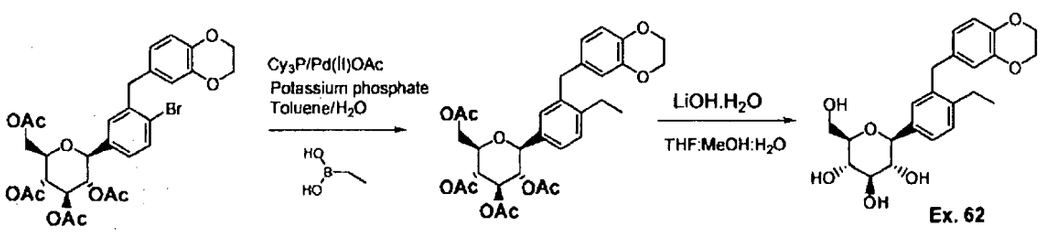
$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.57-0.62 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.99-4.10 (ABq, J = 15.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H).
MS (ES) *m/z* 597.3 (M+1).

**Example 60: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step II*: To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (10.5 g, 17.61 mmol) in methanol:THF:water 3:2:1 (120 mL) was added lithium hydroxide (813 mg, 19.37 mmol). After stirring for 2 h at room temperature, the volatiles were evaporated under reduced pressure. The resulting residue was taken up in ethyl acetate (150 mL) and washed with brine (75 mL), brine containing 10 mL of 5% aqueous $KHSO_4$ (75 mL), and brine (20 mL) again, then dried over sodium sulfate and concentrated to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (7.25 g)

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.53-0.56 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 3H), 4.17 (s, 4H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H). MS (ES) *m/z* 446.2 (M+18).

**Example 61-62:**




**Example 61: Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester**

*Step I*: To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester

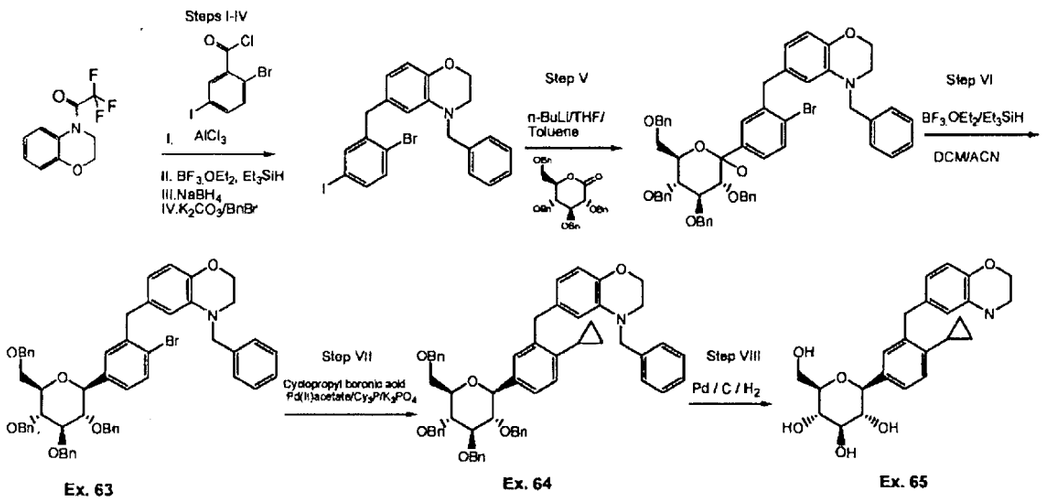
(10.0 g, 15.74 mmol) in toluene (200 mL) was added tricyclohexylphosphine (1.76 g, 6.29 mmol), a solution of potassium phosphate tribasic (13.3 g, 62.9 mmol) in water (15 mL), and ethylboronic acid (3.4 g, 47.2 mmol). The reaction mixture was degassed for 45 min then palladium (II) acetate (529 mg, 2.3 mmol) was added. After refluxing overnight, the reaction mixture was cooled to room temperature, and water was added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, (2 X 200 mL), washed with water and brine, then dried over sodium sulfate, concentrated and purified by column chromatography to furnish acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (5.4 g).

**Example 62: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step II*: To a stirred solution of acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester (9.3 g, 15.9 mmol) in methanol:THF:water 3:2:1 (170 mL) was added lithium hydroxide (764 mg, 19.1 mmol). After stirring for 2 h at room temperature, the volatiles were evaporated under reduced pressure. The resulting residue was taken up in ethyl acetate (150 mL) and washed with brine (75 mL), brine containing 5 mL of 5% aqueous $KHSO_4$ (75 mL), and brine (20 mL) again, then dried over sodium sulfate and concentrated to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (6.5 g)

$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H).
MS (ES) *m/z* 434.2 (M+18).

**Examples 63-65:**




*Step I.* To a stirred solution of 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (9.2 g, 39.77 mmol) in dichloromethane (70 mL) was added 5-iodo-2-bromobenzoyl chloride (13.7 g, 39.77 mmol) in dichloromethane (30 mL) at 0 °C followed by addition of $AlCl_3$ (13.3 g, 99.41 mmol). After 3h, the reaction mixture was brought to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring it over crushed ice and the resultanting mixture was extracted with dichloromethane (100 x 2 mL). The organic layers were combined and washed with aq. sodium bicarbonate (20 mL) and water (20mL) then concentrated to furnish 6-(2-bromo-5-iodo-benzoyl)-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (16.1 g).
MS (ES) m/z : 539.7 [M($^{79}$Br) +1], 541.7 [M($^{81}$Br) +1]

*Step II.* To a stirried solution of 6-(2-bromo-5-iodo-benzoyl)-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (16.0 g, 29.252 mmol) in 1,2-dichloroethane/MeCN (1:2 mixture, 60 mL) was added triethylsilane (9.9 mL, 62.43 mmol) and borontrifluoride diethyletherate complex (4.9 mL, 38.51 mmol) simultaneously at -10 °C. After stirring overnight at room temperature, the reaction was heated at 50 °C for 3h. The reaction was quenched by the addition of aq. sodium bicarbonate (50 mL). Volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was extracted with ethyl acetate (2X100 mL). The organic layers were combined and washed with water and brine, then dried over sodium sulfate and concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatography to furnish 1-[6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (12.1 g).
MS (ES) m/z 544.7 (M+18)

*Step III.* To a stirred solution of 1-[6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (12.0 g, 22.81 mmol) in methanol (100 mL) and THF (20 mL) was added sodium borohydride (1.73 g, 45.62 mmol) portion wise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The excess of sodium borohydride was quenched by adding 1N HCl. Methanol was evaporated and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was washed with water, and brine, then concentrated to furnish the crude product which was purified by silica gel column chromatography to provide 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (9.45 g).

MS (ES) m/z : 429.8 [M($^{79}$Br) +1], 431.8 [M($^{81}$Br) +1]

*Step IV.* To a stirred solution of 6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (9.4 g, 21.86 mmol) in DMF (50 mL) was added potassium carbonate (6.04 g, 43.71 mmol), benzyl bromide (3.2 mL, 26.23 mmol) and the mixture was heated to 50 $^{O}$C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched by the addition of water (100 mL), then extracted with ethyl acetate (3 X 50 mL). The organic layers were combined then washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatoghraphy to furnish 4-benzyl-6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (10.5 g).

MS (ES) m/z : 519.8 [M($^{79}$Br) +1], 521.8 [M($^{81}$Br) +1]

*Step V.* To a stirred solution of 4-benzyl-6-(2-bromo-5-iodo-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (2.0 g, 3.85 mmol) in THF (20 mL) was added n-Butyl lithium (2.4 mL, 3.85 mmol) at -78 $^{0}$C and the mixture was stirred for 1h. This was transferred to a solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(benzyl)-D-glucopyranone (2.07 g, 3.85 mmol) in THF (18 mL) at -78 $^{0}$C. After stirring for 1h, the reaction was quenched with Sat. ammonium chloride (20 mL), and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2 X20 mL), washed with water and brine, then dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-bromo-phenyl]-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-ol (1.62 g).

MS (ES) m/z : 931.9 [M($^{79}$Br) +1], 934.0 [M($^{81}$Br) +1]

**Example 63: 4-Benzyl-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine**

*Step VI.* To a stirred solution of (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-bromo-phenyl]-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-ol (1.60 g, 1.72 mmol) in acetonitrile-dichloromethane mixture (3:1 mixture, 7 mL) was added triethylsilane (0.82 mL, 5.15 mmol) followed by boron trifluoride diethyletharate complex (0.42 mL, 3.43 mmol) at -30°C. After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction was quenched with aq. sodium bicarbonate (4 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (3 mL), dried over sodium sulfate, then concentrated to a residue which was purified by column chromatography to furnish 4-benzyl-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (1.10 g).
MS (ES) m/z : 917.1 [M($^{79}$Br) +1], 919.1 [M($^{81}$Br) +1]

**Example 64: 4-Benzyl-6-[2-cyclopropyl-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine**

*Step VII.* To a stirred solution of 4-benzyl-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (0.35 g, 0.38 mmol) in toluene : water (10:1 mixture, 10 mL) was added cyclopropylboronic acid (49.2 mg, 0.5731 mmol) tricyclohexylphosphine (26.7 mg, 0.0955 mmol), and potassium phosphate (0.28 g, 1.34 mmol). The reaction mixture was degassed for 45 min then palladium (II) acetate (8.5 mg, 0.03821 mmol) was added. After heating overnight at 100 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (20 mL) was added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2 X 25 mL), washed with water and brine, then dried over sodium sulfate, concentrated and purified by column chromatography to furnish 4-benzyl-6-[2-cyclopropyl-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (317 mg) . The product was taken up for the next step without characterization.

**Example 65: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

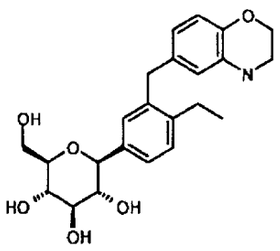
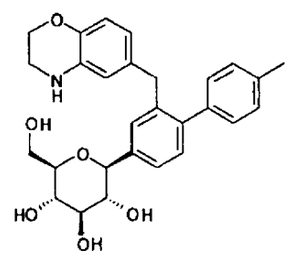
*Step VIII.* To a solution of 4-benzyl-6-[2-cyclopropyl-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ( 0.42 g, 0.4783 mmol) in THF (4.7 mL) was added 10% palladium

on charcoal (80 mg), 0.1 mL conc. HCl followed by methanol (4.7 mL) and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 18h. The reaction mixture was filtered through a celite bed, washed with methanol and concentrated. The resulting residue was purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (34 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.82-0.86 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 3.27 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.43-3.47 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99 (Abq, J = 15.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 6.39-6.41 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H).

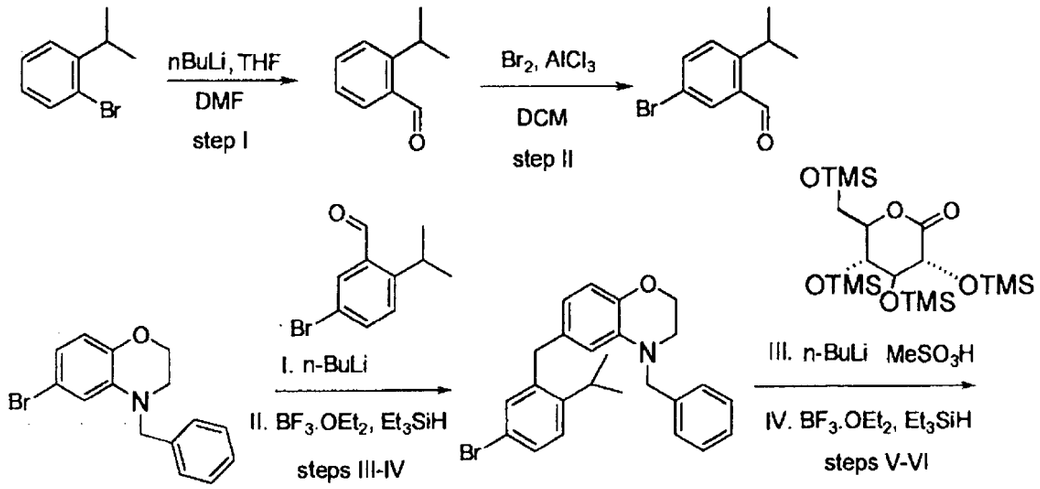
MS (ES) m/z 428.1 (M+1).

Following example was prepared by using the procedures described for examples 63-65.

| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|
| 66 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26-3.48 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H)<br>MS (ES) m/z 416.4 (M+1). |
| 67 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.36 (s, 3H), 3.26 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 3H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.18 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), |

| | | |
|---|---|---|
| | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4'-methyl-biphenyl-4-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol | 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H).<br>MS (ES) m/z 4478.2 (M+1). |

**Example 68-69:**




**Ex. 68** **Ex. 69**

*Step I*: To a solution of 2-bromoisopropyl benzene (2.0 g, 10.0 mmole) in dry THF (20 mL), nBuLi (1.6 M in hexane) , (6.9 mL,11.05 mmole) was added at -78 °C and the mixture was stirred at same temperature for one hour. DMF (0.9 g, 12.0 mmole) was added and the mixture was stirred at -78 °C for half an hour then allowed to stir at 0 °C for 15 min. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous ammonium chloride (10 mL) and extracted with EtOAc (3X30 mL). The organic layers were combined and washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to yield 2-isopropyl benzaldehyde (1.4g).

Step *II:* A solution of 2-isopropyl benzaldehyde (1.5 g, 10.13 mmole) in DCM (10 mL) was added to a solution of $AlCl_3$ (2.6g, 20.26 mmole) in DCM (10mL) at 0 °C followed by addition of a dilute solution of $Br_2$ (0.67 mL, 13.1 mmole in 20 mL DCM) to the reaction mixture. The solution was stirred at 0 °C for 6 hours then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was basified using saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with DCM (30X2 mL). The organic layers were combined and the crude product was obtained by evaporation of the solvent. The crude product was purified by column chromatography using 1% EtOAc in Hexane to yield 5-bromo-2-isopropylbenzaldehyde (800 mg).

*Step III*: To a solution of 4-Benzyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (1.5 g, 4.93 mmol) in THF (20 mL) was added 1.6 M n-butyl lithium in hexanes (3.0 mL, 74.93 mmol) at -78 °C. The reaction was stirred for 30 min. then transferred to a stirred solution of 5-bromo-2-isopropylbenzaldehyde (1.12 g, 4.93 mmol) in THF (15 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 30 mL), and the combined organic layers were washed with water (25 mL) and brine (25 mL), then dried over sodium sulfate, concentrated and purified using neutral alumina column chromatography to give (4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-(5-bromo-2-isopropyl-phenyl)-methanol (1.3 g).

Step *IV:* To an ice cold solution of (4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-(5-bromo-2-isopropyl-phenyl)-methanol (1.3 g, 2.87 mmol) in dichloromethane (25 mL) was added $Et_3SiH$ (4.8 mL, 5.70 mmol) followed by $BF_3.OEt_2$ (0.74 mL, 5.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then quenched by the addition of aq. $NaHCO_3$. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), and the combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over sodium sulfate. Crude product obtained after evaporation of the solvent was purified by silica gel column chromatography to furnish 4-Benzyl-6-(5-bromo-2-isopropyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (1.0 g).

*Step V:* To a stirred solution of 4-Benzyl-6-(5-bromo-2-isopropyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine (1.0g, 2.29 mmol) in THF-toluene (15 mL of 1:2 mixture) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (1.40 mL, 1.40 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min. then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (1.0g, 2.29 mmol) in toluene (10 mL) at -78 °C. After

stirring for 40 min., 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (10 mL) was added and the reaction was stirred for 20 h at room temperature then quenched by the addition of aq. saturated $NaHCO_3$ (10 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL), and the organic layers were combined and dried over sodium sulphate, and concentrated to a residue which was purified by silica gel column chromatography to furnish (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (600 mg).

**Example 68: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step VI:* To a stirred solution of (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-etrahydro-pyran-3,4,5-triol (600mg, 1.09 mmol) in acetonitrile-dichloroethane mixture (1:1 mixture, 10 mL) was added triethylsilane (0.7 mL, 4.4 mmol) and boron trifluoride diethyletharate complex (0.27 mL, 2.18 mmol) at -20 °C. After stirring for 4 h at 0 °C, the reaction was quenched with aq. saturated $NaHCO_3$ solution (8 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure; the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (5 mL), dried over sodium sulphate, concentrated to a residuer which was purified by column chromatography to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (520 mg).

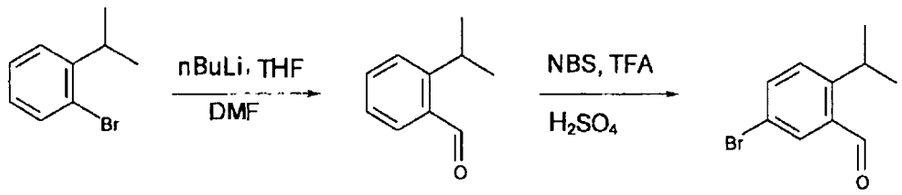
**Example 69: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step VII:* To a solution (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (520 mg, 1.0 mmol) in methanol ( 5 mL) was added 10% palladium on charcoal (150 mg), 0.05 mL conc. HCl and the mixture was stirred under hydrogen balloon pressure for 18 h. The reaction mixture was filtered through a celite bed, and the celite was washed with methanol. The resulting filtrate was concentrated to a residue which was purified by preparative HPLC to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (70 mg).

$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 3.10-3.180 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.20 Hz,

1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H). MS (ES) m/z 430.3 (M+1).

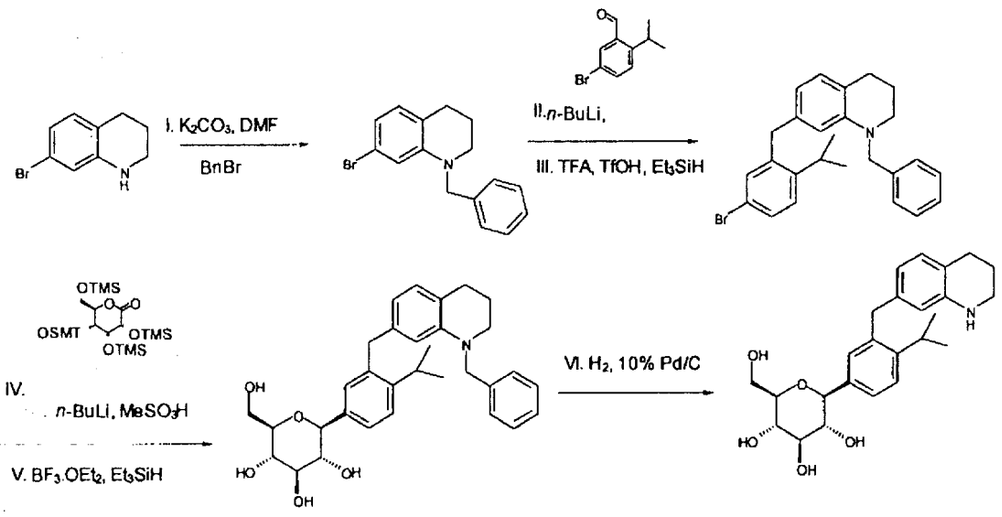
**Examples 70-71:**




*Step I*: To a solution of 2-bromoisopropyl benzene (2.0 g, 10.0 mmole) in dry THF (20 mL), nBuLi (1.6 M in hexanes) (6.9 mL,11.05 mmole) was added at -78 °C and the mixture was stirred at same temperature for one hour. DMF (0.9 g, 12.0 mmole) was added and the mixture was stirred at -78 °C for an additional half an hour, then allowed to stir at 0 °C for 15 min. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous ammonium chloride (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3X30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated to yield 2-isopropyl benzaldehyde (1.4g).

*Step II*: To a solution of trifluoroacetic acid (50ml) and 2-isopropylbenzaldehyde (2.0 g, 13.5 mmol) was added conc. sulphuric acid (98%) (10ml) at room temperature, followed by N-bromosuccinamide (NBS, 3.6 g 20.2 mmol) in portions. After 2 hrs, the mixture was poured into ice water and extracted with dichloromethane (3x30 mL). The organic layers were combined and neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate, washed with brine (30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography to furnish 5-bromo-2-isopropylbenzaldehyde (1.80 g).

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.84-3.91 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.0, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H).




*Step I*: To a stirred solution of 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (7.0 g, 33.0 mmol) in DMF (50 mL) was added potassium carbonate (13.6 g, 99.0 mmol), and benzyl bromide (4.33 mL, 36.3 mmol), and the mixture was heated to 60 $^{O}$C for 12 h, then cooled to room temperature and quenched by the addition of ice-cold water (150 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 50 mL), and the organic layers were combined and washed with water (50 mL) and brine (50 mL), then dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish 1-benzyl-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (7.1 g).

*Step II*: To a solution of 1-benzyl-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (2.50 g, 8.27 mmol) in THF (20 mL) was added 1.6 M n-butyl lithium in hexanes (5.14 mL, 8.27 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 45 min. then transferred to a stirred solution of 5-bromo-2-isopropylbenzaldehyde (1.87 g, 8.27 mmol) in THF (15 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous solution of ammonium chloride, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 30 mL). The organic layers were combined and washed with water (25 mL) and brine (25 mL), then dried over sodium sulfate, concentrated and purified using neutral alumina column chromatography to furnish (1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-(5-bromo-2-isopropyl-phenyl)-methanol (2.64 g).

$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 7H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 452 (M+2).

*Step III*: To a solution of (1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-(5-bromo-2-isopropyl-phenyl)-methanol (2.61 g, 5.79 mmol) in TFA (7.0 mL), $Et_3SiH$ (4.63 mL, 28.95 mmol) was added followed by triflic acid (1.0 mL, 11.5 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction was evaporated to dryness and neutralized by adding saturated aqueous $NaHCO_3$ (15 mL). The resulting mixture was extraction with dichloromethane (3X 30 mL). Crude product obtained after evaporation solvent was purified by using neutral alumina column chromatography to furnish 1-benzyl-7-(5-bromo-2-isopropyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline(1.80g).

$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 1.05(d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.37(s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 7H).

MS (ES) m/z 436 (M+2).

*Step IV*: To a stirred solution of 1-benzyl-7-(5-bromo-2-isopropyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (1.50g, 3.45 mmol) in THF-toluene 1:2 (15 mL) was added 1.6 M solution of n-BuLi in hexanes (2.16 mL, 3.45 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 45 min., and then transferred to a stirred solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (1.60g, 3.45 mmol) in toluene (10 mL) at -78 °C. After stirring for 45 min., 0.6 N methanesulfonic acid in methanol (15 mL) was added and the mixture was stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of aq. saturated $NaHCO_3$ (10 mL) and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL). The organic layers were combined and dried over sodium sulphate, concentrated and purified by silica gel column chromatography to furnish (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (1.27 g).

**Example 70: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

*Step V*: To a stirred solution of (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (1.20 g, 2.19 mmol) in acetonitrile-dichloroethane 1:1 (20 mL) was added triethylsilane (1.39 mL, 8.76 mmol) at room temperature, then the reaction mixture

cooled to -50 to -60 °C and boron trifluoride diethyletharate complex (0.55 mL, 4.38 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at same temperature and allowed to stir at below -30 °C for 2 hours and at -20 °C for 1 hour and then below 0 °C for 1 hour. The reaction was quenched with aq. saturated $NaHCO_3$ solution (20 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 X 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (5 mL), dried over sodium sulphate, and concentrated to furnish (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (1.0 g). Crude product was used for next step without purification.

**Example 71: (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

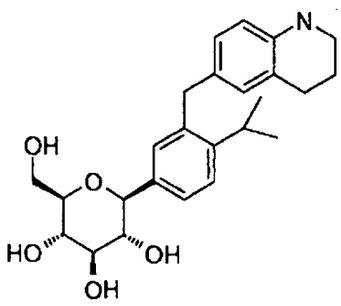
*Step-VI*: To a solution (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (1.0 g, 1.0 mmol) in methanol (20 mL) was added 10% dry palladium on charcoal (200 mg) and conc. HCl (0.2 mL), and the mixture was stirred under hydrogen balloon pressure for 18 h. The reaction mixture was filtered through a celite bed which was washed with methanol and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by preparative HPLC to furnish (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (320 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$):δ 1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.37-3.46 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 HZ, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H).

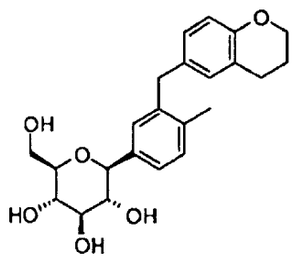
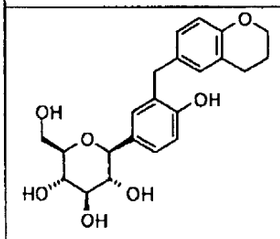
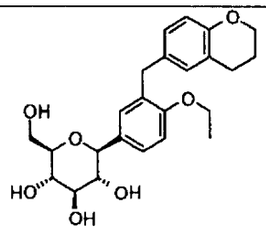
MS (ES) m/z 428.1 (M+1).

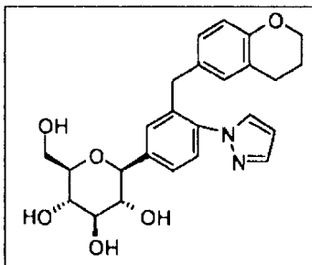
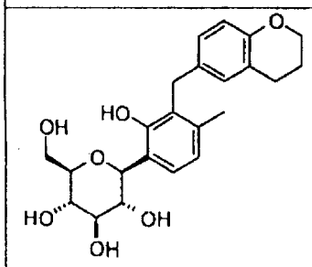
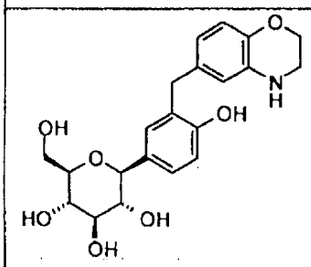
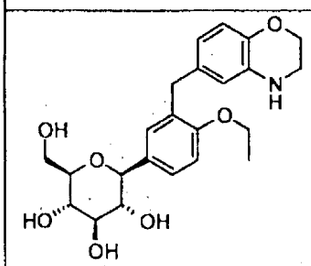
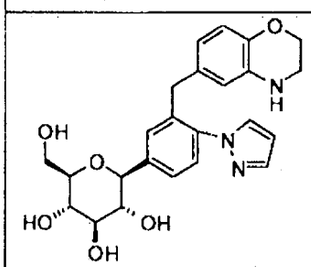
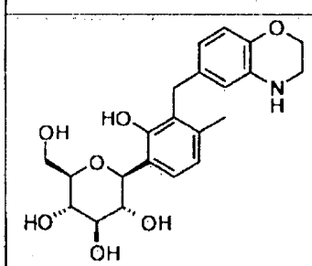
Following example was prepared by using the procedures described for examples 70-71.

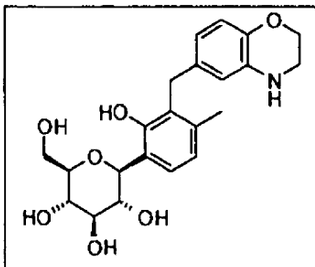
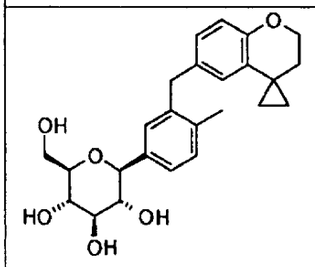
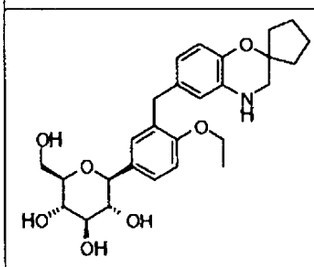
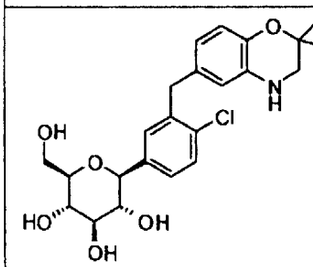
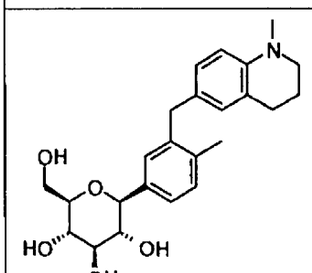
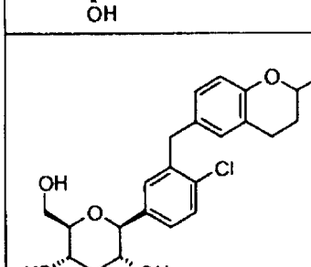
| Example No. | Structure/ IUPAC name | Spectral data |
|---|---|---|

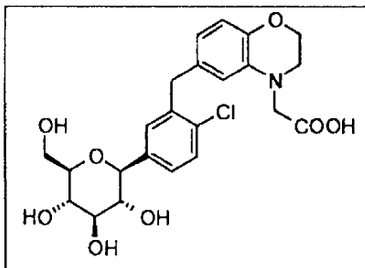
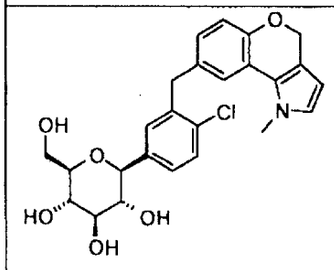
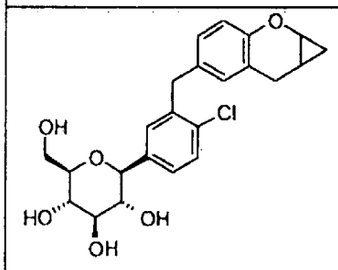
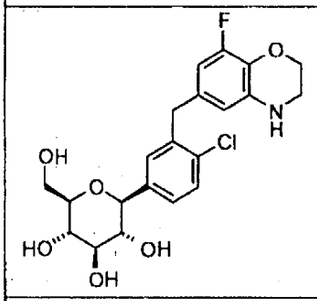
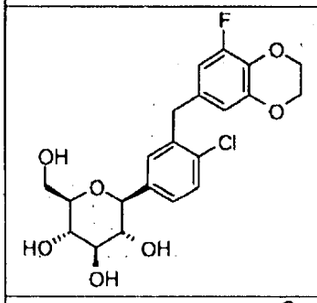
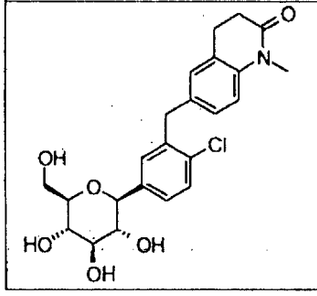
| | | |
|---|---|---|
| 72 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol. | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$):δ 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.16 (t, J = 10.20 Hz, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 4.4 Hz, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.2 HZ, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H).<br>MS (ES) m/z 428.1 (M+1). |

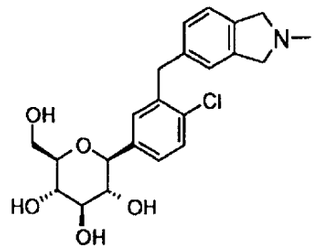
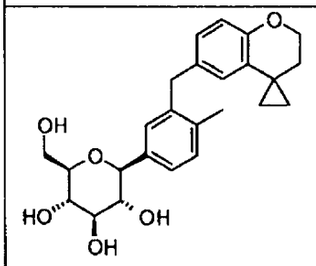
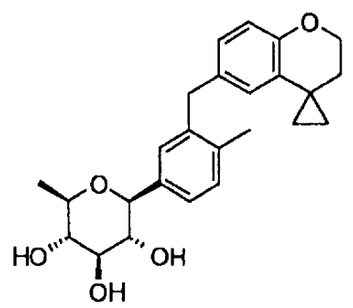
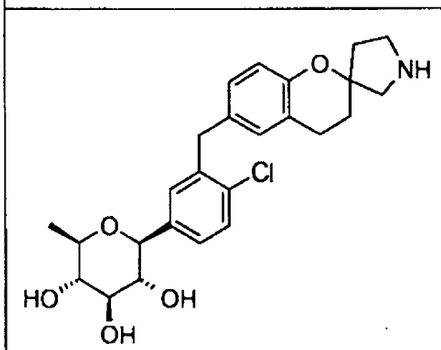
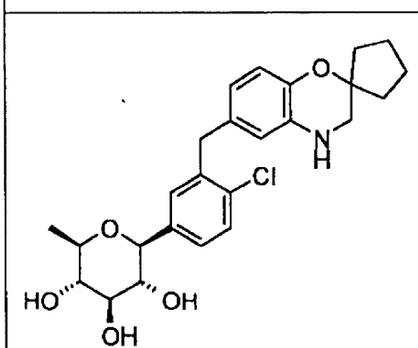
The below list of examples, but not limited to these, can also be synthesized following the general synthesis described herein above:

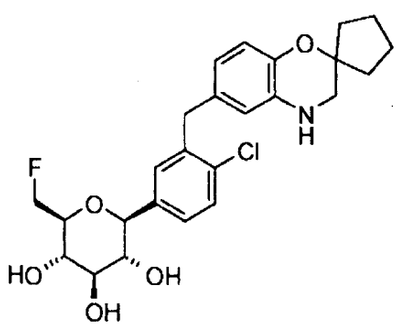
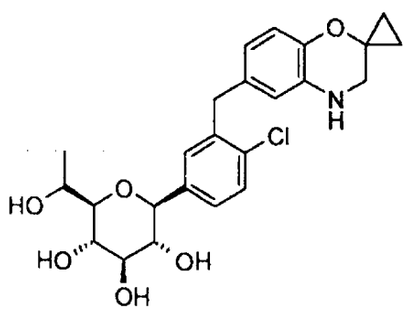
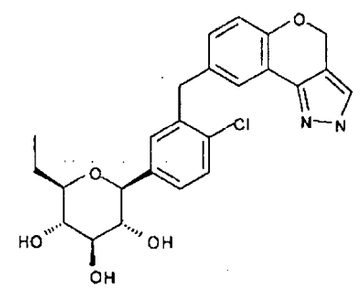
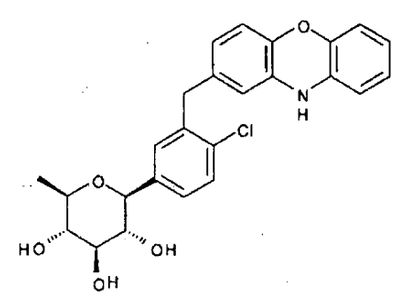
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-methyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-hydroxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-ethoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |

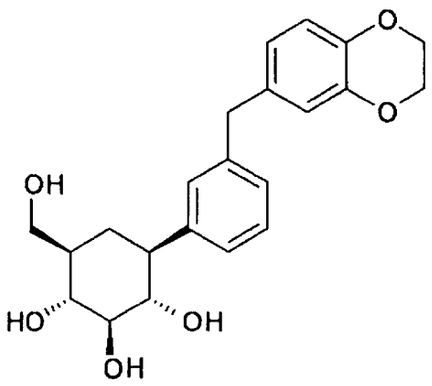
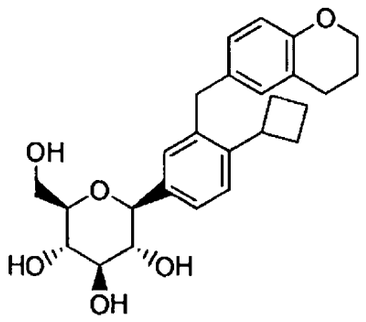
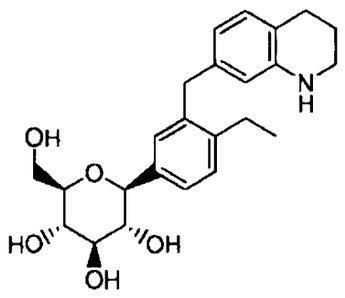
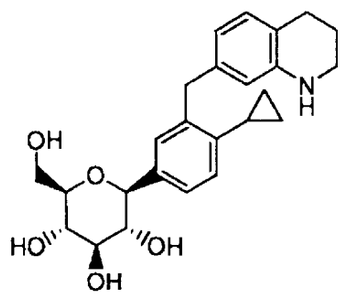
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-pyrazol-1-yl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-hydroxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-ethoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-pyrazol-1-yl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |

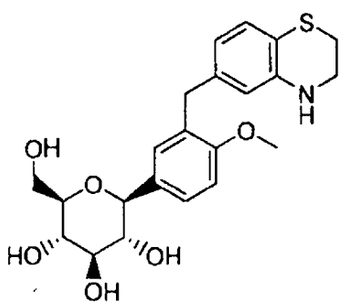
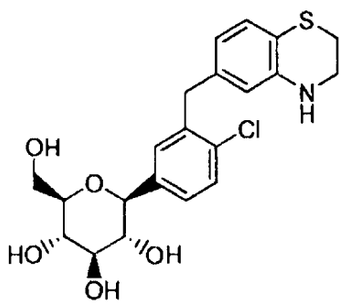
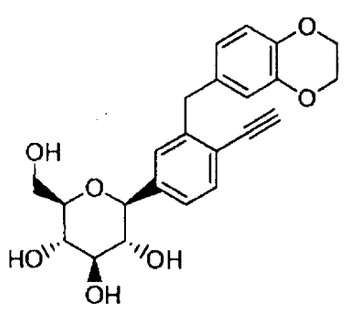
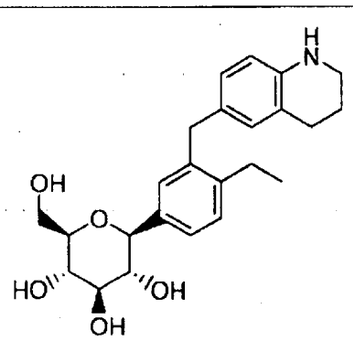
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-[4-methyl-3-(spiro[chromane-4,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethoxy-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-2-carboxylic acid amide |

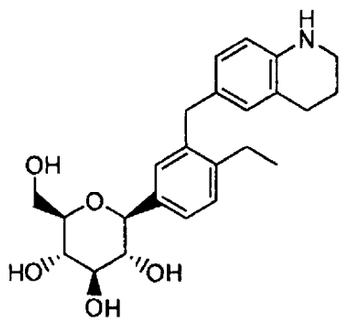
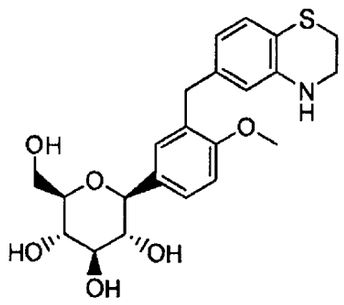
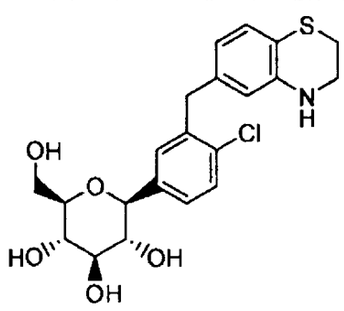
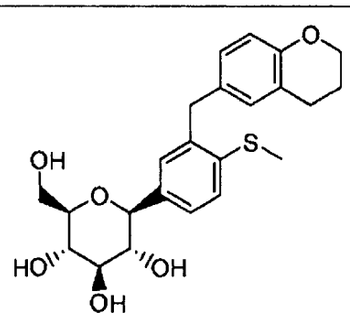
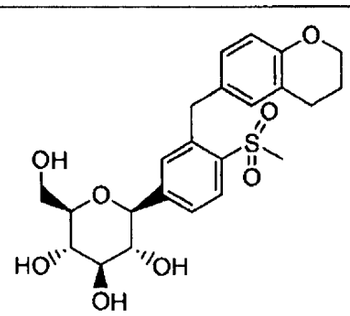
| | |
|---|---|
|  | {6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-acetic acid |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1-methyl-1,4-dihydro-chromeno[4,3-b]pyrrol-8-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,1a,2,7a-tetrahydro-7-oxa-cyclopropa[b]naphthalen-4-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(8-fluoro-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(8-fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one |

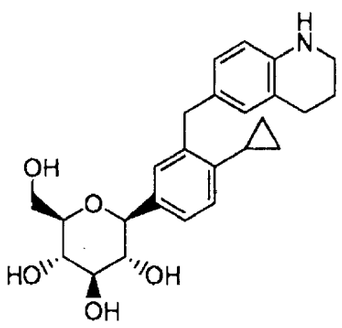
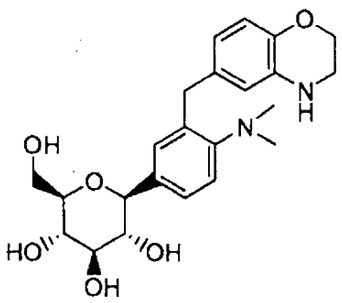
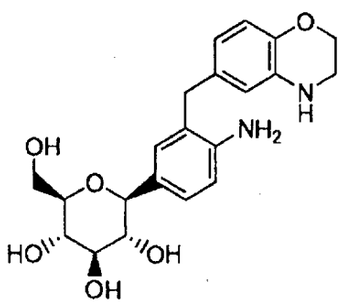
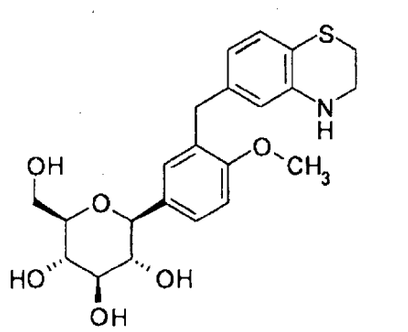
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[cyclopropane-1,4'-isochromane]-7'-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2R,3S,4S,5R,6S)-2-methyl-6-[4-methyl-3-(spiro[chromane-4,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[chromane-2,3'-pyrrolidine]-6-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol |

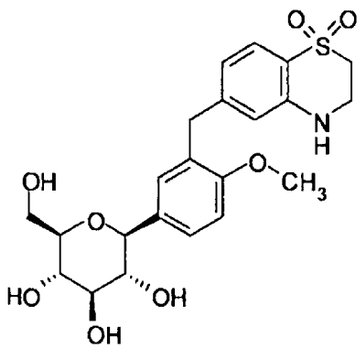
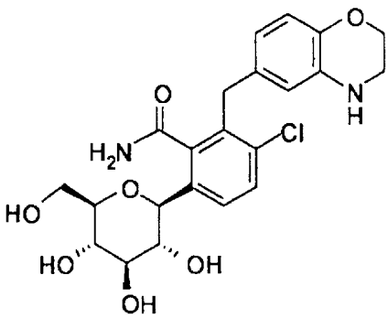
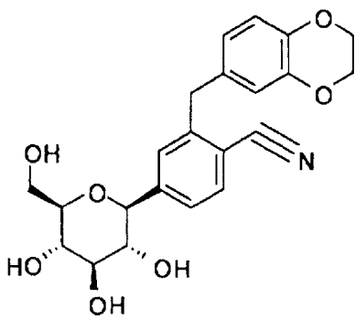
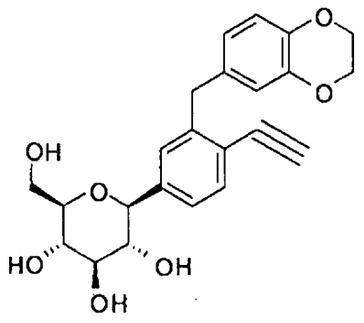
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(fluoromethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(1-hydroxyethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(2,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-8-ylmethyl)phenyl]-6-ethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(10H-phenoxazin-2-ylmethyl)phenyl]-6-methyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol |

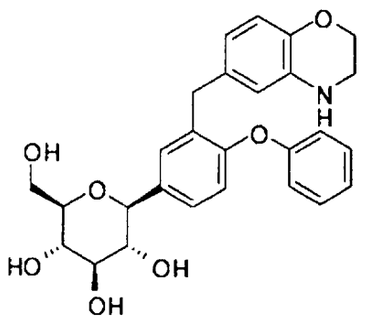
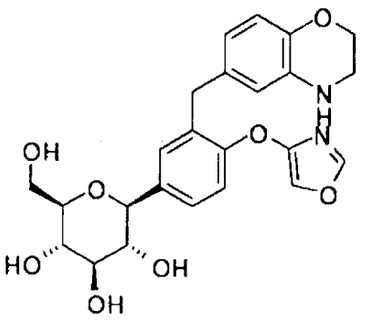
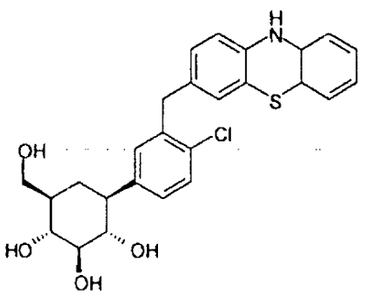
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-cyclobutyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-4-ethynyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-methylsulfanyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(chroman-6-ylmethyl)-4-methylsulfonyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cyclopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-dimethylamino-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-amino-3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)methyl]-4-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | 3-chloro-2-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]benzamide |
|  | 2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]benzonitrile |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl)-4-ethynyl-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-phenoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ylmethyl)-4-oxazol-4-yloxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol |
|  | (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(9a,10-dihydro-5aH-phenothiazin-3-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol |

The inhibitory effect on the sodium-dependent glucose co-transporter SGLT, SGLT1 and SGLT2, of compounds of formula I may be demonstrated using the following test procedures.

The ability of the substances to inhibit the SGLT-2 activity may be demonstrated in a test set-up in which a CHO-K1 cell line (ATCC No. CCL 6 1) or alternatively an HEK293 cell line (ATCC No. CRL-1573) is stably transfected with an expression vector pZeoSV (Invitrogen, EMBL accession number L36849) which contains the cDNA for the coding sequence of the human sodium glucose co-transporter 2 (Genbank Ace. No.NM_003041) (CHO-hSGLT2 or HEK-hSGLT2). These cell lines transport 14 C-

labelled alpha-methyl-glucopyranoside (14 C-AMG, Amersham) into the interior of the cell in sodium-dependent manner.

The SGLT-2 assay is carried out as follows: CHO-hSGLT2 cells are cultivated in Ham ' s F12 Medium (BioWhittaker) with 10% foetal calf serum and 250 µg/mL zeocin (Invitrogen), and HEK293-hSGLT2 cells are cultivated in DMEM medium with 10% foetal calf serum and 250 µg/mL zeocin (Invitrogen). The cells are detached from the culture flasks by washing twice with PBS and subsequently treating with trypsin/EDTA. After the addition of cell culture medium the cells are centrifuged, resuspended in culture medium and counted in a Casy cell counter. Then 40,000 cells per well are seeded into a white, 96-well plate coated with poly-D-lysine and incubated overnight at 37°C, 5% CO2 . The cells are washed twice with 250 µl of assay buffer (Hanks Balanced Salt Solution, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl2 , 1.2 mM MgSO4 and 10 mM HEPES (pH 7.4), 50 µg/mL of gentamycin). 250 µl of assay buffer and 5 µl of test compound are then added to each well and the plate is incubated for a further 15 minutes in the incubator. 5 µl of 10% DMSO are used as the negative control. The reaction is started by adding 5 µl of 14 C- AMG (0.05 µCi) to each well. After 2 hours' incubation at 37°C, 5% CO2 , the cells are washed again with 250 µl of PBS (200C) and then lysed by the addition of 25 µl of 0.1 N NaOH (5 min. at 37°C). 200 µl of MicroScint20 (Packard) are added to each well and incubation is continued for a further 20 min at 37°C. After this incubation the radioactivity of the 14 C-AMG absorbed is measured in a Topcount (Packard) using a 14 C scintillation program.

To determine the selectivity with respect to human SGLT1 an analogous test is set up in which the cDNA for hSGLTI (Genbank Ace. No. NM000343) instead of hSGLT2 cDNA is expressed in CHO-K1 or HEK293 cells.

The compounds according to the invention may for example have EC50 values below 1000 nM, particularly below 100 nM, most preferably below 10 nM. The title compounds of the above Examples were evaluated in the above described assay and the results of which are collated in Table 1.

TABLE 1

| **Example Number** | **SGLT2 $IC_{50}$ nM (n = 1-4)** | **SGLT1 $IC_{50}$ nM (n = 1-4)** |
|---|---|---|
| 1 | 2.7 | 655 |
| 2 | 11.1 | 2500 |

| | | |
|---|---|---|
| 3 | 16 | - |
| 4 | 65 | - |
| 8 | 0.25 | 725 |
| 9 | 7.2 | - |
| 10 | 18 | - |
| 11 | 1.4 | - |
| 14 | 5.5 | 800 |
| 15 | 0.2 | 650 |
| 16 | 0.15 | 750 |
| 17 | 0.8 | 480 |
| 20 | 0.55 | >3700 |
| 21 | 0.2 | 1100 |
| 22 | 0.4 | - |
| 24 | 1.3 | 31000 |
| 25 | 1.5 | 40 |
| 28 | 0.33 | 1000 |
| 29 | 84.5 | 7000 |
| 31 | 1.2 | 404 |
| 33 | 11 | 157 |
| 35 | 9.5 | 1100 |
| 36 | 28 | - |
| 38 | 14.4 | - |

| | | |
|---|---|---|
| 41 | 16.2 | 1620 |
| 42 | 0.35 | 105 |
| 43 | 3.9 | 59 |
| 46 | 14 | >3900 |
| 47 | 16.5 | >3200 |
| 60 | 2.2 | 9 |
| 62 | 0.5 | 22 |
| 65 | 2.7 | 170 |
| 66 | 0.9 | 100 |
| 69 | 1.2 | 37 |
| 71 | 1.5 | 19 |

It can be seen that the compounds of the invention are useful as inhibitors of SGLT and therefore useful in the treatment of diseases and conditions mediated by SGLT such as the metabolic disorders disclosed herein.

**Co-Crystal of the Compounds of the Invention**

Method 1: 1:1 Co-Crystals of Compounds of the Invention with L-Proline

Proline co-crystals were prepared from Examples 8, 60, 62 and 71, by the following method.The procedure given below pertains to the preparation of about 543 mg of the co-crystals for Examples 73-76.

Example 8, 60, 62 or 71 (about 4.28mg) and L-proline (1.15g) were taken in 1:1 molar ratio in 10 ml of ethanol in a 25 ml round bottom flask and refluxed for one hour at 90°C. The ethanol was then removed under vacuum (using rotatory vacuum evaporator) to yield a gummy paste. This gummy paste was stirred in 20 ml of hexane at room temperature for 5 hrs (for Examples 60 and 62), overnight for Example 8 and 2 days for Example 71. The hexane was then decanted to yield a free flowing solid. Characterization data for co-crystals prepared by this method is shown in Examples 73-76.

Powder x-ray diffraction patterns for Examples 73-76 were measured using the following conditions:

Scanning Axis: Gonio
Start Position (°2Th.): 2.5167
End Position (°2Th.): 49.9707
Step Size (°2Th.): 0.0330
Scan Step Time (sec): 10.1600
Scan Type: Continuous
PSD Mode: Scanning
PSD Length (°2Th.): 2.12
Offset (°2Th.): 0.0000
Divergence Slit Type: Automatic
Irradiated Length (mm): 10.00
Specimen Length (mm): 10.00
Measurement Temperature (°C): 25.00
Anode Material: Cu
K-Alpha1 (Å): 1.54060
K-Alpha2 (Å): 1.54443
K-Beta (Å): 1.39225
K-A2/K-A1 Ratio: 0.50000
Generator Settings: 40 mA, 45 kV
Goniometer Radius (mm): 240.00
Dist. Focus-Diverg. Slit (mm): 100.00
Incident Beam Monochromator: No
Spinning: Yes

**Example 73: 1:1 Proline Co-crystal with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 8) was completely amorphous initially but formed a crystalline complex with proline. This was confirmed by powder X-ray diffraction (PXRD) analysis. The stiochiometry of Example 8 and L-proline in the co-crystal prepared by the above method was found to be 1:1 by NMR spectroscopy & HPLC. Characterization data for co-crystals of Example 8 and proline prepared by method 1 is shown in Table 1. Relative intensities of the most prominent

powder x-ray diffraction peaks for co-crystals of Example 8 and proline are shown in Table 1A.

Table 1

| | **Example 8** | **Proline** | **1:1 Co-crystal of Example 8 and proline** |
|---|---|---|---|
| **IR (cm-1)** | 3337, 2875, 1613, 1594, 1513, 1478, 1352, 1315, 1289, 1211, 1083, 1039, 886, 819 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405,1377, 1294,1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3585, 3208, 2914, 1622,1591, 1513, 1480, 1457,1406, 1369, 1317, 1291, 1214, 1127, 1075, 1034,959, 922, 883, 836, 793 |
| **MP (°C)** | 74-126 | 205 decomposes | 85-87 |
| **PXRD (2 θ)** | amorphous | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 5.7, 12.9, 16.6, 17.0, 19.3, 20.6, 22.3, 23.2, 25.2, 25.7, 26.5, 27.6 |
| **DSC (°C)** | Broad peak observed from 74-126 | Sharp peak observed at 205 | Three peaks were observed at 63.78, 104.34 and 155.53 |

Table 1A

| Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) | Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) |
|---|---|---|---|
| 5.7 | 28.37 | 22.3 | 13.34 |
| 12.9 | 12.28 | 23.2 | 55.29 |
| 16.6 | 16.69 | 25.2 | 25.48 |
| 17.0 | 33.15 | 25.7 | 12.95 |
| 19.3 | 100.00 | 26.5 | 20.58 |
| 20.6 | 13.03 | 27.6 | 16.72 |

**Example 74: 1:1 Proline Co-crystal with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 60) was completely

amorphous initially but formed a crystalline complex with proline. This was confirmed by powder X-ray diffraction (PXRD) analysis. The stiochiometry of Example 60 and L-proline in the co-crystal prepared by method 1 was found to be 1:1 by NMR spectroscopy & HPLC. Characterization data for co-crystals of Example 60 and proline prepared by the above method is shown in Table 2. Relative intensities of the most prominent powder x-ray diffraction peaks for co-crystals of Example 60 and proline are shown in Table 2A.

Table 2

| | **Example 60** | **Proline** | **1:1 Co-crystal of Example 60 and proline** |
|---|---|---|---|
| **IR (cm-1)** | 3349, 2930, 2875, 1589, 1506, 1458, 1429, 1360, 1284, 1258, 1203, 1124, 1086, 1068, 1020, 917, 886 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3334, 2918, 2880, 1613, 1589, 1505, 1455, 1427, 1402, 1374, 1310, 1279, 1262, 1199, 1165, 1124, 1083, 1068, 1041, 1019, 954 |
| **MP (°C)** | 75-118 | 205 decomposes | 148-158 |
| **PXRD (2 θ)** | amorphous | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 4.07, 15.41, 15.80, 16.16, 16.68, 17.04, 17.59, 18.16, 18.67, 19.53, 19.91, 20.36, 21.47, 21.88, 22.23, 23.84, 26.98, 32.32 |
| **DSC (°C)** | Broad peak observed from 75-118 | Sharp peak observed at 205 | Sharp peak observed at 150.58 |

Table 2A

| Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) | Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) |
|---|---|---|---|
| 4.07 | 25.22 | 19.53 | 32.80 |
| 15.41 | 19.85 | 19.91 | 76.22 |
| 15.80 | 44.90 | 20.36 | 52.35 |
| 16.16 | 87.61 | 21.47 | 34.08 |
| 16.68 | 100.00 | 21.88 | 48.13 |
| 17.04 | 36.50 | 22.23 | 27.34 |
| 17.59 | 81.41 | 23.84 | 25.74 |
| 18.16 | 51.31 | 26.98 | 19.61 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 18.67 | 36.27 | 32.32 | 15.11 |

**Example 75: 1:1 Proline Co-crystal with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 62) was completely amorphous initially but formed a crystalline complex with proline. This was confirmed by powder X-ray diffraction (PXRD) analysis. The stiochiometry of Example 62 and L-proline in the co-crystal prepared by method 1 was found to be 1:1 by NMR spectroscopy & HPLC. Characterization data for co-crystals of Example 62 and proline prepared by method 1 is shown in Table 3. Relative intensities of the most prominent powder x-ray diffraction peaks for co-crystals of Example 62 and proline are shown in Table 3A.

Table 3

| | **Example 62** | **Proline** | **1:1 Co-crystal of Example 62 and proline** |
|---|---|---|---|
| **IR (cm-1)** | 3340, 2966, 2931, 2874, 1589, 1506, 1456, 1429, 1358, 1285, 1258, 1202, 1124, 1085, 1068, 955, 917, 885, 833 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3316, 3198, 2965, 2913, 2873, 2679, 1605, 1505, 1455, 1427, 1409, 1358, 1311, 1286, 1257, 1201, 1127, 1085, 1069, 1018, 1004, 918, 884 |
| **MP (°C)** | 76-123 | 205 decomposes | 146-151 |
| **PXRD (2 θ)** | amorphous | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 3.70, 9.68, 11.07, 14.26, 14.80, 15.40, 16.12, 16.59, 17.31, 17.98, 18.36, 18.88, 20.42, 21.18, 22.50, 23.78, 24.56, 25.79,27.46, 31.97, 32.46 |
| **DSC (°C)** | Broad peak observed from 75-118 | Sharp peak observed at 205 | Two peaks were observed at 152.15 and 163.81 |

Table 3A

| Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) | Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3.70 | 15.78 | 18.36 | 25.18 |
| 9.68 | 10.68 | 18.88 | 36.33 |
| 11.07 | 21.21 | 20.42 | 69.29 |
| 14.26 | 14.81 | 21.18 | 27.94 |
| 14.80 | 22.97 | 22.50 | 12.25 |
| 15.40 | 4.98 | 23.78 | 33.08 |
| 16.12 | 8.45 | 24.56 | 6.92 |
| 16.59 | 18.78 | 25.79 | 21.69 |
| 17.31 | 100.0 | 27.46 | 8.90 |
| 17.60 | 20.35 | 31.97 | 7.65 |
| 17.98 | 47.20 | 32.46 | 5.98 |

**Example 76: 1:1 Proline Co-crystal with (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 71) was completely amorphous initially but formed a crystalline complex with proline. This was confirmed by powder X-ray diffraction (PXRD) analysis. The stiochiometry of Example 71 and L-proline in the co-crystal prepared by method 1 was found to be 1:1 by NMR spectroscopy & HPLC. Characterization data for co-crystals of Example 71 and proline prepared by method 1 is shown in Table 4.

Table 4

| | **Example 71** | **Proline** | **1:1 Co-crystal of Example 71 and proline** |
|---|---|---|---|
| **IR (cm-1)** | 3318, 2959, 2928, 1659, 1614, 1578, 1498, 1464, 1446, 1361, 1313, 1180, 1084, 1010, 886, 832, 786 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3311, 2959, 2926, 1613, 1579, 1499, 1406, 1361, 1314, 1170, 1084, 1045, 1010, 833, 785 |
| **PXRD (2 θ)** | Amorphous | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56 37.65, 37.65 | 5.7, 8.8, 16.4, 19.1, 2.3, 23.6, 24.5 |
| **MP (°C)** | 76-120 | 205 decomposes | 145-148 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DSC (°C) | Broad peak observed at 76-120 | Sharp peak observed at 205 | Two peaks observed at 156.29 and 158.38 |

**Example 77: 1:1 Proline Co-crystal with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

Method 2: 1:1 Co-Crystals of Example 62 with L-Proline

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 62, 1500mg,3.6mmol), L-proline (415mg, 3.6mmol) and ethanol (23 mL) were added to a 50 mL 3-neck round bottom flask equipped with nitrogen purging, magnetic stirring bar, thermometer pocket & calcium chloride guard tube and the mixture was stirred at 25-30°C for 30 min., then heat to reflux. A clear solution was observed which was refluxed for 30 min., then slowly cool to 25-30°C causing percipitation. Di-isopropyl ether (DIPE, 23 mL) was added while maintaining the mixture at 25-30°C and stirring continuously for additional one to two hours at the same temperature. The precipitate was collected by filtration using vacuum (Nitrogen atmosphere), and the filter cake was washed with ethanol-DIPE mixture (1:1 v/v, 10ml) followed by DIPE (23 mL). The product was vacuum dried at 65-70°C for 5-6 hrs.

A melting point 136°C (ΔH 53 J/g) was observed by differential scanning calorimetry (DSC) and is shown in Fig. 1. A powder X-ray diffraction (PXRD) spectrum is shown in Fig. 2.

**Example 78: 2:1 Proline Co-crystal with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol**

Method 3: 1:2 Co-Crystals of Example 62 with L-Proline

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (Example 62, 1 kg) was added to 15 L of ethanol with agitation while maintaining the mixture at 20-25 °C. The mixture was stirred for 10 min at 20-25 °C, then L-proline (537 gm) was added while maintaining the mixture at 20-25 °C. The mixture was stirred at this temperature for 30 min., then heated to reflux and refluxed for 30 min. The mixture was slowly cooled to 25-30°C then stired for 1 hr. DIPE (15 L) was added while maintaining the temperature at 25-30 °C and the mixture was stirred at this temperature for 1 hr. The precipitated product was collected by filtration and the product was

washed with DIPE (5 L). The product was air dried at 65-70 °C to yield 1.22 kg (79%) of a 1:2 co-crystal of Example 62 : L-proline. A melting point 176°C (ΔH 85 J/g) was observed by differential scanning calorimetry (DSC) and is shown in Fig. 3. A powder X-ray diffraction (PXRD) spectrum is shown in Fig. 4. Relative intensities of the most prominent powder x-ray diffraction peaks for the 1:2 co-crystals of Example 62 and proline are shown in Table 5.

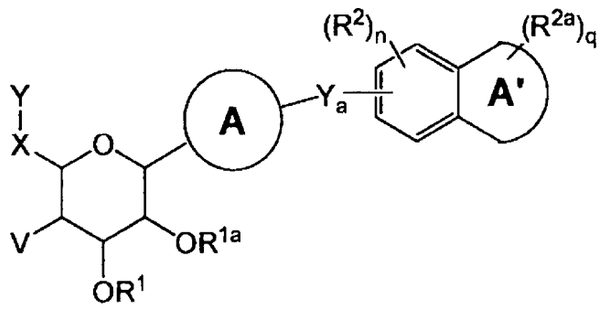
Table 5

| Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) | Angle (2-Theta) | Relative Intensity (%) |
|---|---|---|---|
| 6.1 | 28.1 | 17.8 | 100.0 |
| 9.1 | 53.9 | 18.9 | 39.0 |
| 12.8 | 22.7 | 20.9 | 39.5 |
| 15.2 | 34.4 | 28.4 | 20.4 |
| 16.5 | 28.3 | - | - |

It will be understood that the invention has been described by way of example only and modifications may be made whilst remaining within the scope and spirit of the invention.

We Claim:

1. A compound represented by Formula (I):



(I)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5-, 6- or 7-membered heterocycle, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $(C_1-C_6)$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein when any portion of $R^2$ is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl, for each occurrence, it may be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein when any portion of $R^{2a}$ is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl, for each occurrence, it may be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, -$S(O)_pR^3$, -C(O)$OR^3$, -C(O)$R^3$, -C(O)$NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

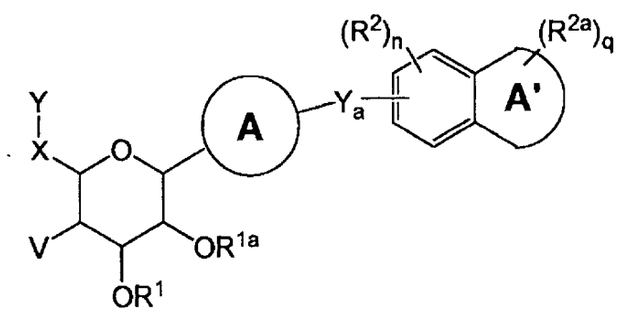
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 represented by Formula (I):



(I)

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, a 5-membered heteroaryl and a 6-membered heteroaryl;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a ($C_1$-$C_6$)alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with

one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, -C(O)$C_{6-10}$aryl and -C(O)$C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of claim 1 or Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is OH.

4. The compound of any one of the preceding claims , or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^1$ is H.

5. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^{1a}$ is H.

6. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein t is 1.

7. The compound of claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X is $CH_2$.

8. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is H or OH.

9. The compound of claim 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is OH.

10. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, $C_{1-3}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{1-3}$alkoxy, halo$C_{1-3}$alkoxy and 5-membered heteroaryl.

11. The compound of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy and N-pyrazolyl.

12. The compound of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, ethyl, isopropyl, and cyclopropyl..

13. The compound of claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is substituted with one or more chloro substituents.

14. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is naphthyl which is optionally substituted as in anyone of the preceding claims.

15. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is phenyl which is optionally substituted as in anyone of the preceding claims.

16. The compound of claim 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring.

17. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A has one substituent.

18. The compound of claim 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A is phenyl, $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring.

19. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene.

20. The compound of claim 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $Y_a$ is $CH_2$.

21. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy.

22. The compound of claim 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^2$ is halo and n is 1.

23. The compound of any one of claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 0.

24. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A' contains at least one O or N heteroatom.

25. The compound of claim 24, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A' is selected from the group consisting of a morpholine ring, a piperidine

ring, a pyrrolidine ring, a tetrahydropyran ring, a tetrahydrofuran ring and a 1,4-dioxane ring.

26. The compound of claim 24, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A' is selected from the group consisting of a morpholine ring, a piperidine ring, and a 1,4-dioxane ring.

27. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$ and $CH_2C(O)OR^3$; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy.

28. The compound of claim 27, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

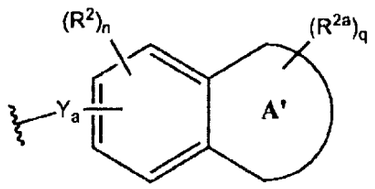
two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy.

29. The compound of claim 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of unsubstituted hydroxy and unsubstituted $C_{1-2}$alkyl.

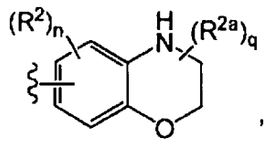
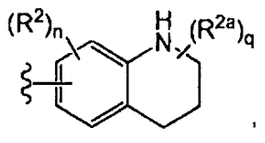
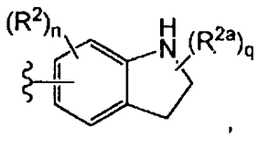
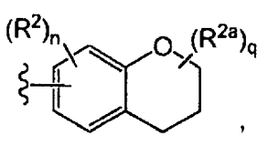
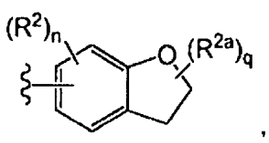
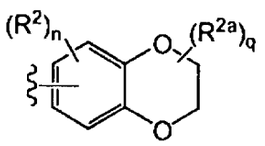
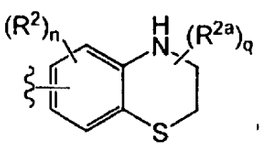
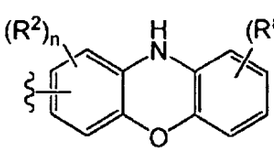
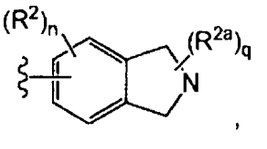
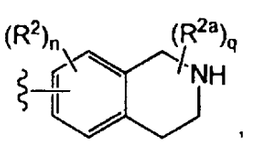
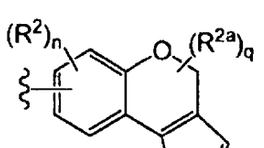
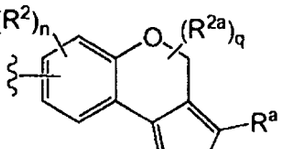
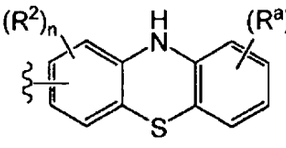
30. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein q is 0 or 1.

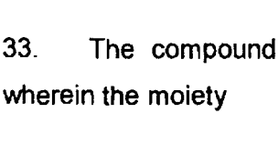
31. The compound of claim 30, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein q is 0.

32. The compound of any one of the previous claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the moiety



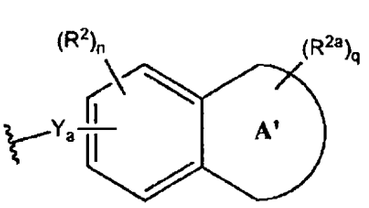

is selected from the group consisting of:

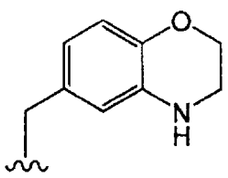



wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$.

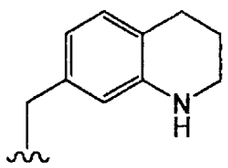
33. The compound of claim 32, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the moiety



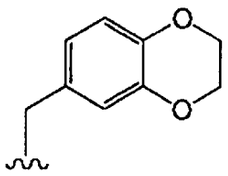
is selected from any one of structures (ii), (vii) and (xv) below:


(ii)

,


(vii)

, and


(xv)

34. A compound of claim 1, selected from compounds 1 to 72 below, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
2. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
3. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2Hbenzo[1,4]oxazin-7ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyltetrahydropyran3,4,5-triol
4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[4-(4-methoxy-benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyltetrahydro-pyran-3,4,5-triol
6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
9. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
10. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-cyclopropylmethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
12. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid ethyl ester

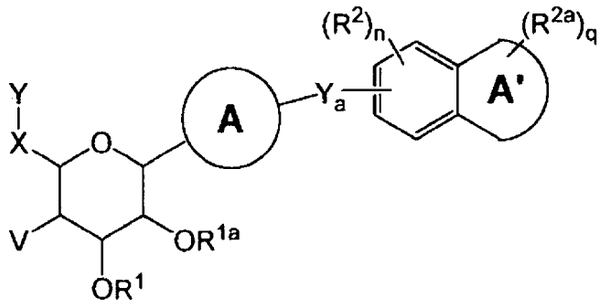
13. 1-{6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-ethanone
14. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-Chloro-3-[1-(4-methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl]-phenyl}-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
15. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
16. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
17. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
18. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-4-chloro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
19. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
20. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
21. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-3-chroman-6-ylmethyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
22. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
23. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-fluoro-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
26. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
27. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-methoxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
28. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
29. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4,4-spiro-cyclopropyl-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
30. 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-2-ethoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

31. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-methoxy-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
32. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-methoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
33. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
34. 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chromen-4-one
35. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman-4-one
36. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-hydroxy-chroman-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
37. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
38. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclopentane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
39. 6-[ [2-Chloro-5-[ (2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl] phenyl]methyl]spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4-one
40. 6-(2-Methoxy-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)spiro[chroman-2,1'-cyclobutane
41. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-methoxy-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
42. 7-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
43. 7-[2-Methoxy-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
44. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(spiro[chromane-2,1'-cyclobutane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
45. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-[(2,2-dimethyl-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
46. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
47. 6-(2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one

48. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-benzylspiro[3H-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-yl)methyl]-4-chloro-phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
49. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(spiro[3,4-dihydro-1,4-benzoxazine-2,1'-cyclopropane]-6-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol
50. Acetic acid (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-chloro-3-(2-cyano-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester
51. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carbonitrile
52. 6-[2-chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid methyl ester
53. 6-[2-Chloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxylic acid
54. 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman
55. 6-[2-cyclopropyl-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-chroman
56. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-Chroman-6-ylmethyl-4-cyclopropyl-phenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
57. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
58. [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-bromo-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)phenyl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
59. Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester
60. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
61. Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester
62. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
63. 4-Benzyl-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

64. 4-Benzyl-6-[2-cyclopropyl-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine
65. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
66. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
67. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4'-methyl-biphenyl-4-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
68. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
69. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
70. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-4-isopropyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
71. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol
72. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-Hydroxymethyl-6-[4-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylmethyl)-phenyl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.

35. The compound of claim 1, represented by Formula (I-ia):




(I-ia)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano,

nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is hydrogen, halo or $-OR^{1b}$;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

p is 0, 1 or 2;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)C_{6-10}$aryl and $-C(O)C_{1-6}$alkyl;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, -

$NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H, halo, $C_{1-4}$ alkyl, $OR^{1c}$ or $NR^4R^5$;

t is 1, 2, or 3;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $OR^{1e}$, and $NR^4R^5$;

or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group,

or when $R^6$ and $R^7$ are on the same carbon they can be taken together to form a $C_{3-7}$cycloalkyl or a 3- to 7-membered heterocycle;

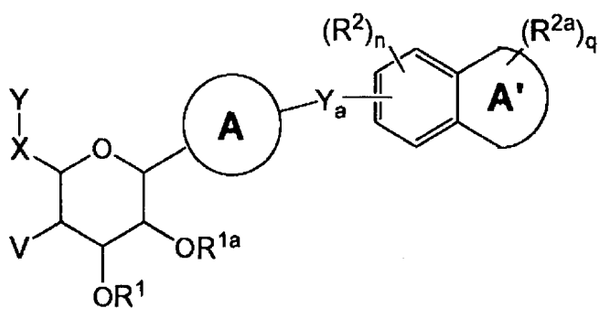
$R^{1e}$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{6-10}$aryl-$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)C_{6-10}$aryl and $-C(O)C_{1-6}$alkyl;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 1 represented by Formula (I-iia):




(I-iia)

wherein:

Ring A is an $C_{6-10}$aryl which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, halo$C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy;

Ring A' is a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one O or N heteroatom, provided that Ring A' is not 1,3-dioxole;

$Y_a$ is a bond or a $C_{1-3}$alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, halo$C_{1-4}$alkyl;

V is OH;

n is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)OR^3$, -$C(O)R^3$, -$C(O)NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, -$C(O)OR^3$, -$C(O)R^3$, -$C(O)NR^4R^5$,-$NR^4R^5$, -$CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, -$S(O)_pR^3$, -$S(O)_2NR^4R^5$, -$OS(O)_2R^3$, -$CH_2C(O)OR^3$, -$CH_2C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)NR^4R^5$, -$NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on adjacent atoms taken together with the atoms to which they are attached may form a fused $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_6$aryl, 3- to 7-membered heterocyclyl, or 5-membered heteroaryl, wherein the fused cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro 3- to 7-membered heterocyclyl or a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; and

$R^3$, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, and $C_{2-10}$heterocyclyl;

p is 0, 1 or 2;

X is $[C(R^6)(R^7)]_t$;

Y is H or OH;

t is 1;

$R^6$ and $R^7$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen and $C_{1-3}$ alkyl;

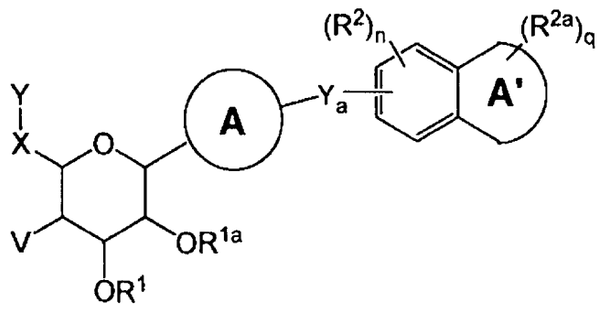
or when t is 1, $R^6$ and $R^7$ together may form an oxo group;

$R^4$ and $R^5$, for each occurrence, are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl, $C_{3-7}$ cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{2-10}$heterocyclyl, and $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl; or

$R^4$ and $R^5$ taken together along with the nitrogen to which they are bound may form a monocyclic or a bicyclic heteroaryl or heterocyclyl which may be optionally substituted with one or more halo or $C_{1-4}$alkyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. The compound of claim 1 represented by Formula (I-iiia):



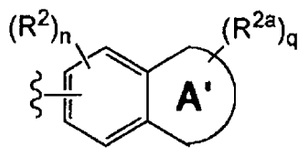

(I-iiia)

wherein:

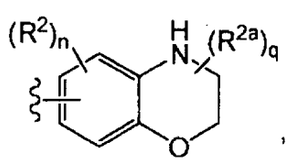
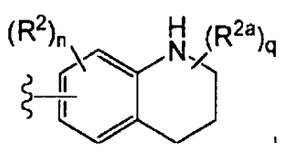
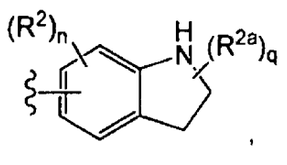
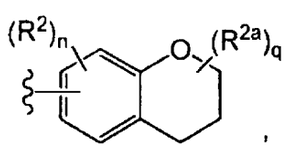
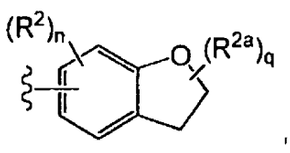
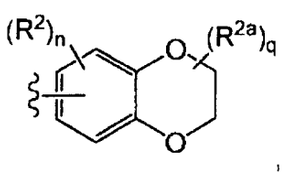
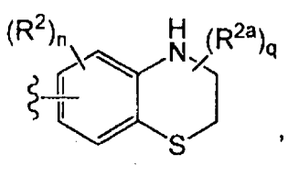
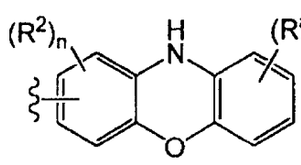
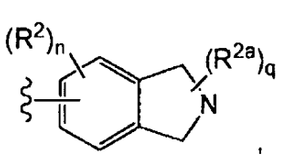
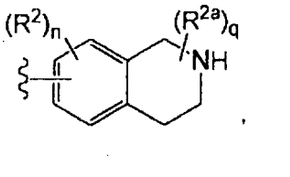
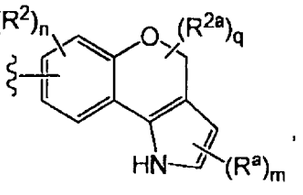
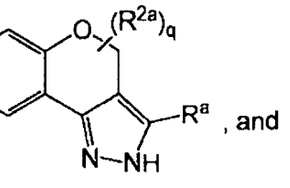
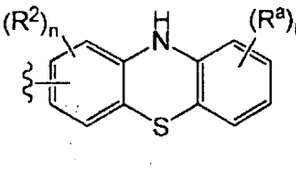
Ring A is a phenyl ring which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, cyano, methyl, ethyl, isopropyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, amino,

dimethylamino, methylsulfanyl, methylsulfonyl, carbamoyl, cyclopropyl, cyclobutyl, phenyl, toulyl, phenoxy, oxazolyloxy, and N-pyrazolyl;

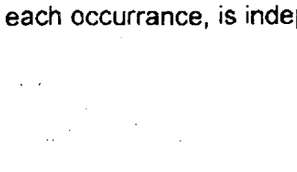
the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, and


wherein the hydrogen on each nitrogen may be optionally replaced with $R^{2a}$; $R^a$, for each occurrance, is independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, -

$S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ and $C_{1-6}$alkoxy; and m is 0 or an integer from 1-4;

$Y_a$ is $CH_2$;

V is OH;

n is 0 or 1;

q is 0 or 1;

$R^1$ and $R^{1a}$ are each hydrogen;

$R^2$ is halo; wherein $R^2$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

$R^{2a}$, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of oxo, halo, hydroxy, cyano, nitro, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{6-10}$aryl, $C_{6-10}$aryl$C_{1-4}$alkyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$,$-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{3-7}$ cycloalkoxy, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, $C_{6-10}$aryloxy, $C_{2-10}$heterocyclyl, $C_{2-10}$heterocyclyl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl$C_{1-4}$alkyl, $C_{1-10}$heteroaryl, $C_{1-10}$heteroaryloxy and $C_{1-10}$heterocycloxy; wherein $R^{2a}$ may, for each occurrence, be optionally substituted with one or more substituents which are independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy; or

two $R^{2a}$ on the same carbon atom taken together may form a spiro $C_{3-7}$cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituent independently selected from halo, hydroxy, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{1-4}$alkoxy;

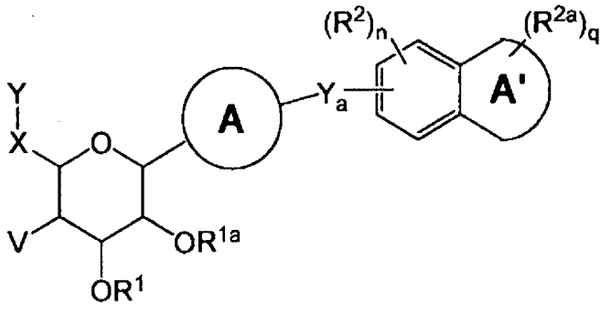
p is 0, 1 or 2;

X is $CH_2$;

Y is OH; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The compound of claim 1 or claim 2 represented by Formula (V):

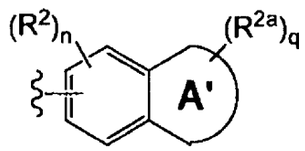


(V)

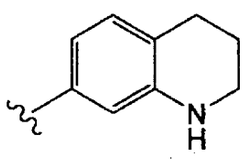
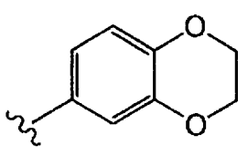
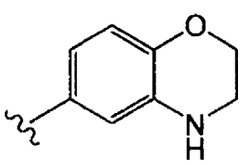
wherein:

ring A is phenyl which is substituted with one substituent selected from halo, $C_{1-4}$alkyl, and $C_{3-7}$cycloalkyl; wherein $Y_a$ is situated *meta* to the tetrahydropyran ring and the one substituent is situated *para* to the tetrahydropyran ring;

the structure represented by the following formula:



is selected from the group consisting of:



, and


Ya is $CH_2$;

n is 0;

q is 0;

V is $-OR^{1b}$;

X is $CH_2$;

Y is $OR^{1c}$;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ and $R^{1c}$ are hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

39. The compound of any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

40. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient.

41. A method of treating diabetes comprising administering a compound according to any one of claims 1 to 38 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof.

42. A method of treating a disease or condition mediated by the sodium D-glucose co-transporter in a mammal, comprising administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 38 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. The method according to claim 42, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index or leptin related diseases.

44. The method according to claim 43, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the metabolic syndrome is dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability.

45. A compound of any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter.

46. Use of an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter, wherein the agent is administered in combination with a compound according to any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

47. Use of a compound according to any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter, wherein the compound is administered in combination with an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin.

48. The use of a compound according to any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid, and aspirin in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition in a subject mediated by the sodium D-glucose co-transporter.

49. The compound as claimed in any one of claims 45 to 48, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index or leptin related diseases.

50. The compound as claimed in claim 49, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes or Type I diabetes,.

51. The compound as claimed in claim 49 or 50, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the metabolic syndrome is dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability.

52. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a therapeutically effective amount of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid; or aspirin.

53. A product comprising a compound of any one of claims 1 to 38, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an agent selected from the group consisting of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine;

fibrates; nicotinic acid, and aspirin for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

54. A crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.

55. The crystal according to Claim 54, wherein the molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol is about 1:1.

56. The crystalline form according to Claim 55, wherein the crystalline form has a differential scanning calorimetry endotherm at about 64 °C, about 104 °C and/or about 157 °C.

57. The crystalline form according to anyone of Claims 54 to 56, which has a powder diffraction peak at about 19.3 degrees 2θ.

58. The crystalline form according to anyone of Claims 54 to 57, which has a powder diffraction peak at about 23.2 degrees 2θ.

59. The crystalline form according to anyone of Claims 54 to 58, which has a powder diffraction peak at about 17.0 degrees 2θ.

60. The crystalline form according to anyone of Claims 54 to 59, which has a powder diffraction peak at about 5.7 degrees 2θ.

61. A crystalline form of L-proline co-crystal of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.

62. The crystal according to Claim 61, wherein the molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cyclopropyl-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol is about 1:1.

63. The crystalline form according to Claim 61 or 62, wherein the crystalline form has a differential scanning calorimetry endotherm at about 151 °C.

64. The crystalline form according to anyone of Claims 61 or 63, which has a powder diffraction peak at about 16.7 degrees 2θ.

65. The crystalline form according to anyone of Claims 61 to 64, which has a powder diffraction peak at about 19.9 degrees 2θ.

66. The crystalline form according to anyone of Claims 61 to 65, which has a powder diffraction peak at about 17.6 degrees 2θ.

67. The crystalline form according to anyone of Claims 61 to 66, which has a powder diffraction peak at about 21.9 degrees 2θ.

68. A crystalline form of L-proline co-crystal of(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.

69. The crystal according to Claim 68, wherein the molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol is about 1:1.

70. The crystalline form according to Claim 68 or 69, wherein the crystalline form has a differential scanning calorimetry endotherm at about 136 °C.

71. The crystalline form according to anyone of Claims 68 to 70, which has a powder diffraction peak at about 17.3 degrees 2θ.

72. The crystalline form according to anyone of Claims 68 to 71, which has a powder diffraction peak at about 20.4 degrees 2θ.

73. The crystalline form according to anyone of Claims 68 to 72, which has a powder diffraction peak at about 18.0 degrees 2θ.

74. The crystalline form according to anyone of Claims 68 to 73, which has a powder diffraction peak at about 18.9 degrees 2θ.

75. The crystalline form according to anyone of Claims 68 to 74, which has a powder diffraction peak at about 23.8 degrees 2θ.

76. The crystal according to Claim 68, wherein the molar ratio of L-proline to (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-4-ethyl-phenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol is about 2:1.

77. The crystal according to Claim 76, wherein the crystalline form has a differential scanning calorimetry endotherm at about 176 °C.

78. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 77, which has a powder diffraction peak at about 17.8 degrees 2θ.

79. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 78, which has a powder diffraction peak at about 9.1 degrees 2θ.

80. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 79, which has a powder diffraction peak at about 20.9 degrees 2θ.

81. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 80, which has a powder diffraction peak at about 18.9 degrees 2θ.

82. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 81, which has a powder diffraction peak at about 15.2 degrees 2θ.

83. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 82, which has a powder diffraction peak at about 16.5 degrees 2θ.

84. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 83, which has a powder diffraction peak at about 6.1 degrees 2θ.

85. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 84, which has a powder diffraction peak at about 12.8 degrees 2θ.

86. The crystalline form according to anyone of Claims 76 to 85, which has a powder diffraction peak at about 28.4 degrees 2θ.

87. The crystalline form according to Claim 76 or 77 having a powder X-ray diffraction pattern which is substantially the same as the powder X-ray diffraction pattern shown in Fig. 4.

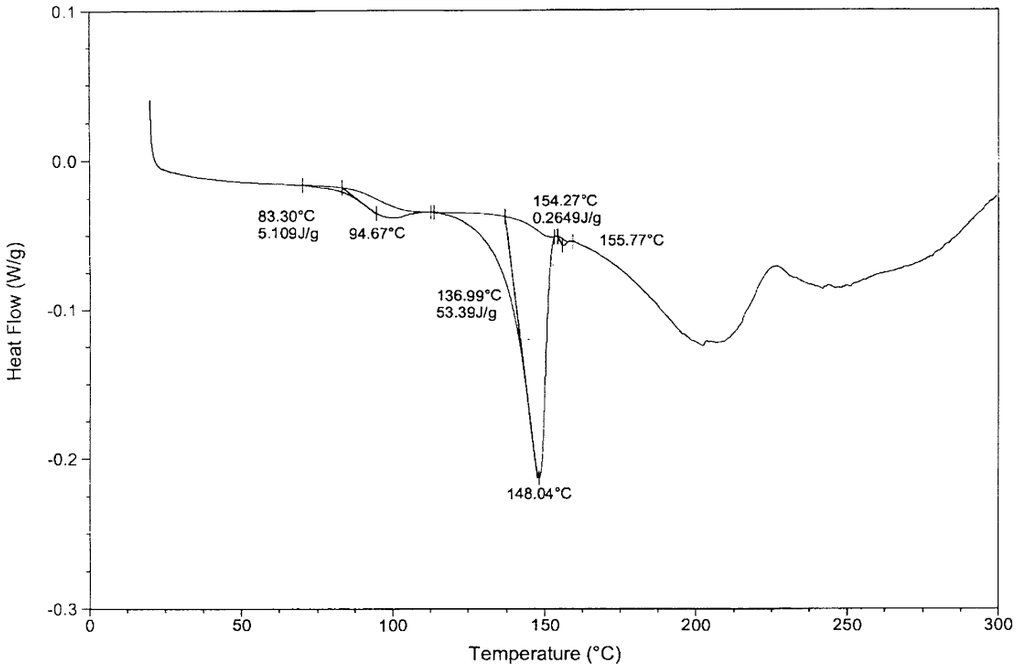

0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
Heat Flow (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Temperature (°C)
83.30°C
5.109J/g
94.67°C
136.99°C
53.39J/g
154.27°C
0.2649J/g
155.77°C
148.04°C

Fig. 1

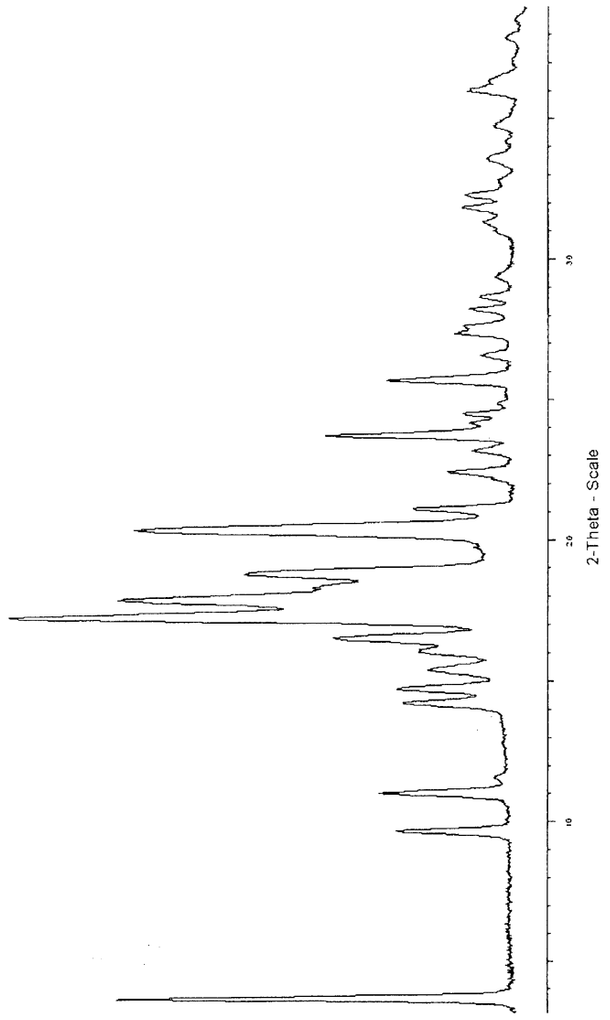



Fig. 2

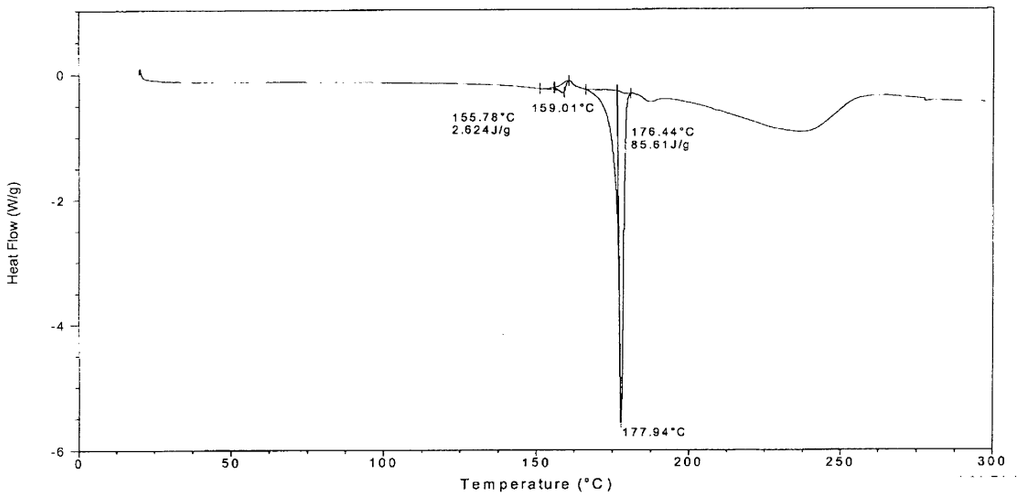

Heat Flow (W/g)
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300
Temperature (°C)
155.78°C
2.624J/g
159.01°C
176.44°C
85.61J/g
177.94°C

Fig. 3

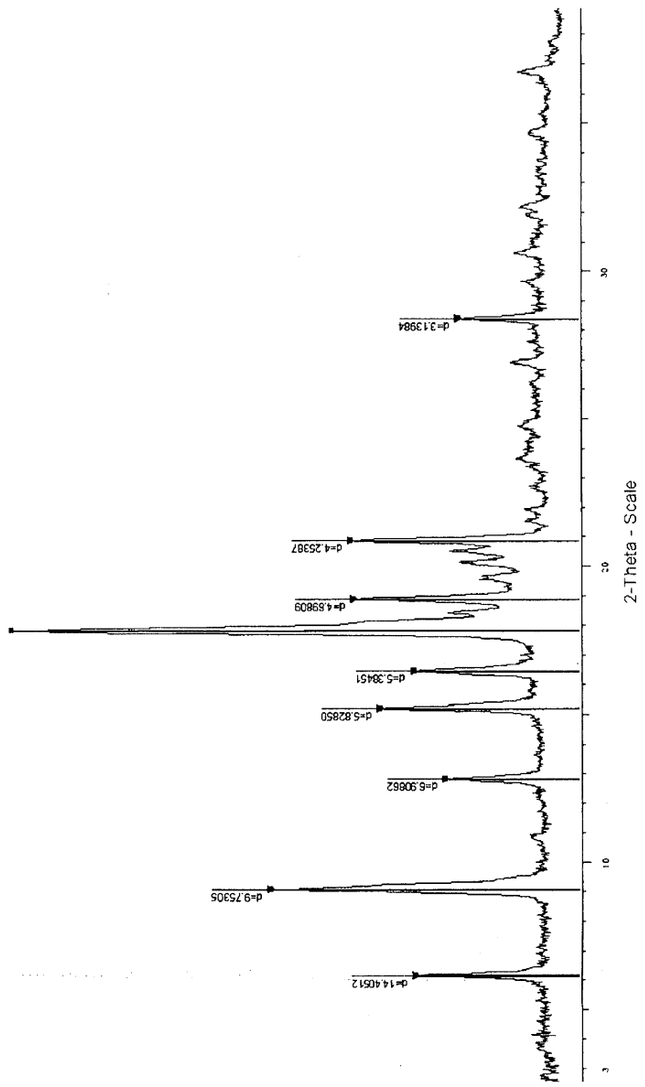

d=14.40512
d=9.73305
d=6.90662
d=5.82850
d=5.38451
d=4.59809
d=4.25387
d=3.13984
3
10
20
30
2-Theta - Scale

Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/065747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/10 C07D407/10 C07D413/10 A61K31/70 A61P3/10
ADD.

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)
C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | JP 2001 288178 A (KOTOBUKI SEIYAKU CO LTD) 16 October 2001 (2001-10-16) See, for instance, compounds of examples 5, 21-30 and 52. | 1-87 |
| X | EP 1 609 785 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 28 December 2005 (2005-12-28) cited in the application See the compounds of the examples. | 1-87 |
| A | EP 1 803 721 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 4 July 2007 (2007-07-04) cited in the application See the examples. | 1-87 |

-/--

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

[X] See patent family 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 |
|---|---|
| 2 February 2011 | 09/02/2011 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Menchaca, Roberto |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/065747

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 01/27128 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE [US]; WASHBURN WILLIAM N) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application the whole document<br>----- | 1-87 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/065747

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| JP 2001288178 A | 16-10-2001 | JP 4456768 B2 | 28-04-2010 |
| EP 1609785 A1 | 28-12-2005 | AU 2004220222 A1 | 23-09-2004 |
| | | AU 2008202654 A1 | 10-07-2008 |
| | | BR PI0408140 A | 01-03-2006 |
| | | CA 2526145 A1 | 23-09-2004 |
| | | CN 1802366 A | 12-07-2006 |
| | | EP 1980560 A2 | 15-10-2008 |
| | | WO 2004080990 A1 | 23-09-2004 |
| | | JP 4222450 B2 | 12-02-2009 |
| | | JP 2009046489 A | 05-03-2009 |
| | | KR 20060002818 A | 09-01-2006 |
| | | KR 20080072933 A | 07-08-2008 |
| | | MX PA05009356 A | 05-12-2005 |
| | | NZ 542399 A | 31-01-2009 |
| | | RU 2317288 C2 | 20-02-2008 |
| | | US 2009069252 A1 | 12-03-2009 |
| | | US 2006122126 A1 | 08-06-2006 |
| | | US 2007161787 A1 | 12-07-2007 |
| | | ZA 200507754 A | 31-01-2007 |
| EP 1803721 A1 | 04-07-2007 | AU 2005265715 A1 | 02-02-2006 |
| | | BR PI0513824 A | 20-05-2008 |
| | | CA 2574608 A1 | 02-02-2006 |
| | | CN 1053827 A | 14-08-1991 |
| | | CN 1989132 A | 27-06-2007 |
| | | WO 2006011502 A1 | 02-02-2006 |
| | | KR 20070042191 A | 20-04-2007 |
| | | US 2008319047 A1 | 25-12-2008 |
| WO 0127128 A1 | 19-04-2001 | AT 295848 T | 15-06-2005 |
| | | AU 781009 B2 | 28-04-2005 |
| | | AU 7848300 A | 23-04-2001 |
| | | BR 0014722 A | 25-02-2003 |
| | | CA 2388818 A1 | 19-04-2001 |
| | | CN 1407990 A | 02-04-2003 |
| | | CO 5251414 A1 | 28-02-2003 |
| | | CZ 20021285 A3 | 12-02-2003 |
| | | DE 60020259 D1 | 23-06-2005 |
| | | DE 60020259 T2 | 19-01-2006 |
| | | EG 24515 A | 19-08-2009 |
| | | EP 1224195 A1 | 24-07-2002 |
| | | ES 2240179 T3 | 16-10-2005 |
| | | HK 1044541 A1 | 11-11-2005 |
| | | HU 0300393 A2 | 28-06-2003 |
| | | IL 148806 A | 16-06-2010 |
| WO 0127128 A1 | | JP 4365554 B2 | 18-11-2009 |
| | | JP 2003511458 T | 25-03-2003 |
| | | KR 20020063876 A | 05-08-2002 |
| | | MX 237254 B | 26-05-2006 |
| | | NO 20021721 A | 10-06-2002 |
| | | NZ 518029 A | 27-08-2004 |
| | | PL 355018 A1 | 22-03-2004 |
| | | PT 1224195 E | 29-07-2005 |
| | | RU 2262507 C2 | 20-10-2005 |
| | | TR 200200986 T2 | 22-07-2002 |
| | | TW 254714 B | 11-05-2006 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

* Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/065747

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|

# SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

**(43) Fecha de Publicación Internacional**
**28 de Abril de 2011 (28.04.2011)**

**(10) Número de Publicación Internacional**
**PCT** **WO 2011/048112 A1**

**(51) Clasificación Internacional de Patente:**
*C07D 405/10* (2006.01) *A61K 31/70* (2006.01)
*C07D 407/10* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
*C07D 413/10* (2006.01)

**(21) Número de Solicitud Internacional:**
PCT/EP2010/065747

**(22) Fecha de Presentación Internacional:**
19 de Octubre de 2010 (19.10.2010)

**(25) Idioma de Presentación:** Inglés

**(26) Idioma de Publicación:** Inglés

**(30) Información de Prioridad**
2173/DEL/2009 20-Octubre-2009 (20.10.2009) IN
2689/DEL/2009 23-Diciembre-2009 (23.12.2009) IN

**(71) Solicitante** *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

**(72) Inventores; e**
**(75) Inventores/Solicitantes** *(para US solamente)*: **BEBERNITZ, Gregory, Raymond** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139 (US). **BOCK, Mark, G.** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **REDDY, Dumbala Srinivas** [IN/IN]; Alpha 605, Jayabheri Silicon County, Hi-Tec City Road Kondapur, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 032 (IN). **HAJARE, Atul Kashinath** [IN/IN]; Plot No. 28, Sadik Mala Mali Lane Bhingar, Ahmednagar, Maharashtra 414 002 (IN). **VYAVAHARE, Vinod** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **BHOSALE, Sandeep Bhausaheb** [IN/IN]; 1385, Sambhajinagar (HUDCO), A/P & Tal. : Shirur, Pune, Maharashtra 412 210 (IN). **KURHADE, Suresh Eknath** [IN/IN]; Lawanwadi, Post Ale, Tal. Junnar, Pune, Maharashtra 412 411 (IN). **SALUNKHE, Videsh** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **SHAIKH, Nadim, S.** [IN/IN]; Advinus Therapeutics (P) Limited, of 21 and 22 Phase II, Peenya Industrial Area, Bangalore 560 058 (IN). **BHUNIYA, Debnath** [IN/IN]; Post Khalisani, Howrah, West Bengal 711 037 (IN). **PALLE, P., Venkata** [IN/IN]; 24 Gera Green Ville, Survey No. 64 Kharadi, Pune, Maharashtra 411 014 (IN). **FENG, Lili** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, Bldg. 436, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). **LIANG, Jessica** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

**(74) Agente : CAMPBELL, Lachlan**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

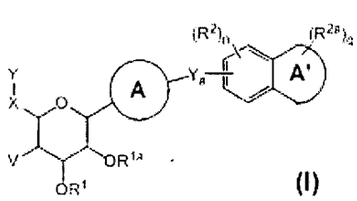
**(81) Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(84) Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:**
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

**Publicada:**
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

## (54) Título : DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS



(I)

**(57) Resumen:** Esta invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (I), en donde las variables se definen como anteriormente en la presente, que son útiles para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, diabetes. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de estas enfermedades y condiciones, y composiciones etc., para su tratamiento.

# DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia (alta glucosa en sangre) y otros signos, de manera distinta de una sola enfermedad o condición. Las anormalidades en el nivel de glucosa pueden dar como resultado serias complicaciones a largo plazo, las cuales incluyen enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, daño retinal, daño de nervios (de varias clases), daño microvascular, y obesidad.

La diabetes Tipo 1, también conocida como diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), se caracteriza por una pérdida de las células-ß productoras de insulina de los islotes de Langerhans del páncreas, la cual conduce a una deficiencia de insulina. La diabetes Tipo 2, anteriormente conocida como diabetes de establecimiento en adultos, diabetes de establecimiento en la madurez, o diabetes mellitus no dependiente de insulina, se debe a una combinación de aumento en la producción de glucosa hepática, secreción defectuosa de insulina, y resistencia a la insulina o sensibilidad reducida a la insulina (respuesta defectuosa de los tejidos a la insulina).

La hiperglicemia crónica también puede conducir al establecimiento o progreso de la toxicidad de la glucosa, caracterizada por una disminución en la secreción de insulina a partir de la sensibilidad a la insulina de las células-ß; como un resultado,

la diabetes mellitus se auto-exacerba [*Diabetes Care*, **1990**, *13*, 610].

La elevación crónica del nivel de glucosa en sangre también conduce a daño de los vasos sanguíneos. En la diabetes, los problemas resultantes se agrupan bajo "enfermedad microvascular" (debida al daño de los vasos sanguíneos pequeños), y "enfermedad macrovascular" (debida al daño de las arterias). Los ejemplos de enfermedad microvascular incluyen retinopatía diabética, neuropatía y nefropatía, mientras que los ejemplos de enfermedad macrovascular incluyen enfermedad de arterias coronarias, embolia, enfermedad vascular periférica, y mionecrosis diabética.

La retinopatía diabética, caracterizada por el crecimiento de los vasos sanguíneos debilitados en la retina, así como por edema macular (hinchamiento de la mácula), puede conducir a una grave pérdida de la visión o a ceguera. El daño retinal (a partir de la microangiopatía) la convierte en la causa más común de ceguera entre los adultos no ancianos en los Estados Unidos. La neuropatía se caracteriza por una función comprometida de los nervios en las extremidades inferiores. Cuando se combina con los vasos sanguíneos dañados, la neuropatía diabética puede presentarse como mononeuritis o neuropatía autónoma. La nefropatía diabética se caracteriza por daño al riñón, el cual puede conducir a insuficiencia renal crónica, requiriendo eventualmente diálisis. La diabetes mellitus es la causa más común de insuficiencia renal en adultos en todo el mundo. Una dieta altamente glicémica (es decir, una dieta que consiste en alimentos que dan un alto nivel de azúcar

en sangre post-prandial) se conoce como uno de los factores causantes que contribuyen al desarrollo de obesidad.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y/o una secreción inadecuada de insulina en respuesta a un nivel elevado de glucosa. Las terapias para la diabetes tipo 2 se dirigen hacia el aumento de la sensibilidad a la insulina (tales como TZDs), la utilización de la glucosa hepática (tales como las biguanidas), modificar directamente los niveles de insulina (tales como insulina, análogos de insulina, y secretagogos de insulina), el aumento de la acción de la hormona incretina (tales como exenatida y sitagliptina), o la inhibición de la absorción de glucosa a partir de la dieta (tales como los inhibidores de alfa-glucosidasa) [*Nature* **2001**, *414*, 821-827].

La glucosa es incapaz de difundirse a través de la membrana celular, y requiere de proteínas de transporte. El transporte de glucosa hacia dentro de las células epiteliales es mediado por un sistema de co-transporte activo secundario, el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), impulsado por un gradiente de sodio generado por la Na+/K+-ATPasa. La glucosa acumulada en la célula epitelial se transporta además hacia la sangre a través de la membrana mediante la difusión facilitada a través de los transportadores GLUT [*Kidney International* **2007**, *72*, S27-S35].

El SGLT pertenece a la familia de co-transportadores de sodio/ glucosa SLCA5. Se han identificado dos isoformas de SGLT diferentes, SGLT1 y SGLT2, que median la reabsorción de glucosa

tubular renal en los seres humanos [*Curr. Opinion in Investigational Drugs* (2007): 8(4), 285-292 y las referencias citadas en la presente]. Ambos de ellos se caracterizan por su diferente afinidad de sustrato. Aunque ambos de ellos muestran un 59 por ciento de homología en su secuencia de aminoácidos, son funcionalmente diferentes. El SGLT1 transporta la glucosa así como la galactosa, y se expresa tanto en el riñón como en el intestino, mientras que el SGLT2 se encuentra exclusivamente en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal. Como una consecuencia, la glucosa filtrada en los glomérulos es reabsorbida en las células epiteliales tubulares proximales renales por el SGLT2, un sistema de baja afinidad/alta capacidad, que reside sobre la superficie del revestimiento celular epitelial de los segmentos tubulares S1 y S2. El SGLT1 recupera cantidades mucho más pequeñas de glucosa, como un sistema de alta afinidad/baja capacidad, sobre el segmento más distal del túbulo proximal. En el ser humano sano, se reabsorbe más del 99 por ciento de la glucosa del plasma que se filtra en los glomérulos del riñón, lo cual da como resultado que se excrete menos del 1 por ciento de la glucosa filtrada total en la orina. Se estima que el 90 por ciento de la absorción de glucosa renal total es facilitada por el SGLT2; el 10 por ciento restante probablemente es mediado por el SGLT1 *[J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371].*

El SGLT2 se clonó como un co-transportador de sodio-glucosa candidato, y se reporta que su distribución en el tejido, su especificidad de sustrato, y sus afinidades, son muy similares a

aquéllas del co-transportador de sodio-glucosa de baja afinidad del túbulo proximal renal. Un fármaco con un modo de acción de inhibición del SGLT2 será un planteamiento novedoso y complementario para las clases existentes de medicamentos para la diabetes y sus enfermedades asociadas, para satisfacer las necesidades del paciente para el control de la glucosa en sangre, mientras que se conserva la secreción de insulina. En adición, los inhibidores de SGLT2 que conducen a la pérdida del exceso de glucosa (y por lo mismo, del exceso de calorías), pueden tener un potencial adicional para el tratamiento de la obesidad.

En realidad, se han descubierto inhibidores de SGLT2 de molécula pequeña, y en la literatura se ha reportado el potencial terapéutico anti-diabético de estas moléculas [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)].

Se han reportado diferentes glicósidos de *O*-arilo y *O*-heteroarilo como inhibidores de SGLT-2 en las publicaciones de patente tales como: WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252, y WO 05/021566.

También se han reportado diferentes compuestos aromáticos y heteroaromáticos sustituidos por glucopiranosilo como inhibidores de SGLT-2 en las publicaciones de patente tales como: WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629, y WO 06/011502.

El SGLT1 se encuentra predominantemente en el intestino, y

tiene una función importante en la absorción de D-glucosa y D-galactosa. Por consiguiente, los inhibidores de SGLT1 tienen el potencial para actuar tanto en el riñón así como en el intestino para reducir la ingesta de calorías y la hiperglicemia.

La Publicación Internacional Número WO2004/018491 da a conocer derivados de pirazol que son inhibidores de SGLT1.

Se han publicado compuestos aromáticos o heteroaromáticos sustituidos por glucopiranosilo en donde, en general, la fracción de azúcar ha sido modificada en las posiciones C4, C5, o C6 de la piranosa (Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031 y US 08/0027014, y Publicación Internacional Número WO 08/016132).

**DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial de un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol preparado mediante el método 1.

La Figura 2 es un patrón de difracción en polvo de rayos-X para un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol preparado mediante el método 1.

La Figura 3 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial de un co-cristal de 2:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol preparado mediante el método 3.

La Figura 4 es un patrón de difracción en polvo de rayos-X para un co-cristal de 2:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol preparado mediante el método 3.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, diabetes. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de estas enfermedades y condiciones, y compuestos y composiciones etc., para su tratamiento.

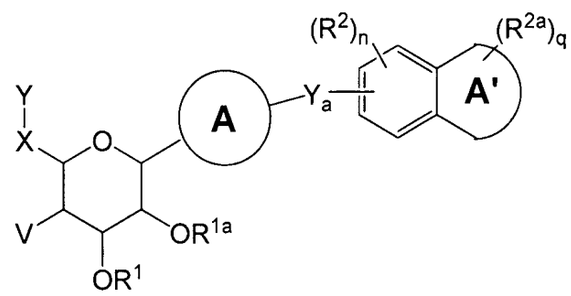
La invención proporciona novedosos derivados de glicósido, sus polimorfos, estereoisómeros, pro-fármacos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos. La invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención poseen efectos de inhibición del co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), los cuales son benéficos para la profilaxis, manejo, tratamiento, control del progreso, o como auxiliar en el tratamiento de, las enfermedades y/o condiciones médicas en donde sea benéfica la inhibición del co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), tales como diabetes (incluyendo Tipo-I y Tipo-II), obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, y otro síndrome metabólico, y/o complicaciones relacionadas con la diabetes, incluyendo retinopatía, nefropatía,

neuropatía, cardiopatía isquémica, arterioesclerosis, disfunción de células-ß, y como agentes terapéuticos y/o profilácticos para la obesidad.

Los inventores han encontrado los compuestos de la fórmula (I) que son útiles para inhibir el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT).

De conformidad con lo anterior, en un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):




(I)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de

carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5, 6, ó 7 miembros, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde, cuando cualquier porción de $R^2$ es un alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde, cuando cualquier porción de $R^{2a}$ es un alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

p es 0, 1 ó 2;

X es $[C(R^6)\text{-}(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

176

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

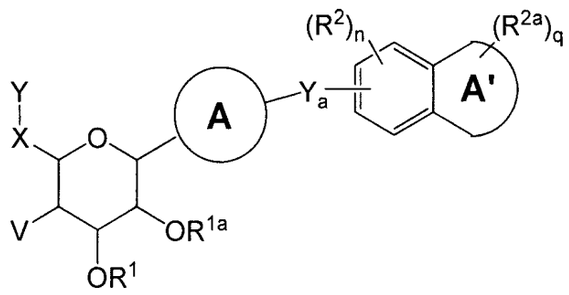
$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido

con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-a):




(I-a)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heteroarilo de 5 miembros, y un heteroarilo de 6 miembros;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

127

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan

independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en

donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

p es 0, 1 ó 2;

X es $[C(R^6)-(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

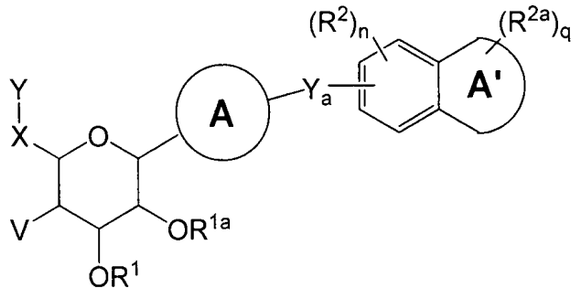
$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arílo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-i):



(I-i)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10

átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$ y $CH_2C(O)OR^3$; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se

seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

X es $[C(R^6)\text{-}(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

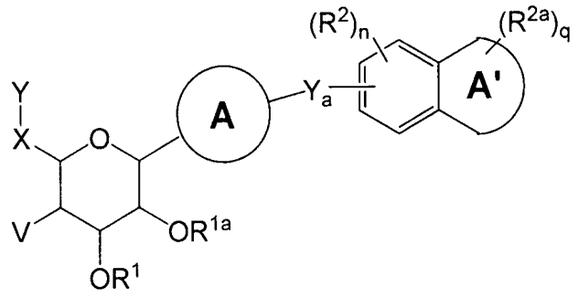
$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que

están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-ia):




(I-ia)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos

de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo

de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos,

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es OH;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10

átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$ y $CH_2C(O)OR^3$; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

X es $[C(R^6)-(R^7)]_t$;

Y es H o OH;

t es 1;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo;

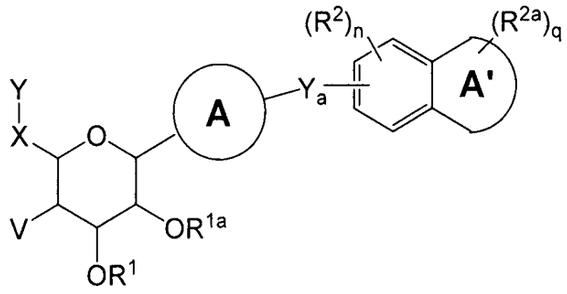
$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6

a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-iia):




(I-iia)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de

3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1

a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es OH;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo

137

de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos,

pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

p es 0, 1 ó 2;

X es $[C(R^6)-(R^7)]_t$;

Y es H o OH;

t es 1;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo;

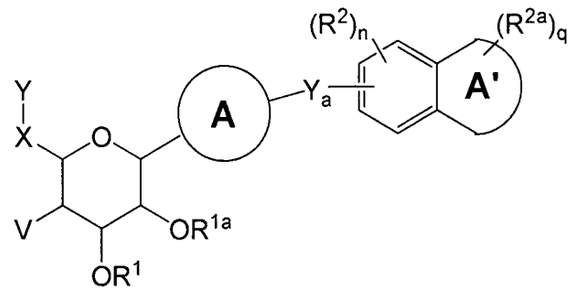
$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono,

heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-iii):

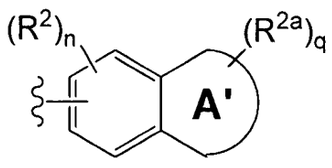



(I-iii)

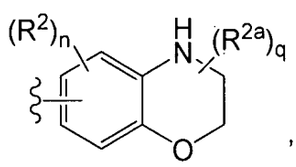
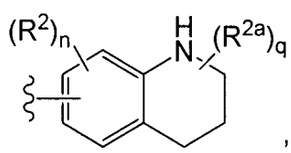
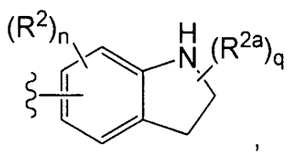
en donde:

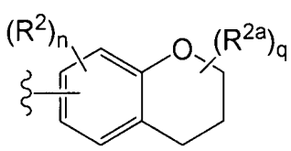
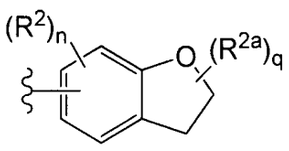
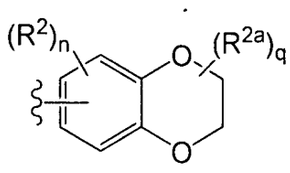
el anillo A es un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, y N-pirazolilo;

la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:


,

,

,



, y


en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$;

$Y_A$ es $CH_2$;

V es OH;

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$ es halógeno; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4

139

átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

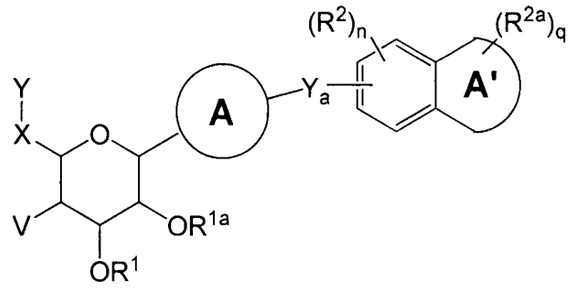
dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es $CH_2$;

Y es OH; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-iiia):



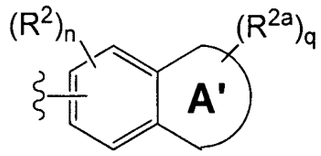

(I-iiia)

en donde:

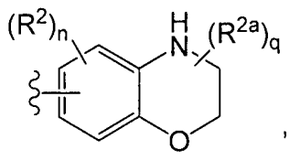
el anillo A es un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

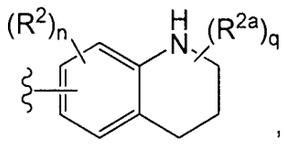
independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, etinilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, amino, dimetil-amino, metil-sulfanilo, metil-sulfonilo, carbamoílo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, toluilo, fenoxilo, oxazoliloxilo, y N-pirazolilo;

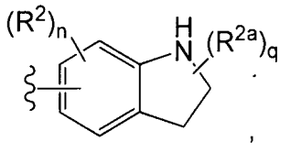
la estructura representada por la siguiente fórmula:



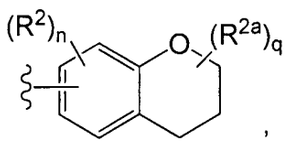

se selecciona a partir del grupo que consiste en:

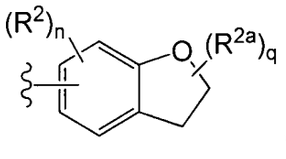


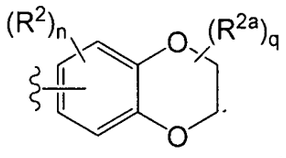
,


,


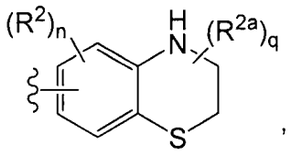
,

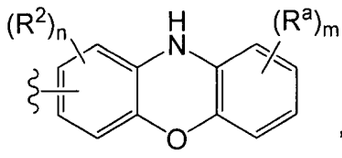


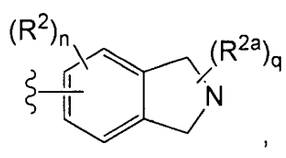
,


,


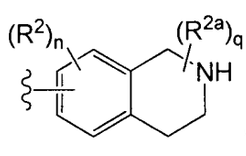
,

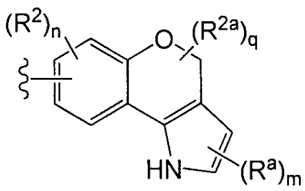


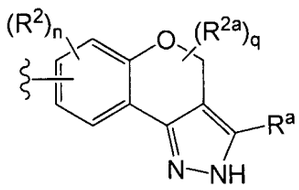
,


,


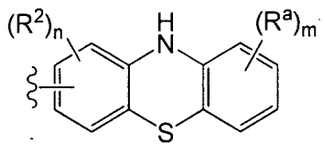
,



,


,


, y



en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$; $R^a$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y m es 0 o un entero de 1 a 4;

$Y_A$ es $CH_2$;

V es OH;

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$ es halógeno; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo

de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

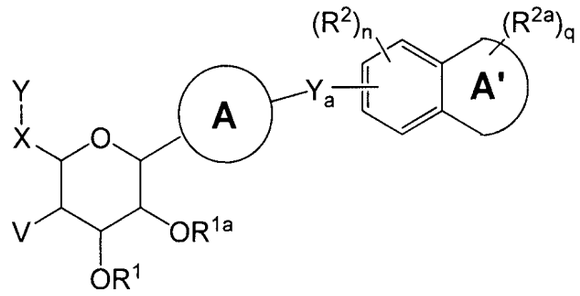
p es 0, 1 ó 2;

X es $CH_2$;

Y es OH; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-iv):

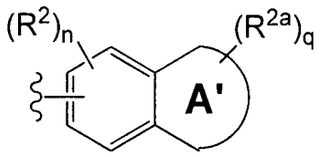


(I-iv)

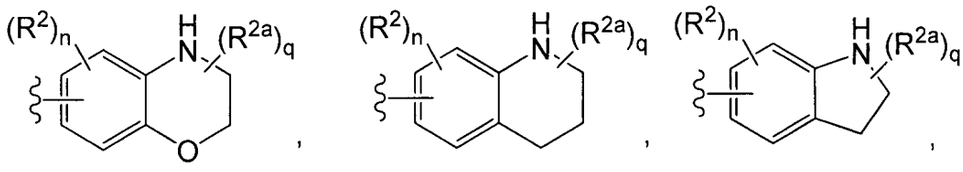
en donde:

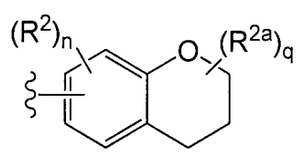
el anillo A es un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo y metoxilo; en donde $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano;

la estructura representada por la siguiente fórmula:

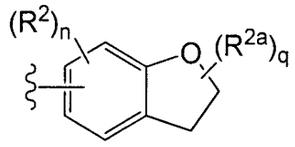


se selecciona a partir del grupo que consiste en:






, y




en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$;

$Y_A$ es $CH_2$;

V es OH;

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$ es halógeno;

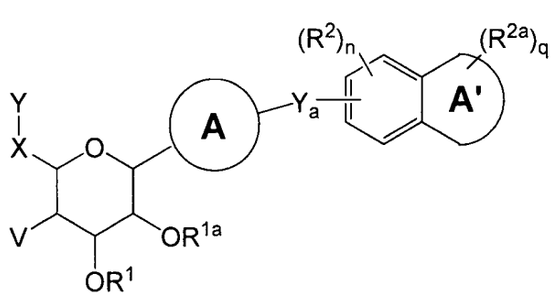
$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo insustituido y alquilo de 1 a 2 átomos de carbono insustituido; y

X es $CH_2$;

Y es OH; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-iva):

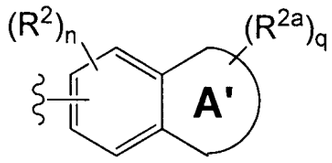



(I-iva)

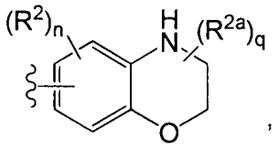
en donde:

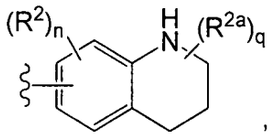
el anillo A es un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, etinilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, amino, dimetil-amino, metil-sulfanilo, metil-sulfonilo, carbamoílo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, toluilo, fenoxilo, oxazoliloxilo, y N-pirazolilo; en donde $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano;

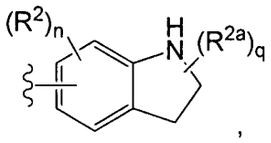
la estructura representada por la siguiente fórmula:



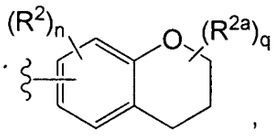

se selecciona a partir del grupo que consiste en:

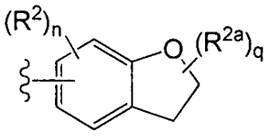


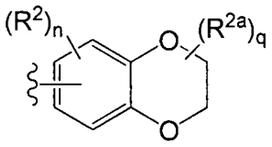
,


,


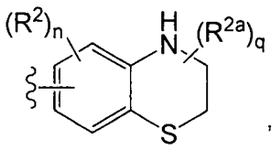
,

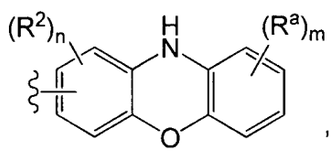


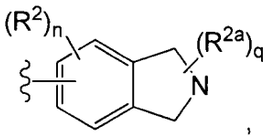
,


,


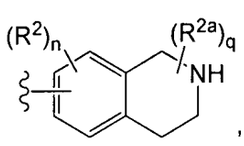
,

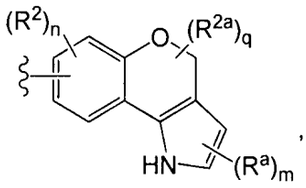


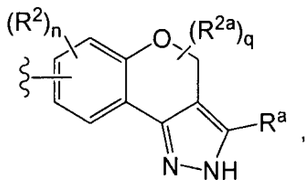
,


,


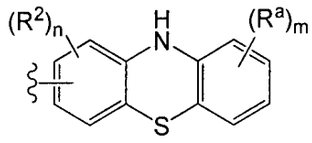
,



,


,


, y




en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$; $R^a$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y m es 0 o un entero de 1 a 4;

p es 0, 1, ó 2;

$Y_A$ es $CH_2$;

V es OH;

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$ es halógeno;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

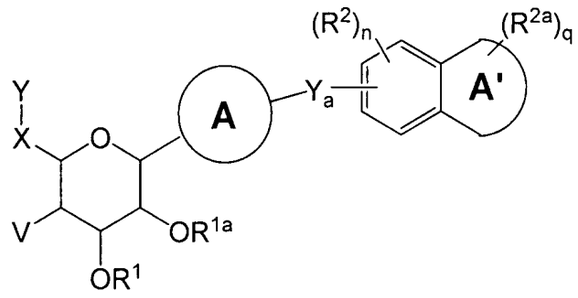
átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X es $CH_2$; y

Y es OH; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (V):

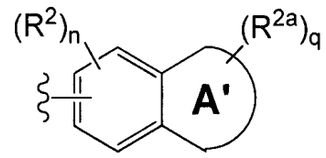


(V)

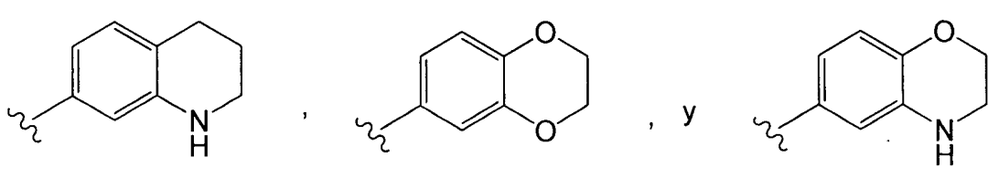
en donde:

el anillo A es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano;

la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$Y_a$ es $CH_2$;

n es 0;

q es 0;

V es $-OR^{1b}$;

X es $CH_2$;

Y es $OR^{1c}$;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

***Modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), y (V)***

*Generalidades*

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas con el fin de proporcionar modalidades adicionales. Por consiguiente, en la presente se dan a conocer implícitamente combinaciones de las diferentes características.

*El anillo de tetrahidropirano y sus sustituyentes*

En una modalidad, V es $OR^{1b}$. En una modalidad adicional, V es OH.

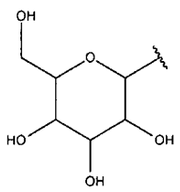
En una modalidad, $R^1$ y $R^{1a}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^1$ es H. En una modalidad adicional, $R^{1a}$ es H. En una modalidad adicional, $R^1$ y $R^{1a}$ son ambos H.

En una modalidad, t es 1 ó 2. En una modalidad adicional, t es 1.

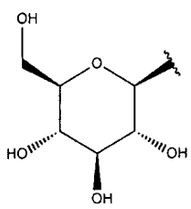
En una modalidad, X es $CH_2$.

En una modalidad, Y es H u $OR^{1c}$. En una modalidad adicional, Y es H u OH. En una modalidad adicional, Y es OH. En una modalidad adicional, Y es un halógeno. En una modalidad adicional, Y es flúor.

En una modalidad, el anillo de tetrahidropirano es un anillo de piranosa de la estructura:




En una modalidad adicional, el anillo de piranosa tiene la siguiente estereoquímica:




En una modalidad, $R^{1b}$ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^{1b}$ es H.

En una modalidad, $R^{1c}$ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En

una modalidad adicional, $R^{1c}$ es H.

En una modalidad, $R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$; o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo; o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros. En una modalidad adicional, $R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

En una modalidad, $R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

*El anillo A y sus sustituyentes*

En una modalidad, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en

halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarílo de 5 miembros. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo y N-pirazolilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo y N-pirazolilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo y metoxilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes de cloro. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en cloro, etilo, isopropilo, y ciclopropilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con un cloro. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con un etilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con un isopropilo. En una modalidad adicional, el anillo A está sustituido con un ciclopropilo.

En una modalidad, el anillo A es naftilo, el cual está opcionalmente sustituido.

En una modalidad, el anillo A es fenilo, el cual está

opcionalmente sustituido.

En una modalidad, $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano.

En una modalidad, el anillo A tiene un sustituyente. En un aspecto de esta modalidad, el anillo A tiene un sustituyente que se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros. En otro aspecto de esta modalidad, el anillo A tiene un sustituyente que se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo y N-pirazolilo. En otro aspecto de esta modalidad, el anillo A está sustituido con un cloro. En otro aspecto de esta modalidad, el anillo A está sustituido con un etilo. En otro aspecto de esta modalidad, el anillo A está sustituido con un isopropilo. En otro aspecto de esta modalidad, el anillo A está sustituido con un ciclopropilo.

En una modalidad adicional, el anillo A está insustituido.

En una modalidad, el anillo A es fenilo con un sustituyente, $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano. En un aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono,

halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros. En otro aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo y N-pirazolilo. En otro aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A es cloro. En otro aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A es etilo. En otro aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A es isopropilo. En otro aspecto de esta modalidad, el sustituyente sobre el anillo A es ciclopropilo.

*Enlazador $Y_a$*

En una modalidad, $Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

En una modalidad, $Y_a$ está insustituido.

En una modalidad, $Y_A$ es $CH_2$.

*Los sustituyentes $R^2$*

En una modalidad, $R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a

10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 7 átomos de carbono, heteroariloxilo de 5 a 7 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 2 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad, n es 0, 1 ó 2. En una modalidad adicional, n es 0 ó 1. En una modalidad adicional, n es 0.

En una modalidad, $R^2$ es halógeno y n es 1. En una modalidad adicional, $R^2$ es flúor y n es 1.

*El anillo A' y sus sustituyentes*

En una modalidad, el anillo A' contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N. En una modalidad adicional, el anillo A' contiene uno o dos heteroátomos, en donde los heteroátomos son independientemente O o N.

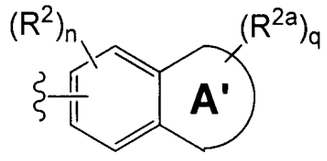
En una modalidad, el anillo A' contiene cuando menos un heteroátomo de O, S, o N. En una modalidad adicional, el anillo A'

contiene uno o dos heteroátomos, en donde los heteroátomos son independientemente O, S, o N.

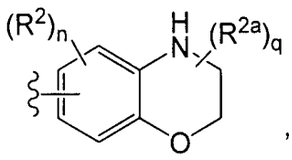
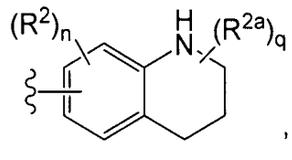
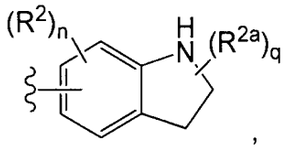
En una modalidad, el anillo A' se selecciona a partir del grupo que consiste en un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de tetrahidrofurano, y un anillo de 1,4-dioxano.

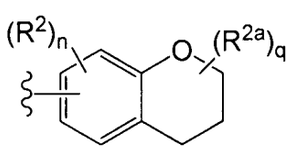
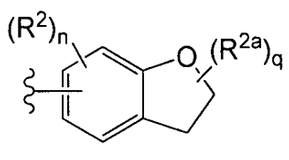
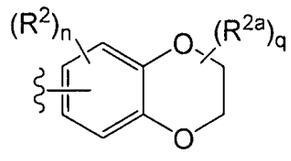
En una modalidad, el anillo A' se selecciona a partir del grupo que consiste en un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, y un anillo de 1,4-dioxano.

En una modalidad, la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:

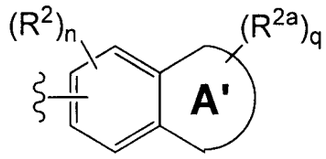

,

,

,



, y


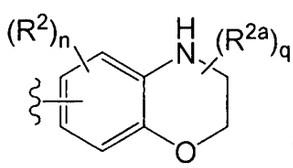
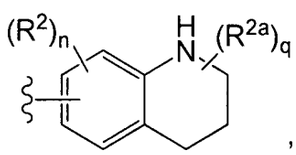
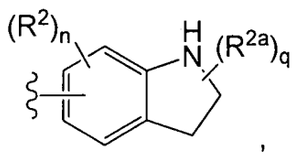
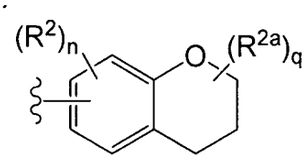
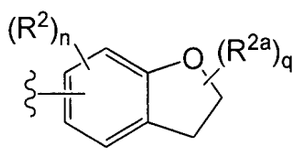
en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser

opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$.

En una modalidad adicional, la estructura representada por la siguiente fórmula:

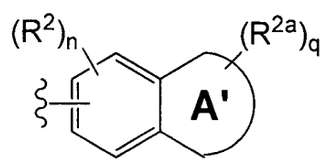


se selecciona a partir del grupo que consiste en:

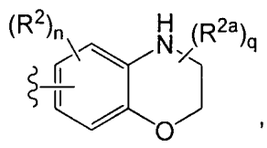
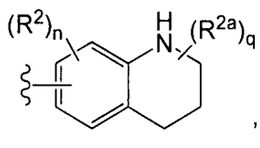
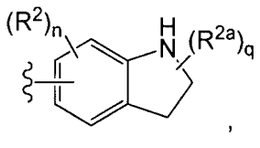




y


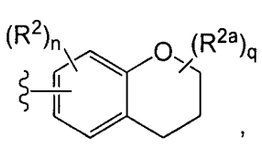
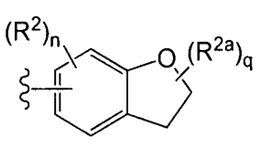
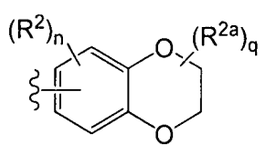
en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$.

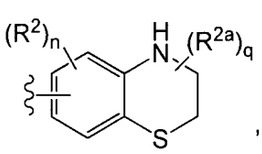
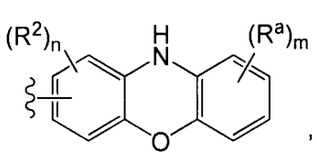
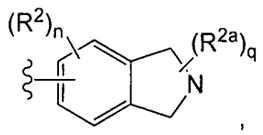
En una modalidad, la estructura representada por la siguiente fórmula:

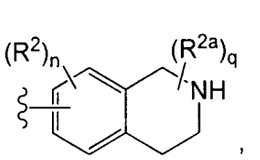
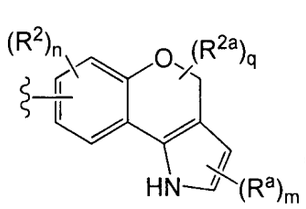
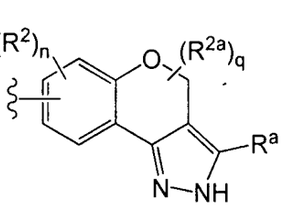


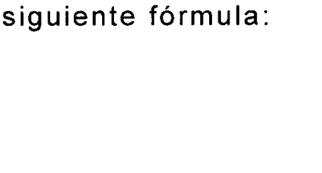
se selecciona a partir del grupo que consiste en:


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

y

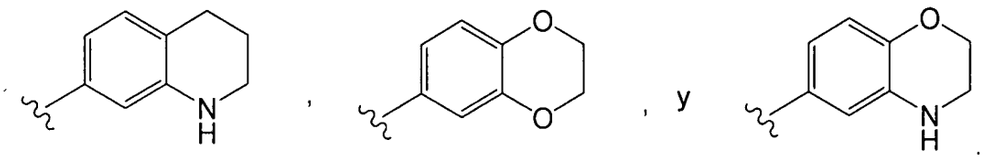


en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$.

En una modalidad adicional, la estructura representada por la siguiente fórmula:

199

se selecciona a partir del grupo que consiste en:



En una modalidad, $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$ y $CH_2C(O)OR^3$; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y hetero-cicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el

cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo insustituido y alquilo de 1 a 2 átomos de carbono insustituido.

En una modalidad, q es 0, 1 ó 2. En una modalidad adicional, q es 0 ó 1. En una modalidad adicional, q es 0.

*Grupos $R^3$, $R^4$ y $R^5$*

En una modalidad, $R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 7 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 8 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

En una modalidad, $R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos

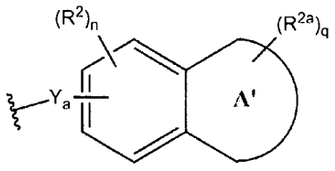
de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo monocíclico o bicíclico (con 5 a 14 miembros, y que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S) o heterociclilo (el cual es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 12 miembros o un anillo tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S), el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, $R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 8 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar

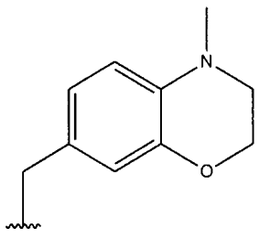
opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. En una modalidad adicional, $R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

*Modalidades adicionales*

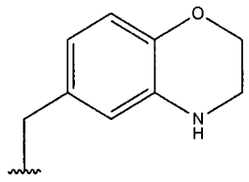
En una modalidad, la fracción:



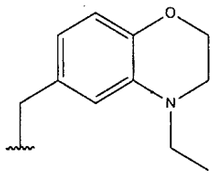

se selecciona a partir de cualquiera de las siguientes estructuras i a xiv.



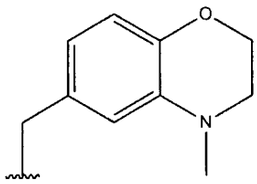

i



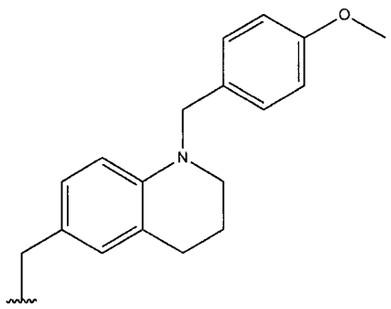

ii



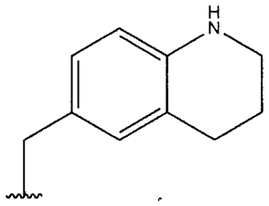

iii




iv

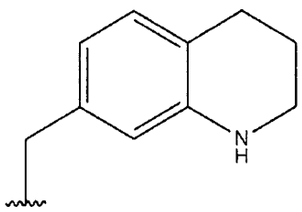



v

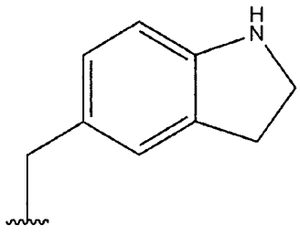



vi

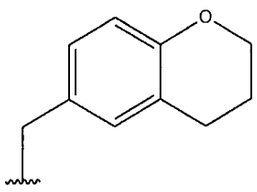
152



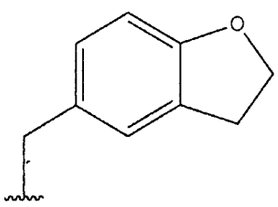
vii



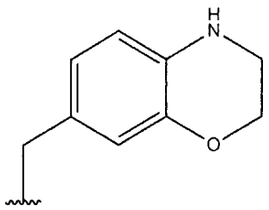
viii



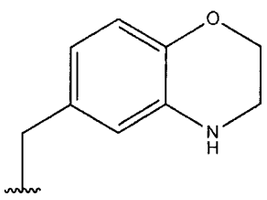
ix



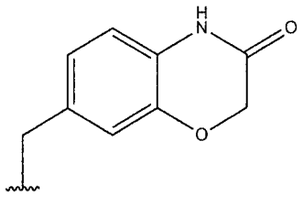
x



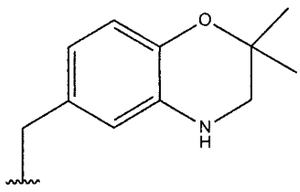
xi



xii

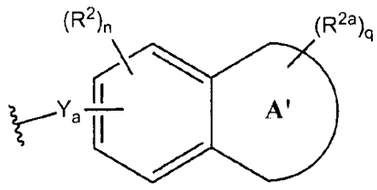


xiii

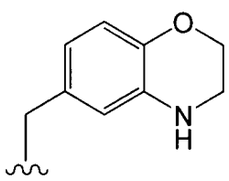


xiv

En una modalidad, la fracción:

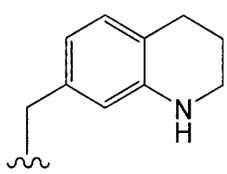


se selecciona a partir de cualquiera de las siguientes estructuras (ii), (vii), y (xv).



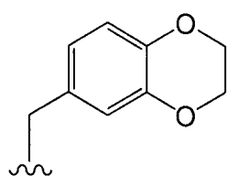
(ii)

,



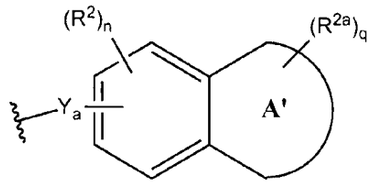
(vii)

, y



(xv)

En una modalidad adicional, la fracción:



se selecciona a partir de cualquiera de las estructuras i, ii, vi, viii, ix y xi a xiv anteriores.

*Compuestos específicos*

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado a partir de los siguientes compuestos 1 a 72, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

2. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

3. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2Hbenzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[4-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

9. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

10. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

12. etil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-

trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-carboxílico,

13. 1-{6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-etanona,

14. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

15. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

16. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

17. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

18. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

19. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

20. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

21. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-croman-6-il-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

22. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-benzo-furan-

154

5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

23. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-fluoro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

26. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

27. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

28. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

29. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4,4-espiro-ciclopropil-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

30. 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-2-etoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

31. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

32. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

33. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-trifluoro-

metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

34. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromen-4-ona,

35. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-4-ona,

36. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

37. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

38. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

39. 6-[[2-cloro-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-fenil]-metil]-espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

40. 6-(2-metoxi-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-(benciloxi)-6-(benciloxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-espiro-[croman-2,1'-ciclobutano,

41. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-metoxi-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

42. 7-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona,

43. 7-[2-metoxi-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-

hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona,

44. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

45. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-[(2,2-dimetil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-il)-metil]-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo,

46. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,2-dimetil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona,

47. 6-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-3(4H)-ona,

48. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

49. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

50. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético,

51. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-

2-carbonitrilo,

52. metil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico,

53. ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico,

54. 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano,

55. 6-[2-ciclopropil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano,

56. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-ciclopropil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

57. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo,

58. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo,

59. (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético,

60. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

61. (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético,

62. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

63. 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina,

64. 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina,

65. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

66. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

67. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4'-metil-bifenil-4-il]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

68. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

69. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-

3,4,5-triol,

70. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

71. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

72. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado a partir de los compuestos 1 a 72 y de los compuestos 73 a 126 siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-etoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-pirazol-1-il-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-2-hidroxi-4-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-

oxazin-6-il-metil)-4-hidroxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-etoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-pirazol-1-il-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-2-hidroxi-4-metil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-2-hidroxi-4-metil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroxi-metil)-6-[4-metil-3-(espiro-[croman-4,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etoxi-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metil-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-

3,4,5-triol,

amida del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-2-carboxílico,

ácido {6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-acético

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1-metil-1,4-dihidro-cromen-[4,3-b]-pirrol-8-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,1a,2,7a-tetrahidro-7-oxa-ciclopropan-[b]-naftalen-4-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(8-fluoro-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[ciclopropan-1,4'-isocroman]-7'-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-metil-6-[4-metil-3-(espiro-[croman-4,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,3'-pirrolidina]-6-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(fluoro-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,4-dihidrocromen-[4,3-c]-pirazol-8-il-metil)-fenil]-6-etil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(10H-fenoxazin-2-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-ciclobutil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-4-etinil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-metil-sulfanil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-metil-sulfonil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-dimetil-amino-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-amino-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-tiazin-6-il)-metil]-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

3-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-benzamida,

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il-metil)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-benzonitrilo,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il-metil)-4-etinil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-fenoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-oxazol-4-iloxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol,

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(9a,10-dihidro-5aH-fenotiazin-3-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-ciclohexan-1,2,3-triol,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De preferencia, el compuesto es el compuesto 40, 39., 30, 16, 14, 1, 7, 15, 13, 27, 20, 8, 10, 21 ó 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, el compuesto es el Ejemplo 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferiblemente, el compuesto es el Ejemplo 60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferiblemente, el compuesto es el Ejemplo 62, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferiblemente, el compuesto es el Ejemplo 71, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

***Compuestos de las fórmulas (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), y (V), y Derivados de los Mismos***

Como se utilizan en la presente, los términos "el compuesto de la invención" y "el compuesto de la fórmula (I)", etc., incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

polimorfos, isómeros e variantes isotópicamente marcadas de los mismos. Adicionalmente, los términos "compuestos de la invención" y "el compuesto de la fórmula (I)", etc., incluyen los compuestos de las fórmulas *(I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva), y (V),* y las modalidades de los mismos que se dan a conocer en la presente.

*Derivados farmacéuticamente aceptables*

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I).

*Sales farmacéuticamente aceptables*

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal preparada a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos u orgánicos.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos básicos, por ejemplo, amino, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos. En una modalidad, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, aquéllas de los ácidos inorgánicos, tales como los ácidos halohídricos (por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácidos fosfóricos. En una modalidad, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, aquéllas de los ácidos orgánicos, tales como las clases alifáticas, aromáticas,

carboxílicas, y sulfónicas de los ácidos orgánicos, cuyos ejemplos incluyen: ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; hidroxi-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido fenil-acético, ácido difenil-acético o ácido trifenil-acético; hidroxi-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico ó ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, aquéllas del ácido glicólico, del ácido glucurónico, del ácido furoico, del ácido glutámico, del ácido antranílico, del ácido salicílico, del ácido mandélico, del ácido embónico (pamoico), del ácido pantoténico, del ácido esteárico, del ácido sulfanílico, del ácido algínico, y del ácido galacturónico.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales de metales tal como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, las

sales de sodio, potasio, magnesio o calcio), y las sales de zinc o aluminio. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con amoníaco o con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas, tales como etanolaminas (por ejemplo, dietanolamina), bencil-aminas, N-metil-glucamina, aminoácidos (por ejemplo, lisina), o piridina.

También se pueden formar hemi-sales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemi-sulfato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en este campo.

Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables, véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

*Sólvatos e hidratos*

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" incluye a los complejos moleculares, los cuales comprenden un compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, tales como agua o alcoholes de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" significa a "solvato", en donde el solvente es agua. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato,

incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser de solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener el agua adventicia o puede ser una mezcla de agua más algo de solvente adventicio.

*Formas amorfas y cristalinas*

Los compuestos de la invención pueden existir en estados sólidos desde amorfos hasta la formas cristalinas. Todas estas formas sólidas se incluyen dentro de la invención.

*Formas co-cristalinas*

Los compuestos de la invención pueden existir como co-cristales. Todas estas formas co-cristalinas se incluyen dentro de la invención. En una modalidad, los compuestos de la invención existen como co-cristales con L-prolina.

Para evitar dudas, el término "co-cristal de L-prolina de un compuesto de la invención", tal como un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, o un co-cristal de L-prolina de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-

il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, se refiere a todas las formas de asociación entre la L-prolina y un compuesto de la invención, incluyendo las formas de sal. En particular, estos términos abarcan: (i) una asociación no iónica entre la L-prolina y un compuesto de la invención (es decir, en donde no ha ocurrido ninguna transferencia de protones entre la L-prolina y un compuesto de la invención); o (ii) una interacción iónica en donde ha ocurrido una transferencia de protones entre la L-prolina y un compuesto de la invención para formar una sal de L-prolina del compuesto de la invención, o (iii) las mezclas de (i) y (ii) anteriores.

En una modalidad particular de la invención, el co-cristal de L-prolina comprende una asociación no iónica entre un compuesto de la invención y L-prolina (es decir, en donde no ha ocurrido ninguna transferencia de protones entre la L-prolina y el compuesto de la invención).

En una modalidad alternativa de la invención, el co-cristal de L-prolina es una sal de L-prolina del compuesto de la invención.

En una modalidad, la invención proporciona una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. En un aspecto, la forma cristalina es no iónica. En otro aspecto, la forma cristalina tiene endotermias de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 64°C, a aproximadamente 104°C, y/o a aproximadamente 157°C. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-

prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 1:1. En otro aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 19.3 grados 2θ, a aproximadamente 23.2 grados 2θ, a aproximadamente 17.0 grados 2θ, y/o a aproximadamente 5.7 grados 2θ. En un aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos enlistados en la Tabla 1A.

En una modalidad, la invención proporciona una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. En un aspecto, la forma cristalina es no iónica. En otro aspecto, la forma cristalina tiene endotermias de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 151°C. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 1:1. En otro aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 16.7 grados 2θ, a aproximadamente 19.9 grados 2θ, a aproximadamente 17.6 grados 2θ, y/o a aproximadamente 21.9 grados 2θ. En un aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos enlistados en la Tabla 2A.

En una modalidad, la invención proporciona una forma

cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. En un aspecto, la forma cristalina es no iónica. En otro aspecto, la forma cristalina tiene endotermias de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 136°C. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 1:1. En otro aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 17.3 grados 2θ, a aproximadamente 20.4 grados 2θ, a aproximadamente 18.0 grados 2θ, a aproximadamente 18.9 grados 2θ, y/o a aproximadamente 23.8 grados 2θ. En un aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos enlistados en la Tabla 3A. En otro aspecto, la forma cristalina tiene un espectro de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente igual al espectro mostrado en la Figura 2. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 2:1. En otro aspecto, la forma cristalina tiene endotermias de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 176°C.

En una modalidad, la invención proporciona una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-

tetrahidro-piran-3,4,5-triol. En un aspecto, la forma cristalina es no iónica. En otro aspecto, la forma cristalina tiene endotermias de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 156°C y/o a aproximadamente 158°C. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-prolina al (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 1:1. En un aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos enlistados en la Tabla 4.

En una modalidad, la invención proporciona una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. En un aspecto, la forma cristalina tiene una proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de 2:1. En otro aspecto, la forma cristalina es no iónica. En otro aspecto, la forma cristalina tiene una endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 176°C. En otro aspecto, la forma cristalina tiene picos de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 6.1, 9.1, 12.8, 15.2, 16.5, 17,8, 18.9, 20.9, y/o 28.4 grados 2θ. En otro aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que es sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 4.

En los párrafos anteriores que definen la proporción molar para

una forma cristalina de L-prolina y un compuesto de la invención, la frase "una proporción molar de aproximadamente 1:1" se utiliza para indicar que la forma cristalina tiene entre 0.9 y 1.1 moles de un compuesto de la invención para 1 mol de L-prolina. De la misma manera, la frase "una proporción molar de aproximadamente 1:2" se utiliza para indicar que la forma cristalina tiene entre 0.9 y 1.1 moles de un compuesto de la invención para 2 moles de L-prolina.

Cuando en la presente se menciona que la presente invención se refiere a una forma cristalina de un co-cristal de L-prolina de un compuesto de la invención, tal como (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, o (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, el grado de cristalinidad como se determina mediante los datos de difracción en polvo de rayos-X es de una manera conveniente mayor de aproximadamente el 60 por ciento, de una manera más conveniente, mayor de aproximadamente el 80 por ciento, de preferencia mayor de aproximadamente el 90 por ciento.

En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción en polvo de rayos-X para una forma cristalina de L-prolina y un compuesto de la invención, el término "a aproximadamente" se utiliza

para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores de ángulo 2-teta mencionados) no debe interpretarse como valores absolutos debido a que, como será apreciado por los expertos en la materia, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre una máquina y otra, de una muestra a otra, o como un resultado de las ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. También se menciona en los párrafos anteriores que una forma cristalina de un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, y un co-cristal de 2:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, tienen patrones de difracción en polvo de rayos-X que tienen sustancialmente los mismos picos más prominentes (valores de ángulos 2-teta) mostrados en las Tablas 1A, 2A, 3A, 4, y 5, respectivamente; y que un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol que tiene

aproximadamente una proporción molar de 1:1, tiene sustancialmente el mismo espectro de difracción en polvo de rayos-X que el que se muestra en la Figura 2, y que un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol que tiene aproximadamente una proporción molar de 2:1, tiene sustancialmente el mismo espectro de difracción en polvo de rayos-X que el que se muestra en la Figura 4. Se apreciará que el uso del término "sustancialmente", en este contexto, también pretende indicar que los valores de ángulos 2-teta de los patrones de difracción en polvo de rayos-X pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de una muestra a otra, o como un resultado de las ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, de modo que las posiciones de los picos mostradas en la Tabla o en los espectros, nuevamente no deben interpretarse como valores absolutos.

En este aspecto, en la técnica se sabe que se puede obtener un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tenga uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de las muestras, o la máquina utilizada). En particular, en general se sabe que las intensidades en un patrón de difracción en polvo de rayos-X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de las muestras. Por ejemplo, las personas expertas en la técnica de difracción en polvo de rayos-X se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede ser afectado, por ejemplo, por los granos

de un tamaño mayor de 30 micras, y por las proporciones de aspecto no unitarias, las cuales pueden afectar el análisis de las muestras. La persona experta también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede ser afectada por la altura precisa a la cual se asiente la muestra en el difractómetro y por la calibración a cero del difractómetro. La planaridad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por consiguiente, una persona experta en este campo también apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en la presente no deben considerarse como absolutos (para mayor información, véase Jenkins, R y Snyder, R. L. `Introduction to X-Ray Powder Diffractometry` John Wiley & Sons, 1996). Por consiguiente, se entenderá que la forma cristalina del co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, el co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, el co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, el co-cristal de 1:1 de L-prolina de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, y el co-cristal de 2:1 de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de la presente invención, no está limitada a los cristales que proporcionen patrones

de difracción en polvo de rayos-X que tengan picos idénticos a los que se muestran en las Tablas 1A, 2A, 3A, 4, y 5, respectivamente, y cualesquiera cristales que proporcionen patrones de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos mostrados en las Tablas 1A, 2A, 3A, 4, y 5, respectivamente, caen dentro del alcance de la presente invención. De la misma manera, se entenderá que la forma cristalina de un co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, de la presente invención, no está limitada a los cristales que proporcionen espectros de difracción en polvo de rayos-X que tengan picos idénticos a los que se muestran en la Figura 2 ó 4, respectivamente, y cualesquiera cristales que proporcionen espectros de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente iguales a aquéllos mostrados en la Figura 2 ó 4, caen dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de difracción en polvo de rayos-X es capaz de juzgar la identidad sustancial de los espectros de difracción en polvo de rayos-X.

En términos generales, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de polvo de rayos-X es de aproximadamente $2\theta$ = 0.5 grados o menos (o, de una manera más adecuada, de aproximadamente $2\theta$ = 0.2 grados o menos), y este grado de error de medición se debe tomar en cuenta cuando se interpreten las posiciones de los picos referidas en el texto anterior y en las Tablas 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, y 4A y en los espectros

mostrados en las Figuras 2 y 4. Por consiguiente, cuando se menciona, por ejemplo, que el co-cristal tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X con un pico a aproximadamente 2θ = 17.3 grados (o cualquiera de los otros ángulos mencionados anteriormente), entonces éste se puede interpretar como 2θ = 17.3 grados más o menos 0.5 grados, ó 2θ = 17.3 grados más o menos 0.2 grados.

*Formas isoméricas*

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diaestereoméricas, y tautoméricas, incluyendo, pero no limitándose a, las formas *cis-* y *trans-*, las formas *E-* y *Z-*, las formas *R-*, *S-* y *meso-*, y las formas queto- y enol-. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la invención. Las formas isoméricas pueden estar en una forma isoméricamente pura o enriquecida, así como en mezclas de isómeros (por ejemplo, mezclas racémicas o diaestereoméricas).

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona:

- las mezclas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (I);
- un isómero diaestereoméricamente enriquecido o diaestereoméricamente puro de un compuesto de la fórmula (I); o
- un isómero enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de un compuesto de la fórmula (I).

Donde sea apropiado, los isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de los métodos

conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Donde sea apropiado, los isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de los métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

A menos que se indique de otra manera, la presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (D) y (L) ópticamente activos, se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces, pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, las cuales no son intercambiables. La presente invención contempla diferentes estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye a los "enantiómeros", los cuales se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejo unas de otras que no se pueden sobreponer.

*Marcado isotópico*

La invención incluye los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I), en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como $^{2}H$ y $^{3}H$, de carbono, tales como $^{11}C$, $^{13}C$ y $^{14}C$, de cloro, tales como $^{36}Cl$, de flúor, tales como $^{18}F$, de yodo, tales como $^{123}I$ y $^{125}I$, de nitrógeno, tales como $^{13}N$ y $^{15}N$, de oxígeno, tales como $^{15}O$, $^{17}O$ y $^{18}O$, de fósforo, tales como $^{32}P$, y de azufre, tales como $^{35}S$. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I), por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos $^{3}H$ y $^{14}C$ son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ y $^{13}N$, puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o

mediante procesos análogos a los descritos en la presente, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

***Definiciones Terapéuticas***

Como se utiliza en la presente, "tratamiento" incluye el tratamiento curativo y profiláctico. Como se utiliza en la presente, un "paciente" significa un animal, de preferencia un mamífero, de preferencia un ser humano, que necesite tratamiento.

La cantidad del compuesto de la invención administrado debe ser una cantidad terapéuticamente efectiva cuando el compuesto o el derivado se utilice para el tratamiento de una enfermedad o condición, y una cantidad profilácticamente efectiva cuando el compuesto o el derivado se utilice para la prevención de una enfermedad o condición.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" utilizado en la presente, se refiere a la cantidad del compuesto necesaria para tratar o mitigar una enfermedad o condición objetivo. El término "cantidad profilácticamente efectiva" utilizado en la presente, se refiere a la cantidad del compuesto necesaria para prevenir una enfermedad o condición objetivo. La dosificación exacta dependerá, en términos generales, del estado del paciente en el momento de la administración. Los factores que se pueden tomar en consideración cuando se determine la dosificación incluyen la gravedad del estado de enfermedad en el paciente, la salud general del paciente, la edad, el peso, el género, la dieta, el tiempo, la frecuencia y la vía de

administración, las combinaciones de fármacos, las sensibilidades de reacción, y la tolerancia o respuesta del paciente a la terapia. La cantidad precisa se puede determinar mediante experimentación de rutina, pero por último puede quedar al juicio del médico. En términos generales, una dosis efectiva será de 0.01 miligramos/ kilogramo/día (masa del fármaco comparándose con la masa del paciente) a 1,000 miligramos/kilogramo/día, por ejemplo, de 1 miligramo/kilogramo/día a 100 miligramos/kilogramo/día, o de 1 miligramo/kilogramo/día a 10 miligramos/kilogramo/día. Las composiciones se pueden administrar individualmente a un paciente, o se pueden administrar en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

Como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "condición" se pueden utilizar de una manera intercambiable o pueden ser diferentes, en que la enfermedad o condición particular puede no tener un agente causativo conocido (de tal manera que todavía no se haya resuelto la etiología) y, por consiguiente, todavía no se reconoce como una enfermedad sino solamente como una condición o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto síntomas más o menos específicos. Como se utiliza en la presente, el término "trastorno" es sinónimo de "condición".

***Tratamiento de Enfermedades y Condiciones***

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de SGLT. Como se utiliza en la presente, la inhibición del

co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT) significa la inhibición exclusivamente del SGLT2, la inhibición exclusivamente del SGLT1, o la inhibición de tanto SGLT1 como SGLT2.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en terapia. La invención proporciona además una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, el cual comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa. La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa.

La actividad inhibidora de SGLT de los compuestos de la invención se puede demostrar mediante los ensayos de SGLT2 y SGLT1 que se dan a conocer más adelante en la presente. Los compuestos preferidos de la invención tienen una $IC_{50}$ en el ensayo de SGLT2 de <100 nM, en una modalidad, de <30 nM, en una modalidad, de <20 nM, en una modalidad, de <10 nM, en otra

modalidad, de <5 nM, y en otra modalidad, de <1 nM, y en otra modalidad, de <0.5 nM. En otra modalidad, los compuestos preferidos de la invención tienen una $IC_{50}$ en el ensayo de SGLT1 de <10,000 nM, en una modalidad, de <1500 nM, en una modalidad, de <1000 nM, en una modalidad, de <700 nM, en otra modalidad, de <500 nM, y en otra modalidad, de <200 nM.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de diabetes, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa en un mamífero, el cual comprende administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento tanto profiláctico como terapéutico para las enfermedades o condiciones relacionadas con la inhibición de SGLT-2 y SGLT-1.

*Enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa*

La invención es útil para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el co-transportador de sodio-D-glucosa. Las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa incluyen: trastornos metabólicos, retinopatía,

nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, acidosis o cetosis metabólica, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hípercoagulabilidad), dislipidemias de diferentes orígenes, ateroesclerosis y enfermedades relacionadas, alta presión sanguínea, insuficiencia cardíaca crónica, edema, hiperuricemia, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa (también conocida como tolerancia deteriorada a la glucosa, IGT), diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una modalidad, las enfermedades y condiciones incluyen síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa (también conocida como tolerancia deteriorada a la glucosa, IGT), diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una modalidad, la enfermedad o el trastorno es disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, u obesidad.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser también adecuados para prevenir la degeneración de las células-beta, tal como apoptosis o necrosis de las células-beta pancreáticas, para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, para aumentar el número y el tamaño de las células-beta pancreáticas, para utilizarse como diuréticos o anti-hipertensivos, y para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda.

Como un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado a partir de diabetes mellitus Tipo I y Tipo II o complicaciones de diabetes, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se utiliza en la presente, un paciente está sufriendo de "obesidad" si el paciente exhibe cuando menos uno de:

- un índice de masa corporal (BMI), es decir, la masa del paciente (en kilogramos) dividida entre el cuadrado de la altura del paciente (en metros), de 30 o más;
- una circunferencia de cintura absoluta de >102 centímetros en los hombres, o de >88 centímetros en las mujeres;
- una proporción de la cintura a la cadera de >0.9 en los hombres, o de >0.85 en las mujeres; o
- un porcentaje de grasa corporal de >25 por ciento en los hombres, o >30 por ciento en las mujeres.

Como se utiliza en la presente, un paciente está sufriendo de "diabetes tipo II" si satisface los criterios de la Organización Mundial

de la Salud para el diagnóstico de diabetes (Definition and Diagnostic of diabetes mellitus and intermediary hyperglycemia, WHO, **2006**), es decir, el paciente exhibe cuando menos uno de:

- glucosa en plasma en ayunas de ≥7.0 milimoles/litro (126 miligramos/decilitro); o
- glucosa en plasma venoso de ≥11.1 milimoles/litro (200 miligramos/decilitro) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 gramos.

Como se utiliza en la presente, un paciente está sufriendo de "tolerancia deteriorada a la glucosa" si satisface los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de tolerancia deteriorada a la glucosa (Definition and Diagnostic of diabetes mellitus and intermediary hyperglycemia, WHO, **2006**), es decir, el paciente exhibe ambos de:

- glucosa en plasma en ayunas de <7.0 milimoles/litro (126 miligramos/decilitro); y
- glucosa en plasma venoso de ≥7.8 y <11.1 milimoles/litro (200 miligramos/decilitro) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 gramos.

***Administración y Formulación***

*Generalidades*

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar como un medicamento por la vía enteral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por las vías respiratorias (en aerosol),

oral, intranasal, rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). Los compuestos de la fórmula (I) se deben evaluar para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el objeto de seleccionar la forma de dosificación y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención, o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). En términos generales, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" incluye cualquier ingrediente diferente de los compuestos de la invención, que pueda impartir cualquiera de una característica funcional (por ejemplo, control de velocidad de liberación del fármaco) y/o una característica no funcional (por ejemplo, auxiliar de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá hasta un gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con la

fórmula (I), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables típicos incluyen:

- diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol;
- aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona;
- desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- absorbentes, colorantes, saborizantes, y/o edulcorantes.

Está disponible una discusión completa de los excipientes farmacéuticamente aceptables en Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **2000**, 20ª Edición (ISBN: 0683306472).

De conformidad con lo anterior, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

*Administración Oral*

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede involucrar tragar, de tal manera que el compuesto entre al tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual, o sublingual, mediante la cual, el compuesto entra a la corriente sanguínea directamente desde la

boca.

Las formulaciones adecuadas para su administración oral incluyen granos sólidos, microparticulados sólidos, semi-sólidos y líquidos (incluyendo sistemas de múltiples fases o dispersados), tales como tabletas; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-particulados, líquidos (por ejemplo, soluciones acuosas), emulsiones o polvos; grageas (incluyendo rellenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aspersiones; y parches bucales/ mucoadhesivos.

Las formulaciones adecuadas para su administración oral también se pueden diseñar para suministrar los compuestos de la fórmula (I) en una forma de liberación inmediata o en una forma de liberación sostenida, en donde el perfil de liberación puede ser demorado, impulsado, controlado, sostenido, o retardado y sostenido o modificado, de tal manera que se optimiza la eficacia terapéutica de estos compuestos. Los medios para suministrar los compuestos en una forma de liberación sostenida se conocen en la técnica, e incluyen los polímeros de liberación lenta que se pueden formular con estos compuestos para controlar su liberación.

Los ejemplos de los polímeros de liberación sostenida incluyen a los polímeros degradables y no degradables, los cuales se pueden utilizar para la liberación de estos compuestos mediante difusión o mediante una combinación de difusión erosión del polímero. Los ejemplos de los polímeros de liberación sostenida incluyen hidroxi-

propil-metil-celulosa, hidroxi-propil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona, goma de xantano, poli-metacrilatos, poli-óxido de etileno, y polietilenglicol.

Las formulaciones líquidas (incluyendo los sistemas de múltiples fases y dispersados) incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones, jarabes, y elíxires. Estas formulaciones se pueden presentar como rellenos en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxi-propil-metil-celulosa), y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metil-celulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un paquete.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas de dosificación de disolución rápida y de desintegración rápida, tales como aquéllas descritas en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* **2001**, 11(6): 981-986.

La formulación de tabletas se discute en H. Lieberman y L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* **1980**, Volumen 1 (Marcel Dekker, Nueva York).

*Administración Parenteral*

Los compuestos de la invención se pueden administrar parenteralmente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar

directamente hacia la corriente sanguínea, hacia dentro del tejido subcutánea, hacia dentro del músculo, o hacia dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para su administración incluyen intravenoso, intra-arterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para su administración incluyen inyectores de aguja (incluyendo micro-aguja), inyectores sin aguja, y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas u oleosas. En donde la solución sea acuosa, se utilizan excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero restringiéndose a, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes reguladores del pH (de preferencia a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de una manera más adecuada, como una solución no acuosa estéril, o como una forma secada para utilizarse en conjunto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógeno (WFI).

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados a partir de polímeros degradables, tales como poliésteres (es decir, poli-ácido láctico, poli-láctido, poli-láctido-co-glicólido, poli-caprolactona, poli-hidroxi-butirato), poli-orto-ésteres y poli-anhídridos. Estas formulaciones se pueden administrar por medio de incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, en el tejido muscular, o directamente en los órganos específicos.

La preparación de las formulaciones parenterales bajo

condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente empleando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en este campo.

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) utilizados en la preparación de las soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de co-solventes y/o agentes mejoradores de solubilidad, tales como tensoactivos, estructuras micelares, y ciclodextrinas.

*Administración por Inhalación e Intranasal*

Los compuestos de la invención se pueden administrar intranasalmente o por inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidil-colina) a partir de un inhalador de polvo seco, como un aspersor de aerosol a partir de un recipiente presurizado, una bomba, un aspersor, un atomizador (de preferencia un atomizador empleando electro-hidrodinámica para producir una niebla fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetra-fluoro-etano o 1,1,1,2,3,3,3-hepta-fluoro-propano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador, contiene una solución o suspensión de los compuestos

de la invención, la cual comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la liberación por dispersión, solubilización, o extensión del agente activo, uno o más propelentes como el solvente, y un tensoactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto de fármaco se micronIza hasta un tamaño adecuado para suministrarse mediante inhalación (típicamente de menos de 5 micras). Esto se puede lograr mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido súper-crítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por aspersión.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxi-propil-metil-celulosa), burbujas, y cartuchos para utilizarse en un inhalador o insuflador, se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador del desempeño, tal como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en la forma del monohidrato, de preferencia el último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada,

utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, en impulsos, controlada, dirigida, y programada.

*Administración Transdérmica*

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

*Terapia de Combinación*

Un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se puede combinar útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con otros dos o más compuesto farmacológicamente activos, para utilizarse en terapia. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, se puede administrar de una manera simultánea, en secuencia, o por separado, en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de los trastornos anteriormente

enlistados.

Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos, tales como metformina, sulfonil-ureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidinadionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), y antagonistas de PPAR-gamma, moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), antagonistas-alfa2, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4), o amilina. La lista también incluye los inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina 1, sustancias que afectan la producción mal regulada de glucosa en el hígado, tales como, por ejemplo, los inhibidores de glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6-bisfosfatasa, fosforilasa de glicógeno, antagonistas de los receptores de glucagon, e inhibidores de carboxicinasa de piruvato de fosfoenol, cinasa de sintasa de glicógeno o deshidrocinasa de piruvato, agentes que disminuyen los lípidos, tales como, por ejemplo inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y los derivados del mismo, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimib) o inhibidores de la absorción de colesterol, tales como, por ejemplo, ezetimib, sustancias de enlace de ácido biliar,

tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte ilíaco del ácido biliar, compuestos que elevan las HDLs, tales como los inhibidores de CETP, o reguladores de ABC1, o sustancias activas para el tratamiento de obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas de los receptores de canabinoides, antagonistas del receptor MCH-1, antagonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 ó NPY2, o agonistas de ß3, tales como SB-418790 ó AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c.

Más aún, son adecuadas las combinaciones con fármacos para influenciar la alta presión sanguínea, la insuficiencia cardíaca crónica, o la ateroesclerosis, tales como, por ejemplo, antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueadores-ß, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la acumulación de trombocitos, y otros, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de los antagonistas de los receptores de angiotensina II son candesartan-cilexetil, losartan-potasio, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoxomil, tasosartan, KT-3-671, GA-01 13, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II de preferencia se utilizan para el tratamiento o la prevención de alta presión sanguínea y de las complicaciones de la diabetes, con frecuencia combinados con un diurético, tal como

hidroclorotiazida.

Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos, es adecuada para el tratamiento o la prevención de gota.

Se puede utilizar una combinación con antagonistas de los receptores de GABA, bloqueadores del canal de Na, topiramato, inhibidores de cinasa C de proteína, inhibidores anticipados del producto final de la glicación, o inhibidores de reductasa de aldosa, para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes.

Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo una actividad sinérgica, en la terapia.

La presente invención por consiguiente, proporciona:

El uso de un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, en donde el agente se administra en combinación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I);

el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, en donde el compuesto se administra en combinación con un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, y

el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en combinación con un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa,

en donde las enfermedades o condiciones pueden ser como se

describen en la presente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; o aspirina. En otra modalidad, la invención proporciona un producto, el cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia.

*Definiciones Químicas*

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturada ramificada o no ramificada. De preferencia el alquilo comprende de 1 a 20 átomos

de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, o decilo normal.

"Alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono, y que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical. Los ejemplos de los grupos alquileno incluyen metileno, etileno, propileno, butileno normal, y similares. El alquileno se une al resto de la molécula a través de un enlace individual y al grupo radical a través de un enlace individual. Los puntos de unión del alquileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un átomo de carbono, o cualesquiera dos átomos de carbono dentro de la cadena.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. El término "alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual comprende cuando menos un doble enlace de

carbono-carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene cuando menos un triple enlace de carbono-carbono. El término "alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual comprende cuando menos un triple enlace de carbono-carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere un alquil-O-, en donde alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. De preferencia, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 6, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, y alcoxilo, que contengan el número requerido de átomos de carbono, pueden ser no ramificados o ramificados. El número requerido de átomos de carbono se puede representar como $C_{1-6}$, $C_{1-4}$, etc.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo y naftilo.

El término "arilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo de arilo se fusiona con uno o más anillos de cicloalquilo o

heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen 2,3-dihidro-1H-indeno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo y 3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazinilo.

El término "aril-alquilo" se refiere a un grupo arilo, el cual está enlazado a otra fracción por medio de un grupo alquilo, el cual puede estar ramificado o no ramificado. Los ejemplos de los grupos aril-alquilo incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, 2-(naft-2-il)-butan-1-ilo, y similares.

El término "ariloxilo" se refiere a un grupo arilo, el cual está enlazado a otra fracción a través de un átomo de oxígeno, tal como fenoxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, ó 15 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen dihidro-furanilo, [1,3]-dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo,

pirrolidina, dihidro-pirano, oxatiolano, ditiolano, l,3-dioxano, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidro-furanilo, pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo, y diazepinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 9, ó de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, o biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo.

El término "heterocicloxilo" se refiere a un heterociclilo, el cual está enlazado a otra fracción a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, piperazin-2-iloxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. De preferencia, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 ó de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de los grupos

heteroarilo monocíclico incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclico incluyen indolilo, benzo-furanilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizinilo, benzamidazolilo, y quinolinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de cicloalquilo o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o poli-cíclico, de preferencia mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferiblemente mono- o bi-cíclico.

El término "heteroaril-alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo, el cual está enlazado a otra fracción por medio de un grupo alquilo, el cual puede estar ramificado o no ramificado. Los ejemplos de los grupos heteroaril-alquilo incluyen 2-(piridin-3-il)-etilo, 3-(quinolin-7-il)-butan-1-ilo, y similares.

El término "heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroarilo, el cual está enlazado a otra fracción a través de un átomo de oxígeno, tal como piridin-3-iloxilo.

"Heteroarilo" y "heterociclilo" también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo, y N-óxido de un anillo de

nitrógeno terciario.

A menos que se indique explícitamente de otra manera, en donde las combinaciones de grupos son referidas en la presente como una fracción, por ejemplo, aril-alquilo, el grupo mencionado al final contiene el átomo mediante el cual se une la fracción con el resto de la molécula.

Un grupo "amino", como se utiliza en la presente, se refiere a $-NH_2$. El término "N-(alquil)-amino" se refiere a un grupo amino en donde un hidrógeno es reemplazado por un grupo alquilo. Por ejemplo, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino se refiere a un grupo amino en donde uno de los hidrógenos ha sido reemplazado con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "N,N-di-(alquil)-amino" se refiere a un grupo amino en donde ambos hidrógenos han sido reemplazados por un grupo alquilo, el cual puede ser igual o diferente. Por ejemplo, N,N-di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino se refiere a un grupo amino en donde ambos hidrógenos han sido reemplazados con un grupo alquilo, el cual puede ser igual o diferente, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Un grupo "carbamoílo", como se utiliza en la presente, se refiere a $-C(O)NH_2$. El término "N-(alquil)-carbamoílo" se refiere a un grupo carbamoílo en donde un hidrógeno es reemplazado por un grupo alquilo. Por ejemplo, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbamoílo se refiere a un grupo carbamoílo en donde uno de los hidrógenos ha sido reemplazado con un grupo alquilo que tiene de 1

a 6 átomos de carbono. El término "N,N-di-(alquil)-carbamoílo" se refiere a un grupo carbamoílo en donde ambos hidrógenos han sido reemplazados por un grupo alquilo, el cual puede ser igual o diferente. Por ejemplo, N,N-di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbamoílo se refiere a un grupo carbamoílo en donde ambos de los hidrógenos han sido reemplazados con un grupo alquilo, el cual puede ser igual o diferente, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alcanoílo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula –C(O)-R, en donde R es un grupo alquilo. Por ejemplo, alcanoílo de 1 a 6 átomos de carbono se refiere a un grupo alcanoílo que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como acetilo, isopropil-carbonilo, y similares.

*Generalidades*

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X, o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. En donde sea necesario, se puede omitir la palabra "sustancialmente" de la definición de la invención.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10$ por ciento.

Siempre que sea apropiado, los términos empleados en el

singular también incluirán el plural y *viceversa*.

A menos que se informe explícitamente que un grupo está sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, se debe entender que el grupo está insustituido.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia descrita subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye las instancias en donde ocurre este evento o esta circunstancia, y las instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical de arilo puede o no estar sustituido, y que la descripción incluye tanto los radicales de arilo sustituido como los radicales de arilo que no tienen sustitución alguna.

***Síntesis***

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar

de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden

convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Todos los pasos del proceso mencionados anteriormente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son

conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de $H^+$, dependiendo de la naturaleza de la reacción, y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo los "Pasos adicionales del proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que son adecuados para cualquier reacción particular

incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina ó N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, metil-ciclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o, por ejemplo, sus cristales pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se

llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

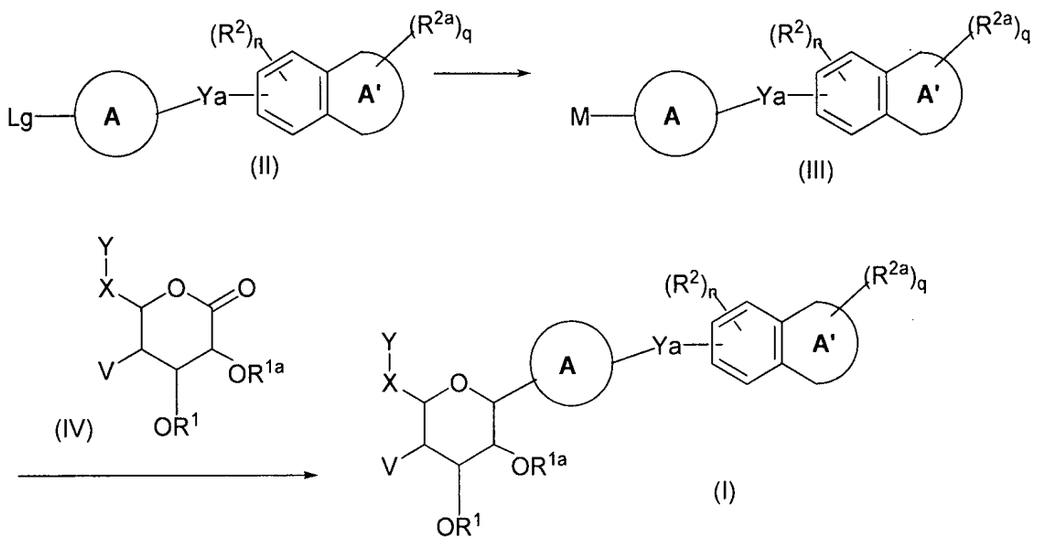
Típicamente, los compuestos de las fórmulas (I), (I-i), (I-ii), (I-iii), (I-iv), (IA), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), y (IIi), se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados en seguida.

**Método de Preparación**

La invención proporciona, en otro aspecto, un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I). Los esquemas ilustrados más adelante, muestran las rutas generales para sintetizar los compuestos de la fórmula (I). En las reacciones descritas en los esquemas de la presente más adelante, cualquier grupo reactivo presente, tal como los grupos hidroxilo, amino, carbonilo o imino, se puede proteger durante la reacción mediante los grupos protectores

convencionales, tales como trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, bencilo, acetal, cetal, etc., los cuales se disocian nuevamente después de la reacción.

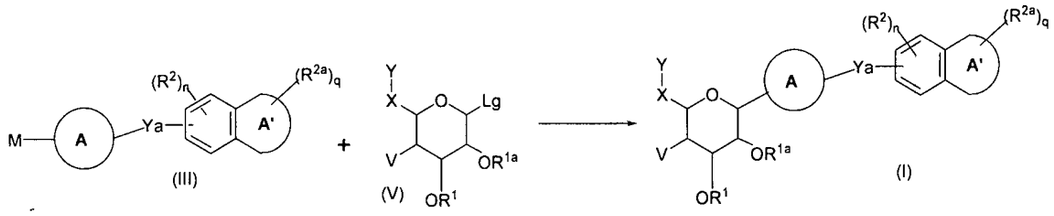
**Esquema 1**




Los compuestos de la fórmula (II), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con alquil-litio o Mg para proporcionar los compuestos de la fórmula (III), en donde M se selecciona a partir de Li o Mg-Halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente. Los compuestos de la fórmula (III) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (IV), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente. El intermediario resultante se puede deshidroxilar / desalcoxilar utilizando un reactivo tal como eterato de trietil-silano-$BF_3$, para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en

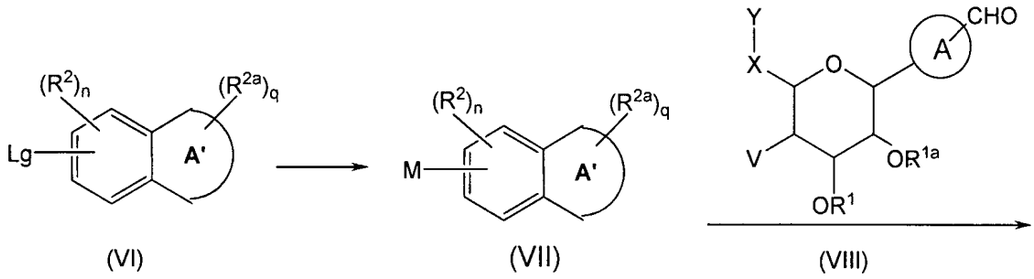
la presente.

**Esquema 2**

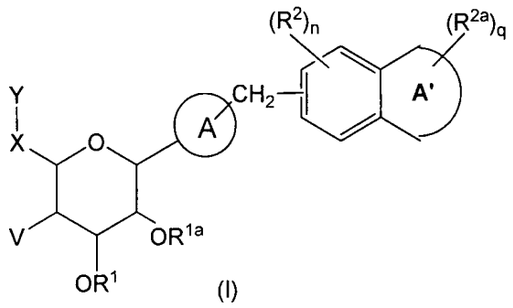


Los compuestos de la fórmula (III), en donde M se selecciona a partir de Li o Mg-Halógeno y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (V), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o trifluoro-metan-sulfonilo, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.

**Esquema 3**




(VI) (VII) (VIII)

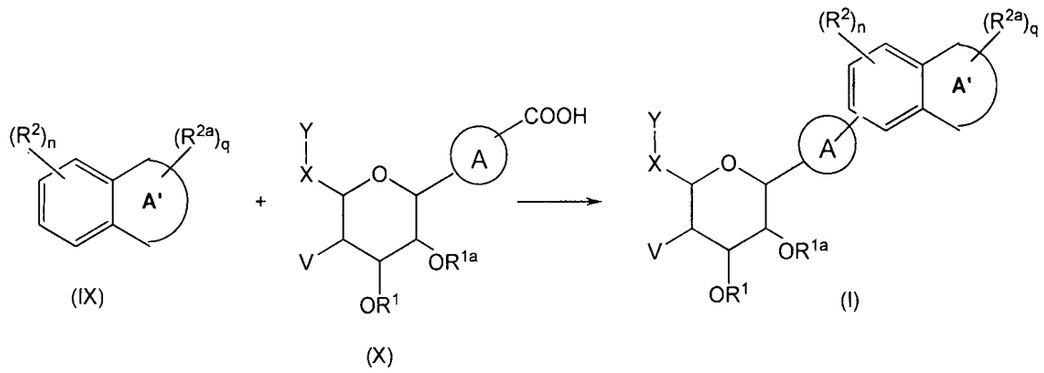



(I)

Los compuestos de la fórmula (VI), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con alquil-litio o Mg, para proporcionar los compuestos de la fórmula (VII), en donde M se selecciona a partir de Li o Haluro de Mg, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente. Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (VIII), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente. El intermediario resultante se puede deshidroxilar utilizando un reactivo tal como eterato de trietil-silano-$BF_3$ o Pd-C, en la presencia de una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.

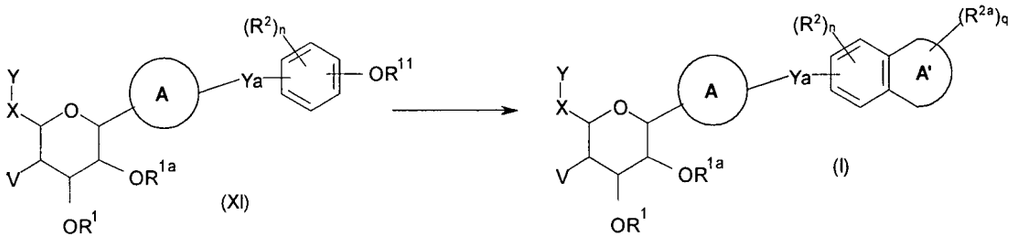
186

**Esquema 4**




Los compuestos de la fórmula (IX), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con el ácido de la fórmula (X) o su cloruro de ácido correspondiente, en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido de Lewis, seguida por el tratamiento del intermediario de cetona con eterato de trietil-silano-$BF_3$, para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.

**Esquema 5**

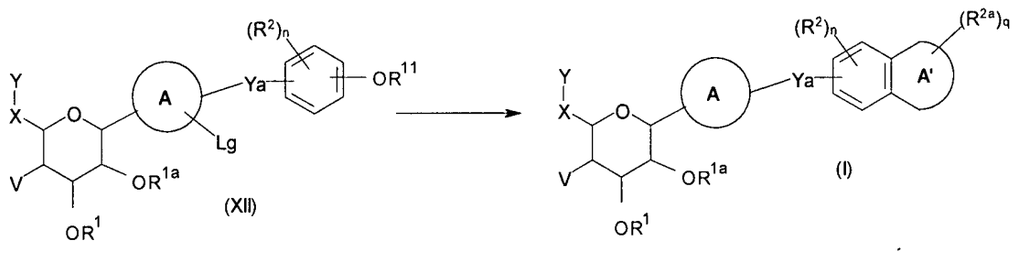



Los compuestos de la fórmula (XI), en donde $R^{11}$ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, acilo, trifluoro-metan-sulfonilo, y todos

los símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden ciclar utilizando $OR^{11}$ para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo A' tiene cuando menos un átomo de 'O', y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente.

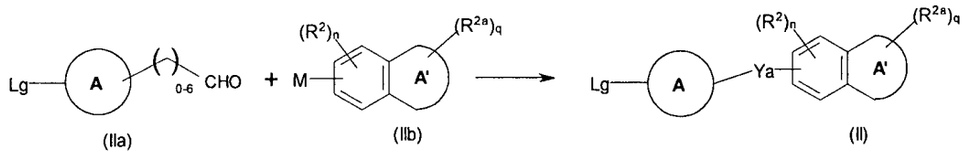
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de otros compuestos de la fórmula (I) mediante los métodos bien conocidos por un experto en la materia.

**Esquema 6**

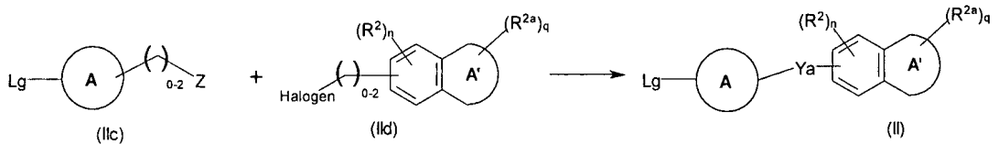



Los compuestos de la fórmula (XII), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno o triflato, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden convertir bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki o bajo condiciones de acoplamiento de Buchwald, para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo A tiene cuando menos un sustituyente, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente. El anillo A' se pueden formar ya sea antes o después de la reacción de acoplamiento de Suzuki a partir de $OR^{11}$, como se muestra en el esquema 5.

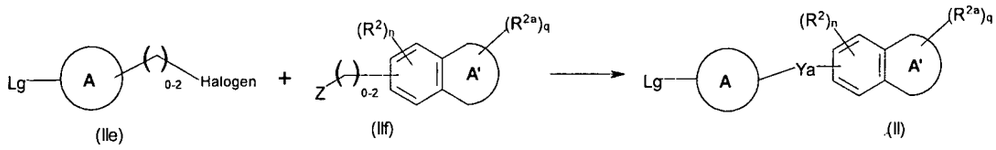
**Intermediario (II):**



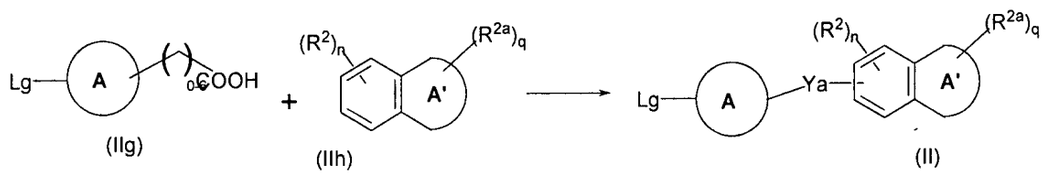

Los compuestos de la fórmula (IIa), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y las variables restantes son como se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (IIb), en donde M se selecciona a partir de litio o haluro de magnesio, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente. El intermediario resultante se puede deshidroxilar / desalcoxilar utilizando reactivos, tales como eterato de trietil-silano-$BF_3$, o bajo condiciones de hidrogenación, para proporcionar los compuestos de la fórmula (II), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.




Los compuestos de la fórmula (IIc), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, Z se selecciona a partir de OH, $NH_2$ o SH, y las variables restantes son como se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (IId), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente, para proporcionar el intermediario (II), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base.



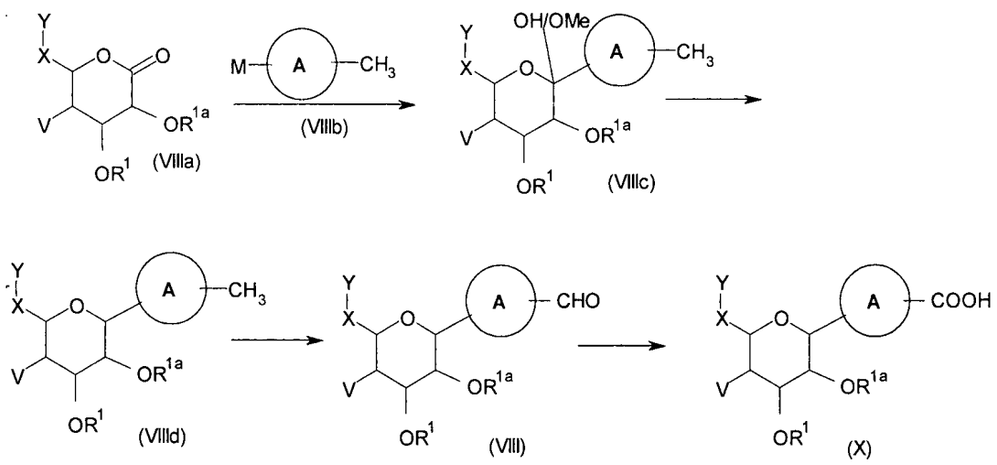

Los compuestos de la fórmula (IIe), en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y los símbolos restantes son como se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (IIf), en donde Z se selecciona a partir de OH, $NH_2$ o SH, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, para proporcionar el intermediario (II), en donde los símbolos se definen anteriormente en la presente. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base.



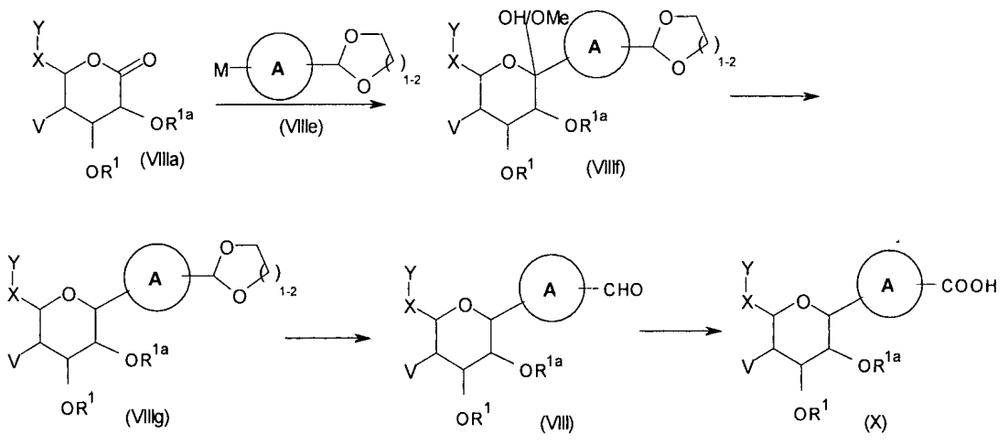

El ácido carboxílico de la fórmula (IIg) o el haluro de ácido correspondiente, en donde Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y el anillo A es como se define anteriormente en la presente, se puede hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (IIh), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente, para proporcionar el intermediario (II), en donde los símbolos se definen anteriormente en la presente. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido de Lewis, seguida

por la reducción del intermediario de cetona utilizando un reactivo tal como eterato de trietil-silano-$BF_3$, o bajo condiciones de hidrogenación.

**Intermediarios (VIII) y (X):**




Los compuestos de la fórmula (VIIIa), en donde los símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula (VIIIb), en donde M se selecciona a partir de litio o haluro de magnesio, para proporcionar el intermediario de la fórmula (VIIIc), el cual se puede deshidroxilar / desalcoxilar utilizando un reactivo, tal como eterato de trietil-silano-$BF_3$ o Pd-C, en la presencia de una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar los compuestos de la fórmula (VIIId). Los compuestos de la fórmula (VIIId) se pueden oxidar para proporcionar el aldehído de la fórmula (VIII), el cual se puede oxidar adicionalmente para proporcionar el ácido de la fórmula (X). Las oxidaciones se pueden llevar a cabo con los procesos conocidos en la literatura.




Los compuestos de la fórmula (VIIIa), en donde todos los símbolos se definen anteriormente en la presente, se pueden hacer reaccionar con el cetal de la fórmula (VIIIe), en donde M se selecciona a partir de litio o haluro de magnesio, para proporcionar el compuesto de la fórmula (VIIIf), el cual se puede deshidroxilar / desalcoxilar utilizando un reactivo, tal como eterato de trietil-silano-$BF_3$ o Pd-C, en la presencia de una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar los compuestos de la fórmula (VIIIg). Los compuestos de la fórmula (VIIIg) se pueden desproteger para proporcionar el aldehído de la fórmula (VIII), el cual se puede oxidar para proporcionar el ácido de la fórmula (X). La oxidación se puede llevar a cabo con los procesos conocidos en la literatura.

Se entenderá que los procesos detallados anteriormente y en cualquier otra parte de la presente, son exclusivamente para el propósito de ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitantes. También se puede emplear un proceso utilizando reactivos y/o condiciones similares o análogas conocidas por un

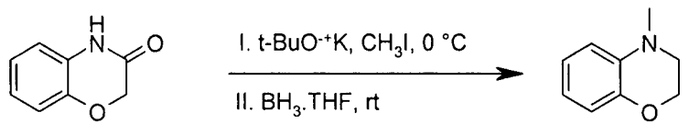
experto en este campo, para obtener un compuesto de la invención.

Cualesquiera mezclas de los productos finales o de los intermediarios obtenidas se pueden separar con base en las diferencias físico-químicas de los constituyentes, de una manera conocida, en los productos finales puros o intermediarios, por ejemplo mediante cromatografía, destilación, cristalización fraccionaria, o mediante la formación de una sal, si esto es apropiado o posible de acuerdo con las circunstancias.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida. La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida han sido confirmadas mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.), y características espectroscópicas, por ejemplo, MS y RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

**Intermediarios**

**Intermediario 1**



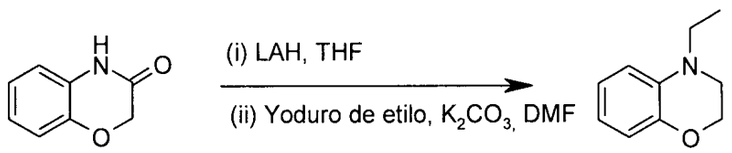

*Paso I.* A una solución agitada de 4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (2.5 gramos, 16.77 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se le agregó terbutóxido de potasio (2.81 gramos, 25.16

milimoles) a 0°C. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó yoduro de metilo (3.54 gramos, 25.16 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas. La reacción se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (20 mililitros), y se evaporó, para obtener 2.2 gramos de un producto crudo.

Paso II. A una solución agitada de 4-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (2.18 gramos, 13.37 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregó complejo de borano-tetrahidrofurano (4.02 gramos, 46.8 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar la solución durante 2 horas, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 horas. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de metanol (10 mililitros), y se evaporaron los solventes. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 2 veces), y la capa orgánica se lavó con agua (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), y la evaporación del solvente dio 2.0 gramos de la 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina.

MS (ES) *m/z* 150.2 (M+1).

**Intermediario 2**




*Paso I.* A una suspensión agitada de $LiAlH_4$ (7.6 gramos, 201 milimoles) en tetrahidrofurano a 0°C, se le agregó 4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (15 gramos, 100 milimoles) en 30 mililitros de

tetrahidrofurano, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de enfriarse, el exceso de $LiAlH_4$ se apagó mediante la adición de EtOAc seguido por una solución acuosa de $NH_4Cl$. El residuo se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, 2 veces), la capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mililitros), y salmuera (100 mililitros). La evaporación del solvente dio como resultado la 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (12 gramos), la cual se utilizó como tal para el siguiente paso.

MS (ES) *m/z* 136 (M+1).

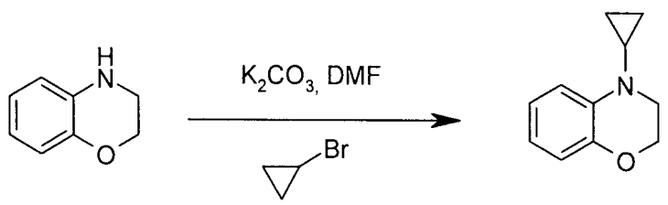
*Paso II*: A una solución agitada de la 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (4.0 gramos, 29.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros), se le agregó carbonato de potasio (10.22 gramos, 74.0 milimoles). Después de agitar durante cinco minutos, se agregó yodo-etano (3.5 mililitros, 44.4 milimoles), y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó mediante la adición de agua (20 mililitros), se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con agua (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (2.7 gramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.26-3.33 (m, 4H), 4.16 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.52-6.58 (m,

1H), 6.60-6.80 (m, 3H).

MS (ES) *m/z* 163.2 (M+1).

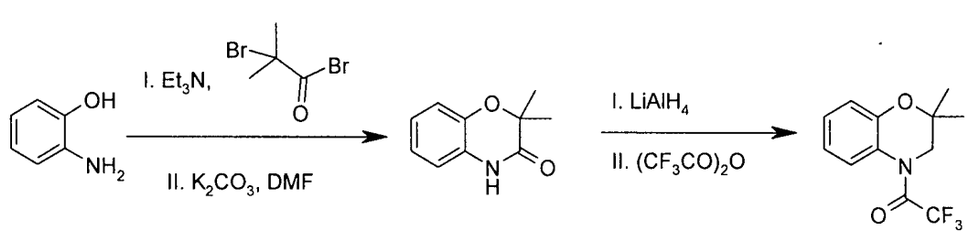
**Intermediario 3**




*Paso I.* A una solución agitada de la 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (5 gramos, 37.0 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros), se le agregó terbutóxido de potasio (6.22 gramos, 55.55 milimoles) a 0°C. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó bromo-ciclopropano (4.44 mililitros, 55.55 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (20 mililitros), se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (4.42 gramos).

MS (ES) *m/z* 176 (M+1).

**Intermediario 4**




*Paso I.* A una solución agitada de 2-amino-fenol (10 gramos, 9.2

milimoles) en diclorometano (92 mililitros) a 0°C, se le agregó bromuro de 2-bromo-isobutirilo (11.4 mililitros, 9.17 milimoles), seguido por trietil-amina (12.7 mililitros, 9.2 milimoles), y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mililitros), y luego se lavó con agua (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró sobre un evaporador giratorio, para dar la 2-bromo-N-(2-hidroxi-fenil)-2-metil-propionamida (21.8 gramos) como un sólido color café, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

*Paso II.* A una solución agitada de 2-bromo-N-(2-hidroxi-fenil)-2-metil-propionamida (21.8 gramos, 84.4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (85 mililitros) a 25°C, se le agregó carbonato de potasio (23.32 gramos, 168.99 milimoles), y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas. Después de la TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se diluyó con acetato de etilo (500 mililitros), y luego se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), salmuera (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró, para dar la 2,2-dimetil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (12.64 gramos) como un sólido color café, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar 8.5 gramos del compuesto puro.

MS (EI) *m/z* 178.2 (M+1).

*Paso III.* A una solución agitada de LAH (3.01 gramos, 79.10 milimoles) en tetrahidrofurano (80 mililitros) a 0°C, se le agregó 2,2-dimetil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (7.00 gramos, 39.5 milimoles) en

porciones, y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 1 hora, y luego a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada fría de sulfato de sodio, y se filtró a través de Celite, y se extrajo con diclorometano (100 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (50 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para dar la 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (6.09 gramos), la cual se utilizó como tal para la siguiente reacción sin purificación.

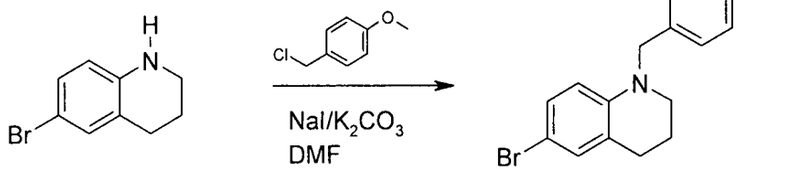
MS (EI) *m/z* 164.2 (M+1).

*Paso IV.* A una solución agitada de la 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (6 gramos, 36.8 milimoles) en diclorometano (75 mililitros) a 0°C, se le agregó anhídrido trifluoro-acético (6.2 mililitros, 44.2 milimoles), seguido por trietil-amina (6.2 mililitros, 44.2 milimoles), y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mililitros), y luego se lavó con agua (100 mililitros, 2 veces), salmuera (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró, para dar la 1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (9.46 gramos) como un sólido color café, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar 8.7 gramos del producto puro.

MS (EI) *m/z* 260.2 (M+1).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.97 (d, 1H).

**Intermediario 5**



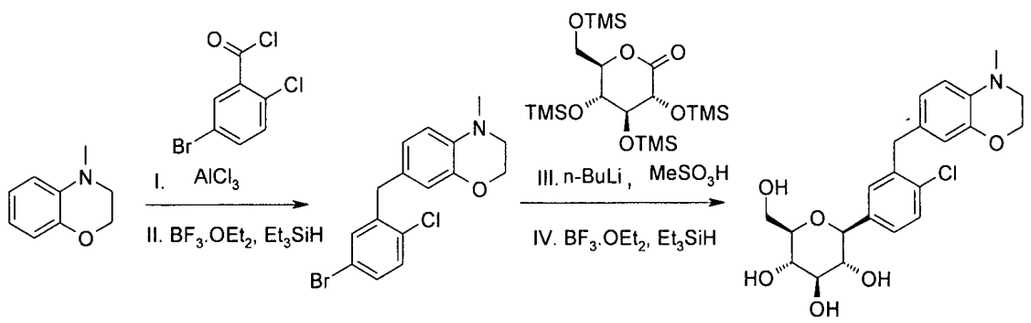

A una solución agitada de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (3.00 gramos, 12.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (3.3 gramos, 24.1 milimoles), yoduro de sodio (0.905 gramos, 6.0 milimoles), y cloruro de 4-metoxi-bencilo (2.5 mililitros, 18.1 milimoles), y se calentó a 50°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (20 mililitros, 2 veces), salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 6-bromo-1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (2.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

MS (ES) *m/z* 332.1, 334.1 (M+1)

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**




*Paso I.* A una solución agitada de la 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (2.00 gramos, 13.4 milimoles) en diclorometano (30 mililitros), se le agregó cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoílo (4.07 gramos, 16.1 milimoles) en diclorometano (20 mililitros) a 0°C, seguido por la adición de $AlCl_3$ (2.14 gramos, 16.1 milimoles). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La reacción se apagó vertiendo sobre hielo triturado, y se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (20 mililitros), $H_2O$ (20 mililitros), para obtener un producto crudo (3.0 gramos).

*Paso II.* Al producto crudo (0.9 gramos, 2.45 milimoles) en una mezcla de 1:2 de 1,2-dicloro-etano/MeCN (12 mililitros), se le agregaron $Et_3SiH$ (0.83 mililitros, 5.16 milimoles), y $BF_3.OEt_2$ (0.37 mililitros, 3.19 milimoles) simultáneamente a 20°C. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso (5 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano

(20 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (5 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 7-(5-bromo-2-cloro-bencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (0.375 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.89 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.32 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H) 7.19-7.32 (m, 3H).

MS (ES) *m/z* 351.8 (M+1)

*Paso III:* A una solución agitada de la 7-(5-bromo-2-cloro-bencil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (0.37 gramos, 1.06 milimoles) en tetrahidrofurano/tolueno (5 mililitros de mezcla de 1:2), se le agregó una solución 1.6 M de nBuLi en hexanos (0.68 mililitros, 1.06 milimoles) a 78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (0.49 gramos, 1.06 milimoles) en tolueno (5 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 4 horas, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (5 mililitros), y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ (5 mililitros), y se extrajo con diclorometano (10 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-

metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (0.178 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.82 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.75 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

MS (ES) *m/z* 466.3 (M+1).

*Paso IV*: A una solución agitada del (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (0.17 gramos, 0.37 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano (mezcla de 1:1, 6 mililitros), se le agregaron complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.09 mililitros, 0.75 milimoles), y trietil-silano (0.24 mililitros, 1.50 milimoles) a 10°C. Después de agitar durante 4 horas a la misma temperatura, la reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso (4 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (3 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (40 miligramos).

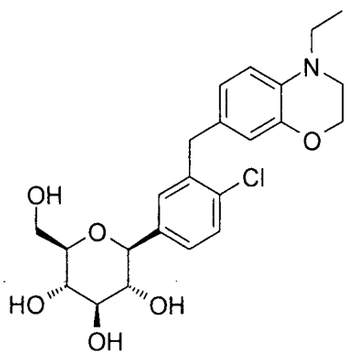
$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.80 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz,

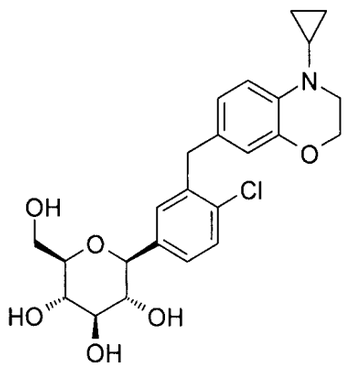
194

1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (Abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 4.4Hz, 2H), 6.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0, 1H).

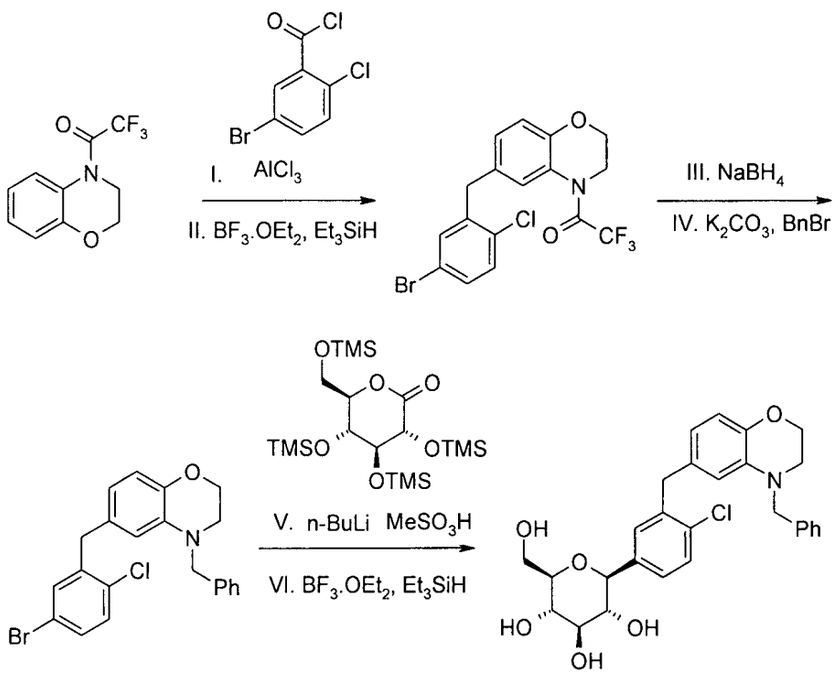
MS (ES) *m/z* 436.0 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos para el Ejemplo 1.

| **Ejemplo No.** | **Estructura / Nombre IUPAC** | **Datos espectrales** |
|---|---|---|
| 2 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.15-3.48 (m, 8H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 450.3 (M+1). |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 3 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2Hbenzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.54 (s, 2H), 0.75 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.15-3.50 (m, 6H), 3.66 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H); 3.91 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 462.3 (M+1). |

**Ejemplo 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**




*Paso I.* A una solución agitada de la 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (6.5 gramos, 28.1 milimoles) en diclorometano (45 mililitros), se le agregaron cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoílo (8.54 gramos, 33.7 milimoles) en diclorometano (35 mililitros), y $AlCl_3$ (5.61 gramos, 42.2 milimoles) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La reacción se apagó vertiendo sobre hielo triturado, y se extrajo con diclorometano (50 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (30 mililitros), $H_2O$ (20 mililitros), y el solvente se evaporó, para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (10.0 gramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 4.03 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J =

4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.42 (amplia s, 1H).

MS (ES) *m/z* 450 (M+2)

*Paso II.* A una solución agitada de la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (1.0 gramos, 2.23 milimoles) en 1:2 de 1,2-dicloro-etano/MeCN (12 mililitros), se le agregaron $Et_3SiH$ (0.755 mililitros, 4.68 milimoles), y $BF_3.OEt_2$ (0.34 mililitros, 2.90 milimoles) simultáneamente a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, y se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso (10 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (5 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (0.60 gramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (amplia s, 1H).

*Paso III:* A una solución agitada de la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (8.6 gramos, 19.8 milimoles) en etanol (40 mililitros), se le agregó $NaBH_4$ en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante la

noche. El exceso de $NaBH_4$ se apagó mediante la adición de HCl acuoso. El etanol se evaporó, y el residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio, seguido por la evaporación del solvente, para proporcionar la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (6.1 gramos).

*Paso IV*: A una solución agitada de la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (8.0 gramos, 23.66 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (35 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (6.53 gramos, 36.0 milimoles), bromuro de bencilo (4.33 mililitros, 35.50 milimoles), y se calentó a 50°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó mediante la adición de agua (50 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (7.0 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.40 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0, Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 429.9 (M+2).

*Paso V:* A una solución agitada de la 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (7.0 gramos, 16.3 mili-

moles) en tetrahidrofurano-tolueno (40 mililitros de mezcla de 1:2), se le agregó una solución 1.6 M de *n*-BuLi en hexanos (10.46 mililitros, 16.35 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (7.62 gramos, 16.35 milimoles) en tolueno (25 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 4 horas, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (50 mililitros), y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mililitros), y se extrajo con diclorometano (25 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5.0 gramos).

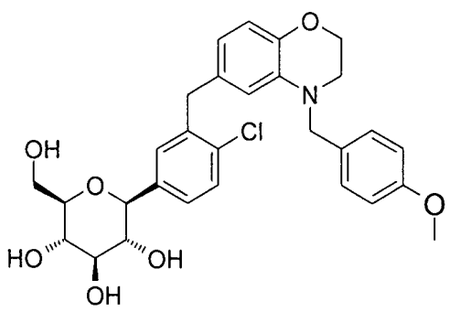
*Paso VI*: A una solución agitada del (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5.0 gramos, 9.24 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano (mezcla de 1:1, 40 mililitros), se le agregaron complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (2.34 mililitros, 18.48 milimoles), y trietil-silano (5.95 mililitros, 36.9 milimoles) a -10°C. Después de agitar durante 4 horas a la misma temperatura, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla

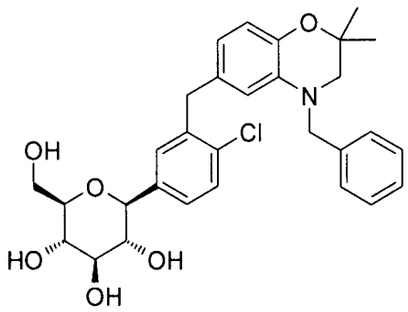
resultante se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (3.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H).

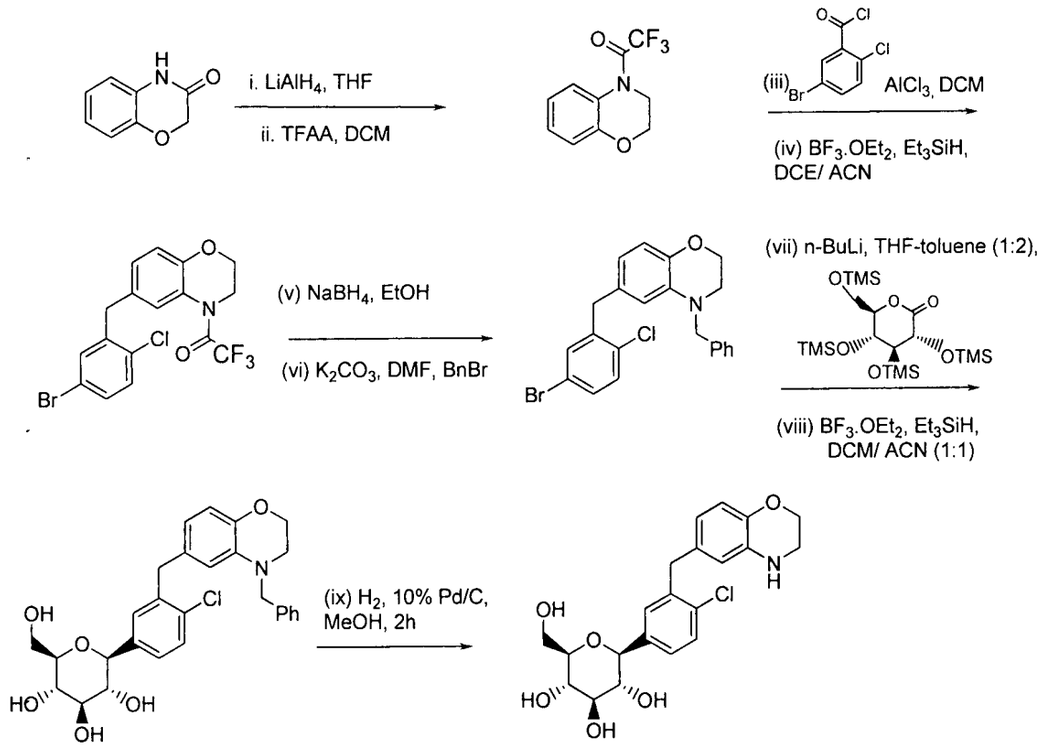
MS (ES) *m/z* 511.8 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos para el Ejemplo 4.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 5 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[4-(4-metoxi-bencil)-3,4- | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, 11.6 Hz, 1H), 3.91 (Abq, 14.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | 1H), 4.17 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 541.8 (M+1). |
| 6 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.26 (s, 6H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.56 (s, 4H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 8H). MS (ES) *m/z* 540.2 (M+1) |

**Ejemplos 7 y 8:**




**Ej. 7** **Ej. 8**

*Paso I.* A una suspensión agitada de $LiAlH_4$ (7.6 gramos, 201 milimoles) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a 0°C, se le agregó 4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (15 gramos, 100 milimoles) en 30 mililitros de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de enfriarse, el exceso de $LiAlH_4$ se apagó mediante la adición de acetato de etilo (30 mililitros), seguido por una solución acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mililitros), y se

secaron sobre $Na_2SO_4$. La evaporación del solvente dio como resultado la benzoxazina (12 gramos), la cual se utilizó como tal para el siguiente paso.

MS (ES) *m/z* 136 (M+1)

*Paso II.* A una solución helada de benzoxazina (4.5 gramos, 33.3 milimoles) en diclorometano (25 mililitros), se le agregó anhídrido trifluoro-acético (6.95 mililitros, 49.9 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, entonces se apagó mediante la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron, para proporcionar la 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (6.5 gramos).

MS (ES) *m/z* 232 (M+1)

Paso III: A una solución agitada del ácido 2-bromo-5-cloro-benzoico (8 gramos, 34.0 milimoles) en diclorometano (35 mililitros), se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), y cloruro de oxalilo (3.54 mililitros, 37.4 milimoles) por goteo a 0°C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar el cloruro de 2-bromo-5-cloro-benzoílo (8.5 gramos). El producto crudo se utilizó sin mayor purificación.

A una solución helada de cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoílo en diclorometano (35 mililitros), se le agregó 1-(2,3-dihidro-benzo-

199

[1,4]-oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (6.5 gramos, 28.1 milimoles) en diclorometano (45 mililitros), seguida por $AlCl_3$ (5.61 gramos, 42.2 milimoles) en porciones. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La reacción se apagó vertiéndola sobre hielo triturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (100 mililitros), y agua (100 mililitros), y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo, el cual se recristalizó a partir de acetato de etilo caliente, para proporcionar la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (10.0 gramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 4.03 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.42 (amplia s, 1H).

MS (ES) *m/z* 450 (M+2)

*Paso IV.* A una solución agitada de la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (36 gramos, 80.35 milimoles) en 1,2-dicloro-etano:MeCN, 1:2 (180 mililitros), se le agregaron $BF_3.OEt_2$ (13.2 mililitros, 104 milimoles), y $Et_3SiH$ (26.9 mililitros, 168.7 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y entonces se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso (aproximadamente 200 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (200 mililitros), y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (30 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H).

*Paso V:* A una solución agitada de la 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (8.6 gramos, 19.8 milimoles) en etanol (40 mililitros), se le agregó $NaBH_4$ (1.5 gramos, 39.0 milimoles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El exceso de $NaBH_4$ se apagó mediante la adición de $NH_4Cl$ acuoso, y el etanol se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (6.1 gramos).

MS (ES) *m/z* 340 (M+2).

*Paso VI*: A una solución agitada de la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (8.0 gramos, 23.66 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (35 mililitros), se le agregaron carbonato de

potasio (6.53 gramos, 47.3 milimoles), y bromuro de bencilo (4.33 mililitros, 35.50 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 8 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó mediante la adición de agua helada (50 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró hasta obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (7.0 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.40 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0, Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 430 (M+2).

*Paso VII:* A una solución agitada de la 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (7.0 gramos, 16.3 milimoles) en tetrahidrofurano-tolueno, 1:2 (40 mililitros), se le agregó una solución 1.6 M de *n*-BuLi en hexanos (10.46 mililitros, 16.35 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (7.62 gramos, 16.35 milimoles) en tolueno (25 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se

agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (70 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, y entonces se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aproximadamente 25 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5.0 gramos).

**Ejemplo 7: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso VIII*: A una solución agitada del (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5.0 gramos, 9.24 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano, 1:1 (40 mililitros), se le agregaron complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (2.34 mililitros, 18.48 milimoles), y trietil-silano (5.95 mililitros, 36.9 milimoles) a -5°C. Después de agitar durante 4 horas a la misma temperatura, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se

combinaron y se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (3.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H).

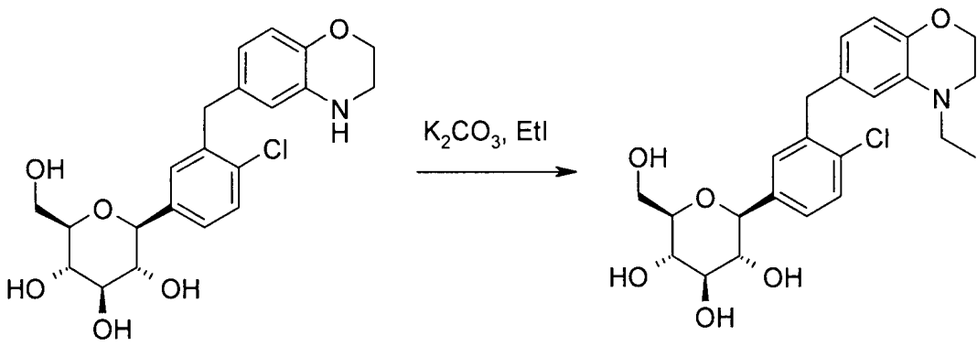
MS (ES) *m/z* 511.8 (M+1)

**Ejemplo 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso IX*: A una solución del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (2.4 gramos, 4.68 milimoles) en metanol (15 mililitros), se le agregaron paladio al 10 por ciento sobre carbón (240 miligramos), y 0.05 mililitros de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, entonces se filtra a través de un lecho de Celite (el cual se lavó con metanol). El filtrado resultante se concentró hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1.6 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.24-3.34 (m, 2H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (ABq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.42-6.50 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**Ejemplo 9: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

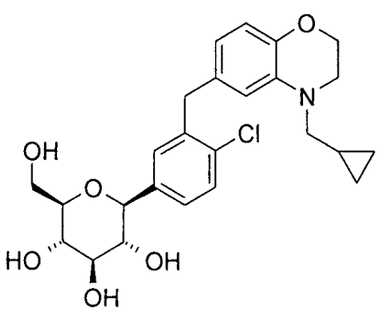


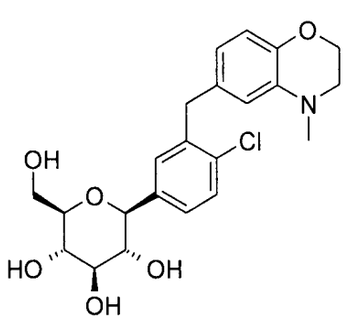

A una solución agitada del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (0.1 gramos, 0.23 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (0.065 gramos, 0.47 milimoles), yoduro de etilo (0.028 mililitros, 0.35 milimoles), y se agitó la solución a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua (2 mililitros), se extrajo con diclorometano (5 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con agua (5 mililitros), salmuera (5 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-

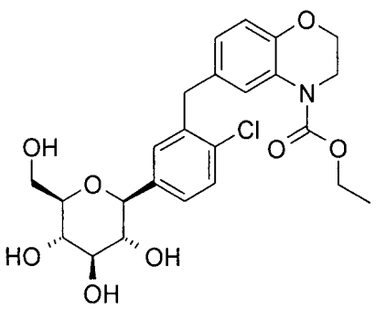
etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (20 miligramos).

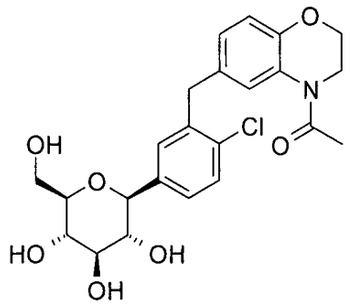
$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 450 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos para el Ejemplo 9.

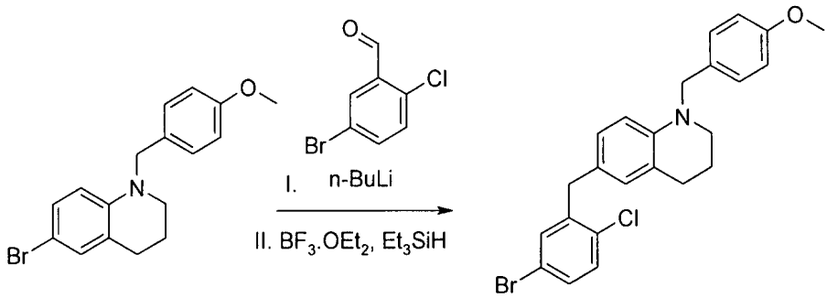
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 10 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.118 (s, 2H), 0.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 8H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H) 3.94 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.0, 2H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 |

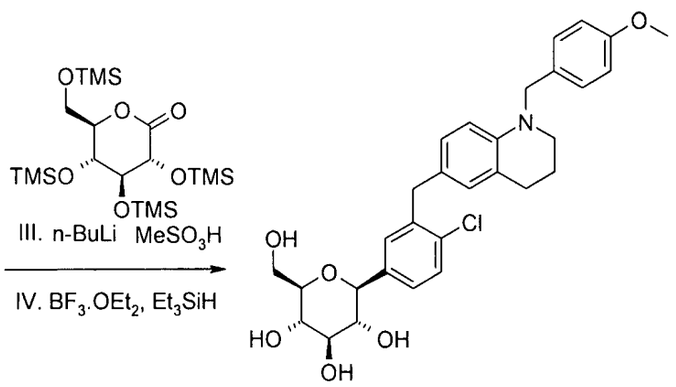
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | | (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H) 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 476.3 (M+1). |
| 11 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.20-3.32 (m, 3H), 3.37 (s, 3H); 3.40-3.55 (m, 3H), 3.61 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.93 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.0, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-(s, 1H) 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 435 (M+1). |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 12 |  <br>etil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-carboxílico | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.25 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.99 (Abq, J = 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H) 7.61 (s, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 494.3 (M+1). |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 13 |  <br>1-{6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-etanona | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.25 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)<br>MS (ES) *m/z* 464.2 (M+1). |

**Ejemplo 14: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**




*Paso I*: A una solución enfriada de 6-bromo-1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (2.5 gramos, 7.5 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros), se le agregó n-butil-litio 1.6 M en hexanos (4.7 mililitros, 7.5 milimoles) a -78°C, y se agitó durante 30 minutos. Ésta se transfirió a una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (1.73 gramos, 7.9 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces). La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice, para dar el (5-bromo-2-cloro-fenil)-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-metanol (2.31 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.95-2.10 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91-7.91 (m, 7H). MS (ES) m/z 474.1 (M+2).

Paso *II:* A una solución helada de (5-bromo-2-cloro-fenil)-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-metanol (2.2 gramos, 4.7 milimoles) en diclorometano (50 mililitros), se le agregó $Et_3SiH$ (3.7 mililitros, 23.3 milimoles), seguido por $BF_3.OEt_2$ (1.5 mililitros, 11.6 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (10 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (1.48 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.47-7.29 (m, 10H). MS (ES) m/z 458.1 (M+2).

*Paso III:* A una solución agitada de la 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (700 miligramos, 1.5 milimoles) en tetrahidrofurano-tolueno (15 mililitros de mezcla de

1:2), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (1.0 mililitros, 1.5 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (715 miligramos, 1.5 milimoles) en tolueno (10 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 40 minutos, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (30 mililitros), y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (330 miligramos).

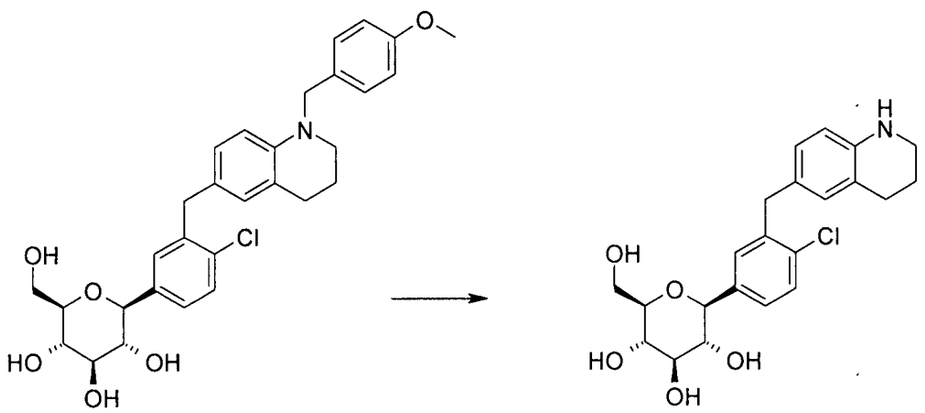
MS (ES) m/z 570.2 (M+1).

*Paso IV:* A una solución agitada del (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (325 miligramos, 0.6 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano (mezcla de 1:1, 14 mililitros), se le agregaron trietil-silano (0.4 mililitros, 2.2 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.15 mililitros, 1.1 milimoles) a -20°C. Después de agitar durante 4 horas a 0°C, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (8 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20

mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (160 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.91-1.96 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 6H), 3.67 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.95 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 540.0 (M+1).

**Ejemplo 15: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

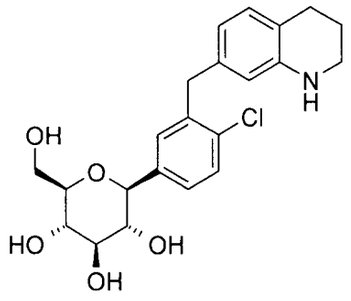


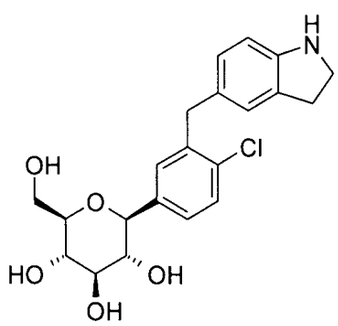

A una solución del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (135 miligramos, 0.25 milimoles) en

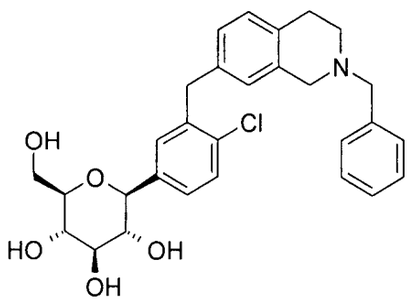
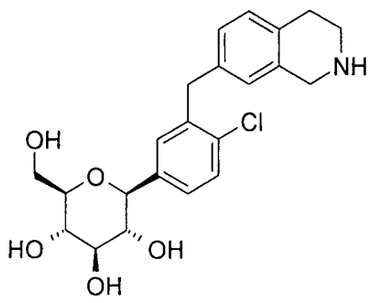
metanol (5 mililitros), se le agregaron paladio al 10 por ciento sobre carbón (60 miligramos), y 0.05 mililitros de HCl concentrado, y se agitó bajo presión de globo de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (74 miligramos).

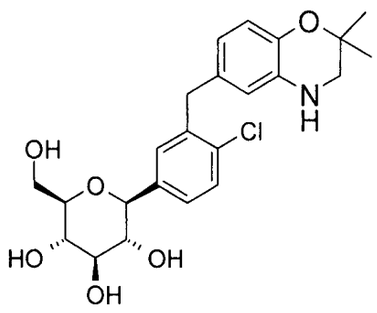
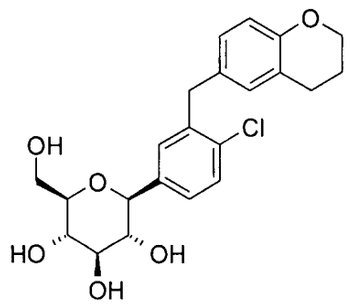
$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.25-3.46 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) m/z 420.0 (M+1).

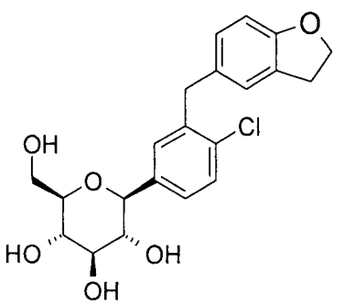
Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos para los Ejemplos 14 ó 15.

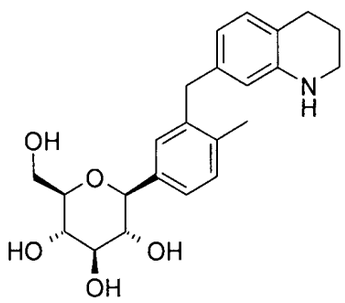
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 16 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro- | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26-3.46 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 12.0, 4.8, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | 3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | 4.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 420.0 (M+1). |
| 17 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.26-3.45 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 15.2, 1H), 4.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 406.0 (M+1). |

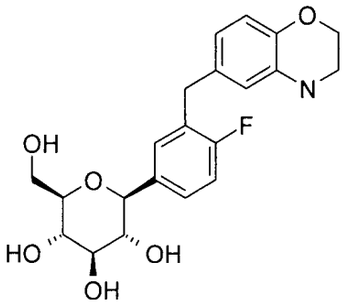
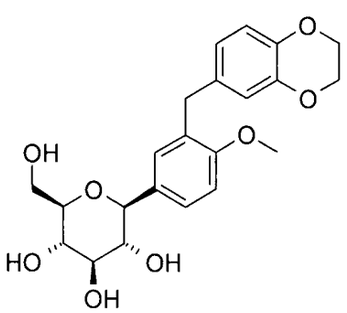
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 18 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.82-2.89 (m, 4H), 3.25-3.47 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.40 (m, 10H). MS (ES) *m/z* 510.0 (M+1). |
| 19 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 6H), 3.71 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 419.9 (M+1). |

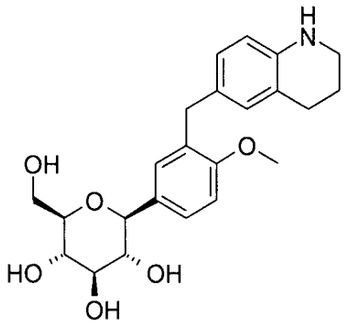
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 20 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.26 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H).<br>MS (ES) *m/z* 450.0 (M+1) |
| 21 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-croman-6-il-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.93-1.96 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 6.60 |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | | (d, J = 8.16 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.16 Hz, 1.98 Hz 1H), 7.30 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.16 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 420.9 (M+1), 4437.9 (M+18) |
| 22 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.17 (t, J = 8.56 Hz, 2H), 3.30-3.46 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.56 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1 Hz, 2.0 Hz 1H), |

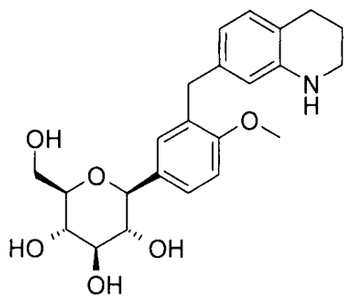
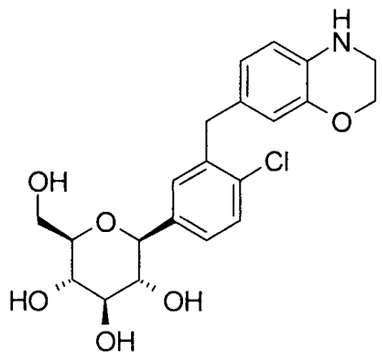
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | | 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 424.0 (M+18) |
| 23 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.2, 1H), 3.78-3.88 (m, 3H), 4.06 (d, 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H). MS (ES) *m/z* 400.3 (M+1). |

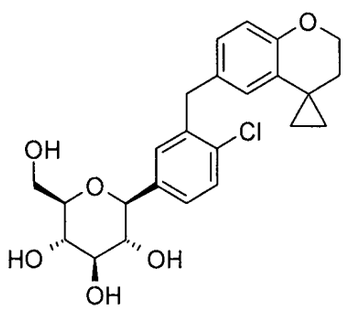
209

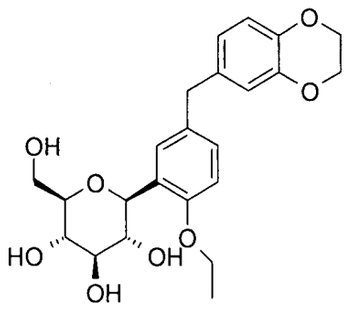
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 24 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-fluoro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.29-3.48 (m, 6H), 3.71 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 3H), 4.10 (d, J = 9.2, 1H), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.31 (m, 3H). MS (ES) *m/z* 406.3 (M+1). |
| 25 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran- | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.76-3.89 (m, 6H), 4.05 (d, J = 9.6, 1H), 4.18 (s, 4H), 6.64-6.67 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 436.0 |

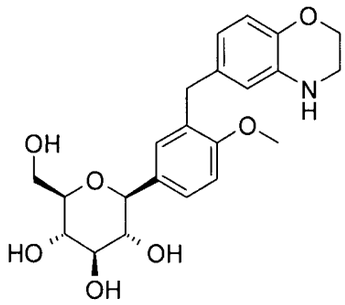
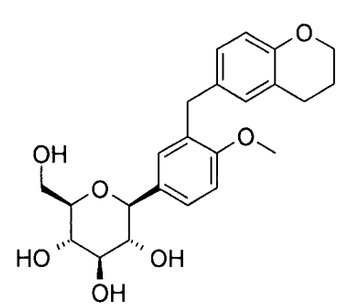
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | 3,4,5-triol | (M+18). |
| 26 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 12.0, 4.8, 1H), 3.74-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H) 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 416.0 (M+1). |

40

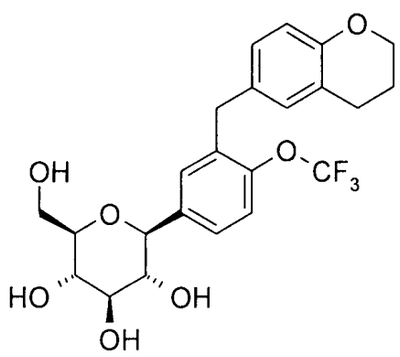
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 27 |  (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 12.0, 5.2, 1H), 3.72-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36-6.42 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 416.1 (M+1). |
| 28 |  | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.26-3.47 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.40- |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | 6.45 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS (ES) *m/z* 421.9 (M+1). |
| 29 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4,4-espiro-ciclopropil-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.80-0.83 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 2H), 1.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H),7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H). |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | | MS (ES) *m/z* 447.2 (M+1). |
| 30 |  <br>2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-2-etoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H). MS (ES) *m/z* 449.9 (M+18). |

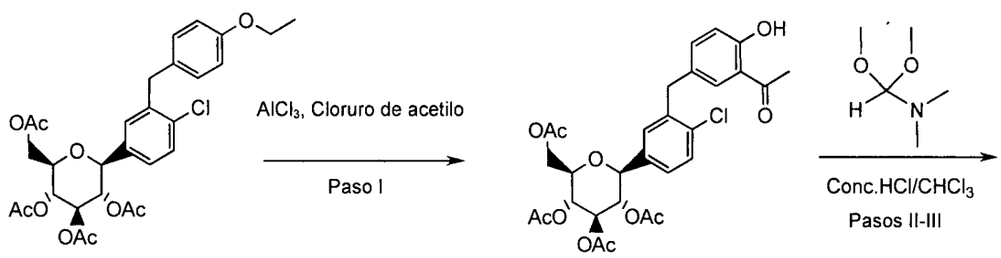
| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 31 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.25-3.28 (m, 1H), 3.3-3.88 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 8.0 y 1.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4 y 2.0 Hz,1H). MS (ES) *m/z* 418.0 (M+1). |
| 32 |  | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.94-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 3H), 3.66- |

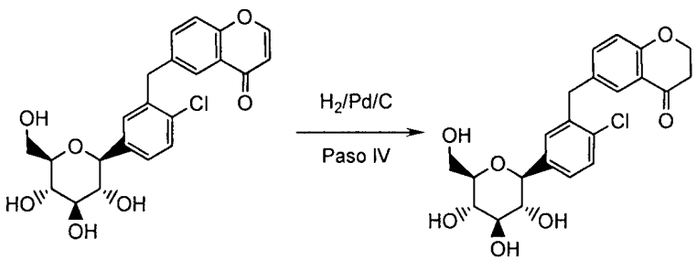
212

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | 3.70 (m, 1H), 3.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 y 2.4 Hz,1H). MS(ES) *m/z* 434.1 (M+18). |
| 33 |  (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-trifluoro-metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil- | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.91-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 4.09-4.11 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | tetrahidro-piran-3,4,5-triol | 2H), 7.23 (dd, J = 8.4 y 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36-(dd, J = 2.0 y 8.4 Hz,1H). MS(ES) *m/z* 471.0 (M+1). |

**Ejemplos 34 y 35:**




**Ej. 34** **Ej. 35**

*Paso I:* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-

213

metil-éster del ácido acético (13.00 gramos, 22.56 milimoles) preparado empleando los procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* 2008, 51(5),1145-49, en 1,2-dicloro-etano (130 mililitros), se le agregó cloruro de acetilo a 0°C. Subsiguientemente, se agregó $AlCl_3$ (9.03 gramos, 67.68 milimoles), durante 30 minutos a una velocidad para asegurar que la temperatura no excediera de 4°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se apagó vertiendo sobre hielo, y la suspensión resultante se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con diclorometano (100 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió bajo presión reducida, para obtener un producto crudo (12 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.0 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.96-4.0 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 3H), 4.31 (dd, J = 12.4 Hz, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3 Hz, 1.95 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 590.9 (M+1)

*Paso II:* Al (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(3-acetil-4-hidroxi-bencil)-4-cloro-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (12.00 gramos, 20.32 milimoles), se le agregó dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros, 22.35 milimoles). La mezcla

de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (30 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (150 mililitros, 3 veces), el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener un producto crudo (8.12 gramos). El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin mayor purificación.

MS (ES) m/z 477.9 (M+1)

**Ejemplo 34: 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromen-4-ona**

*Paso III:* A la (E)-1-{5-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2-hidroxi-fenil}-3-dimetil-amino-propenona (8.00 gramos, 16.77 milimoles) en cloroformo (80 mililitros), se le agregó HCl concentrado (3 mililitros). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (150 mililitros, 3 veces), el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener un producto crudo (4.0 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.28-3.47 (m, 5H), 3.70 (dd, J = 12.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 432.8 (M+1)

**Ejemplo 35: 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-**

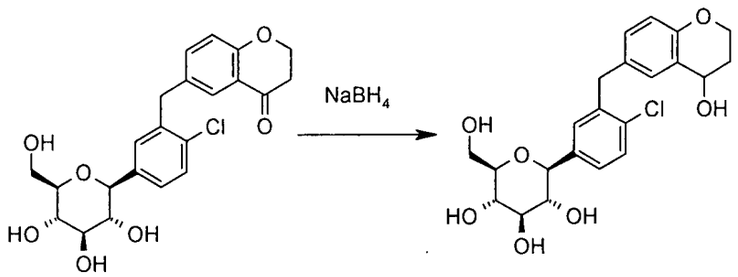
**hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-4-ona**

*Paso IV:* A una solución agitada de la 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromen-4-ona (0.10 gramos, 0.2315 milimoles) en acetato de etilo (2.5 mililitros), se le agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón (20 miligramos, 20 por ciento en peso/peso), seguido por metanol (2.5 mililitros). Después de agitar durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título (41 miligramos)

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 12.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 434.9 (M+1)

**Ejemplo 36: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**



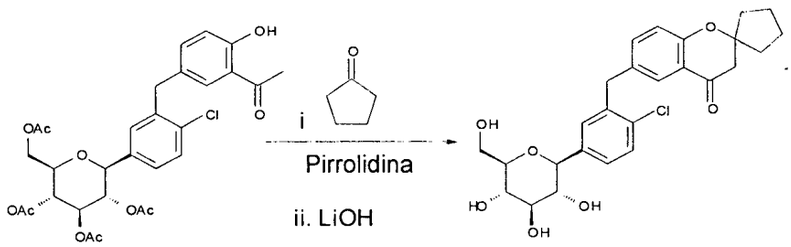

A una solución de la 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-4-ona

(0.1 gramos, 0.23 milimoles) en metanol (3 mililitros), se le agregó borohidruro de sodio (0.017 gramos, 0.46 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y se apagó mediante la adición de agua (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (150 mililitros, 3 veces), el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante HPLC de preparación (rendimiento = 30 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.95-2.06 (m, 2H), 3.26-3.46 (m, 5H), 3.68 (dd, J = 11.9 Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.65 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 453.9 (M+18)

**Ejemplo 37: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**




*Paso I:* Al (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(3-acetil-4-hidroxi-bencil)-4-cloro-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido

E 215

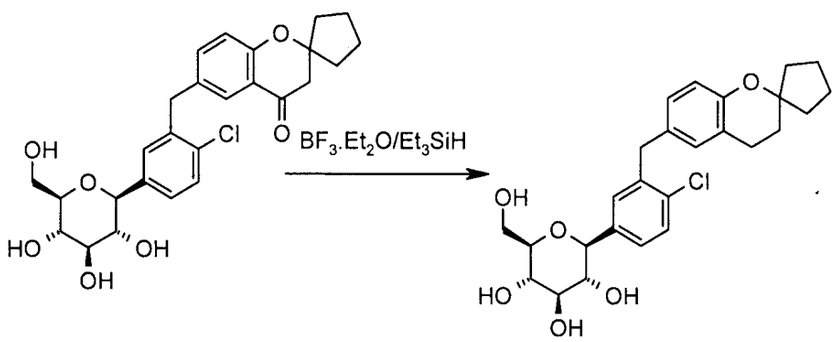
acético (0.1 gramos, 0.17 milimoles), se le agregó ciclopentanona (0.015 mililitros, 0.17 milimoles), seguida por pirrolidina (0.056 mililitros, 0.34 milimoles). La mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 4 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua (3 mililitros), se extrajo con acetato de etilo (5 mililitros, 3 veces), y solvente se removió bajo presión reducida, para obtener un producto crudo (0.1 gramos), el cual se utilizó para la siguiente reacción como tal.

*Paso II:* A una solución agitada del producto crudo obtenido en el Paso 1 en tetrahidrofurano:MeOH (3:2, 5 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (0.02 gramos, 0.52 milimoles) en agua (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 mililitros), se extrajo con acetato de etilo (5 mililitros, 3 veces), y el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar el compuesto del título (20 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.64-1.86 (m, 6H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 3.26-3.47 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 11.7 Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 489.4 (M+1)

**Ejemplo 38: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

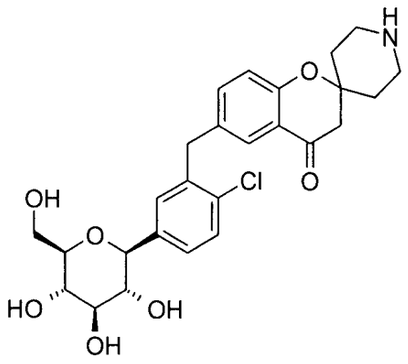



A la 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,2-espiro-ciclopentil-croman-4-ona (0.125 gramos, 0.26 milimoles) en acetonitrilo/1,2-dicloro-etano (mezcla de 1:1, 2 mililitros), se le agregó trietil-silano (0.15 mililitros, 1 milimol), seguido por trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.06 mililitros, 0.5 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y entonces se calentó hasta 60°C durante 2 horas, se apagó con $NaHCO_3$ saturado (5 mililitros), se extrajo con diclorometano (10 mililitros, 3 veces), y el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento = 5 miligramos).

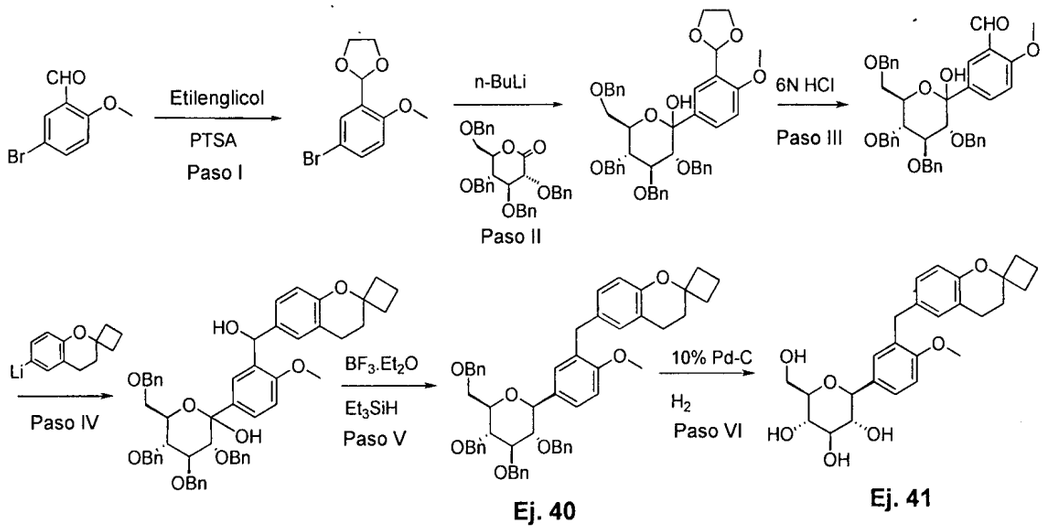
$^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.61-1.70 (m, 6H), 1.86-1.89 (m, 6H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27-3.46 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H).

MS (ES) m/z 475.0 (M+1)

El siguiente ejemplo se preparó empleando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 38.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 39 |  <br>6-[[2-cloro-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-fenil]-metil]-espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.85-1.95 (m, 2H), 2.25 (d, J = 14 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.25-3.47 (m, 9H), 3.69 (dd, J = 11.7 & 4.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.5. Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).<br>MS (ES) *m/z* 503.9 (M+1) |

**Ejemplos 40 y 41:**




*Paso I:* A una solución agitada de 5-bromo-2-metoxi-benzaldehído (5.0 gramos, 23.25 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregaron etilen-glicol (2.6 mililitros, 46.5 milimoles), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (0.45 gramos, 2.32 milimoles), y la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente durante 2 horas, y se apagó con $NaHCO_3$ saturado (50 mililitros). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 2 veces), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 2-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-[1,3]-dioxolano (3.75 gramos).

*Paso II:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso I (3.50 gramos, 13.51 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó n-butil-litio (8.5 mililitros, 13.51 milimoles) a

-78°C y se agitó durante 1 hora. La tetra-OBn-glucaranolactona (7.25 gramos, 13.51 milimoles) en tolueno (20 mililitros), se enfrió a -78°C, y a esto se agregó la sal de litio preparada anteriormente a -78°C, y se agitó durante 1 hora, se apagó con una solución saturada de $NH_4Cl$ (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (70 mililitros, 2 veces). La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-2-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-2-ol (4.8 gramos).

*Paso III:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso II (4.80 gramos, 6.68 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó HCl 6 N (10 mililitros), y se agitó durante 16 horas. Esta mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (100 mililitros), se lavó con $NH_4Cl$ saturado (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 2-metoxi-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-2-hidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-benzaldehído (3.2 gramos).

*Paso IV:* A una solución agitada de 6-bromo-espiro-[croman-2,1'-ciclobutano] (0.563 gramos, 2.23 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) a -78°C, se le agregó n-butil-litio (1.45 mililitros, 2.23 milimoles), y se agitó durante 1 hora. El compuesto obtenido en el Paso III (0.3 gramos, 0.45 milimoles) en tolueno (3 mililitros) se

enfrió a -78°C, y a esto se agregó la sal de litio preparada anteriormente a -78°C. Esta mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se apagó con $NH_4Cl$ saturado (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la [2-metoxi-5-[(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloxi-metil)-2-hidroxi-tetrahidro-piran-2-il]-fenil]-espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metanona (0.250 gramos).

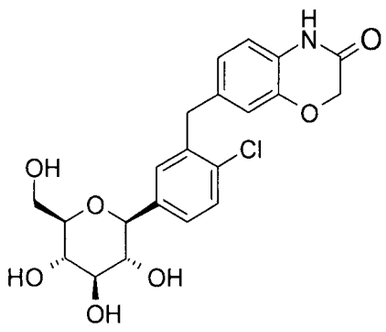
**Ejemplo 40: 6-(2-metoxi-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-(benciloxi)-6-(benciloxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-espiro-[croman-2,1'-ciclobutano**

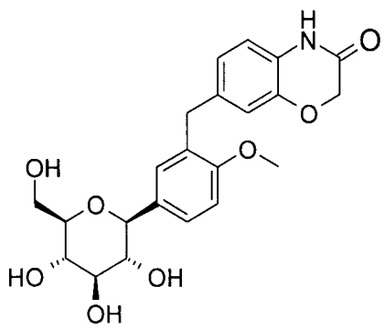
*Paso V:* A una solución agitada del compuesto obtenido en el Paso IV (0.250 gramos, 0.29 milimoles) en dicloro-etano (2 mililitros), y acetonitrilo (2 mililitros) a -30°C, se le agregó trietil-silano (0.28 gramos, 1.03 milimoles), seguido por trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.13 gramos, 1.76 milimoles), y sé agitó a -30°C durante 5 horas, y entonces a 25°C durante 16 horas. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 mililitros, 2 veces), se lavó con salmuera (5 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento = 0.21 gramos).

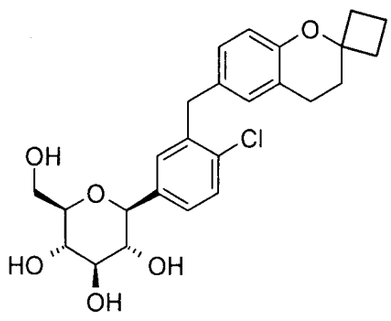
**Ejemplo 41: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-metoxi-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso VI:* A una solución agitada del compuesto obtenido en el paso V (0.21 gramos, 0.25 milimoles) en acetato de etilo (5 mililitros), se le agregó paladio sobre carbón al 10 por ciento en peso/peso (50 miligramos), seguido por una gota de HCl concentrado. La reacción se agitó durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (22 miligramos).

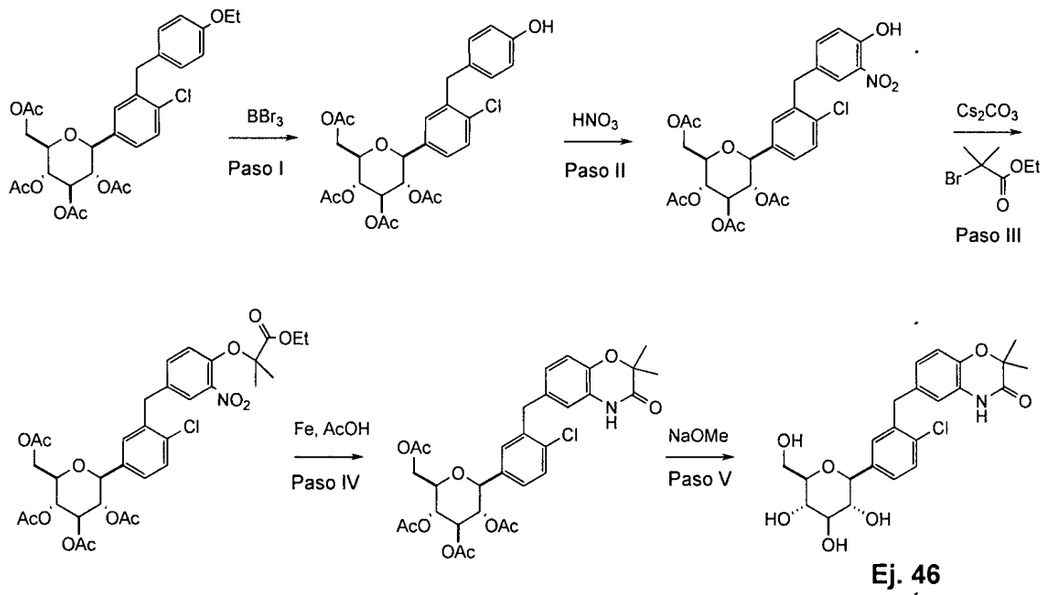
Los siguientes ejemplos se prepararon empleando procedimientos análogos a los descritos para los Ejemplos 40 y 41.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 42 |  7-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5- | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ 3.09-3.26 (m, 3H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.52 |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| | trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona | (s, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97-4.97 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H). MS (ES) *m/z* 436.0 (M+1). |
| 43 |  7-[2-metoxi-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.30-3.44 (m, 5H), 3.67 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.73-6.90 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.31, 1.7 Hz, 1H) MS (ES) *m/z* 432.1 (M+1) |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 44 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ 1.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11-3.27 (m, 5H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H),<br>MS (ES) *m/z* 461.0 (M+1) |

**Ejemplos 45 y 46:**




**Ej. 45** **Ej. 46**

*Paso I:* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (4.0 gramos, 6.93 milimoles) preparado empleando los procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* 2008, 51(5), 1145-49, en diclorometano (40 mililitros), se le agregó una solución 1 molar de $BBr_3$ (34.6 mililitros, 34.6 milimoles) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78°C durante 1.5 horas, y a -30°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), se extrajo con diclorometano, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (2.9 gramos).

220

*Paso II:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso I (2 gramos, 3.64 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó TBAB (117 miligramos, 0.364 milimoles), ácido nítrico acuoso al 6 por ciento (20 milimoles) a 0-5°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se concentró, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-3-nitro-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (1.5 gramos)

*Paso III:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso II (0.70 gramos, 1.178 milimoles) en acetonitrilo anhidro (10 mililitros), se le agregaron $Cs_2CO_3$ anhidro (1.5 gramos, 4.71 milimoles), y etil-éster del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (0.6 mililitros, 5.89 milimoles). La reacción se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Se agregó una cantidad adicional de etil-éster del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (0.6 mililitros, 5.89 mili-moles) a temperatura ambiente, y se continuó el calentamiento durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con acetonitrilo anhidro, y se concentró, para obtener el producto crudo, el cual contenía cantidades variables de los productos resultantes de la hidrólisis parcial de los acetatos. El producto crudo se reacetiló utilizando anhídrido acético, piridina y DMAP en diclorometano. La reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2

veces), se lavó con HCl diluido, agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar el etil-éster del ácido 2-{4-[2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-acetoxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2-nitro-fenoxi}-2-metil-propiónico (515 miligramos).

**Ejemplo 45: Acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-[(2,2-dimetil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-il)-metil]-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo**

*Paso IV:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso III (515 miligramos, 0.73 milimoles) en ácido acético glacial (8 mililitros), se le agregó polvo de hierro (400 miligramos, 7.1 milimoles), y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 mililitros), y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar el acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-[(2,2-dimetil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-il)-metil]-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo (365 miligramos)

**Ejemplo 46: 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,2-dimetil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona**

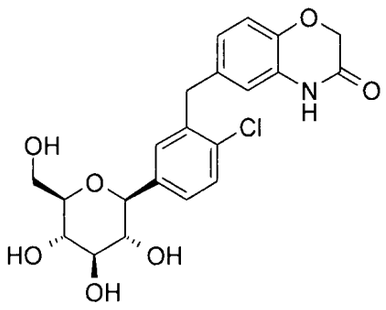
*Paso V:* A una solución agitada del compuesto preparado en el Paso IV (141 miligramos, 0.22 milimoles) en metanol (6 mililitros), se le agregó NaOMe (70 miligramos, 1.29 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó, y el

producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (50 miligramos)

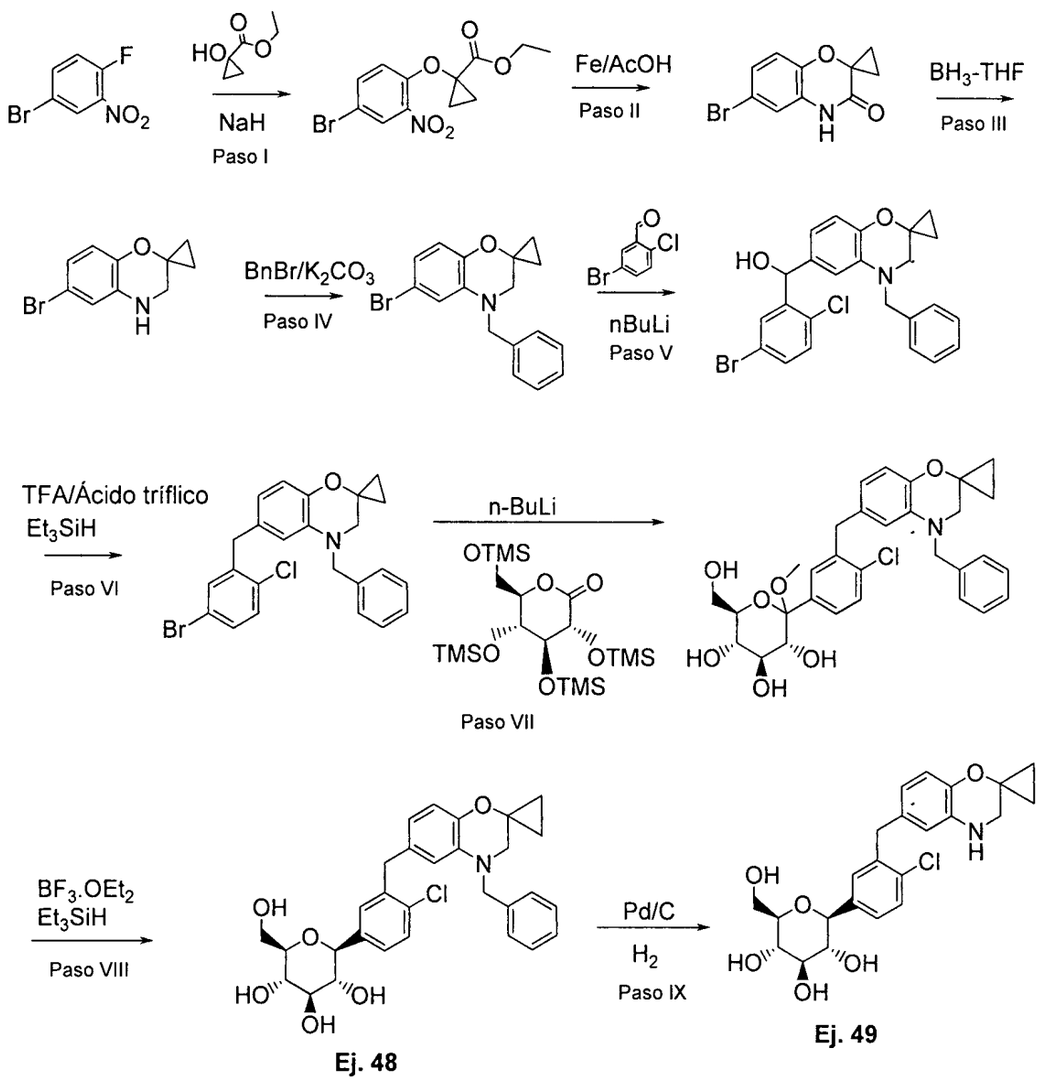
$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.42 (s, 6H), 3.27-2.49 (m, 4H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)

MS (ES) m/z 464.0 (M+1)

El siguiente ejemplo se preparó empleando procedimientos análogos a los descritos para los Ejemplos 45 y 46.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 47 |  <br>6-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-3(4H)-ona | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ 3.09-3.26 (m, 5H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.85-4.03 (m, 3H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.82-4.97 (m, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8 & 2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS(ES) *m/z* 436.0 (M+1). |

**Ejemplos 48 y 49:**




*Paso I.* A una solución agitada de carboxilato de etil-1-hidroxi-ciclopropano (2.93 gramos, 20.5 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (60 por ciento en aceite mineral, 981 miligramos, 24.5 milimoles) bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, se agregó 15-corona-5 (0.2 mililitros), seguida por 4-bromo-2-nitro-fluoro-fenol (4.5 gramos, 20.5

222

milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se apagó mediante la adición de metanol (1.5 mililitros), y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el etil-éster del ácido 1-(4-bromo-2-nitro-fenoxi)-ciclopropan-carboxílico (3.51 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-1.42 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 329.9 (M+1).

*Paso II.* A una solución agitada del etil-éster del ácido 1-(4-bromo-2-nitro-fenoxi)-ciclopropan-carboxílico (3.5 gramos, 10.6 milimoles) en ácido acético glacial (40 mililitros), se le agregó polvo de hierro (5.9 gramos, 106.1 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio, entonces la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 6-bromo-espiro-[4H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-3-ona (2.51 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 1.14-1.25 (m, 4H), 6.82 (d, J =

8.4 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 10.86 (s, 1H).

MS (ES) *m/z* 256.2 (M+1).

*Paso III.* A una solución agitada de 6-bromo-espiro-[4H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-3-ona (2.6 gramos, 10.2 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (51.0 mililitros, 51.2 milimoles). Después de poner a reflujo durante 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó mediante la adición de metanol. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 6-bromo-espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (2.3 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68-0.71 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.87 (bs, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 240.1 (M+1).

*Paso IV.* A una solución agitada de 6-bromo-espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (3.11 gramos, 12.9 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (3.6 gramos, 26.0 milimoles), y bromuro de bencilo (1.61 mililitros, 13.6 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C

durante 6 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-bencil-6-bromo-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (1.13 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.62-0.65 (m, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H).

MS (ES) *m/z* 330.0 (M+1).

*Paso V.* A una solución agitada de 4-bencil-6-bromo-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (1.12 gramos, 3.4 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (2.12 mililitros, 3.4 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y entonces se transfirió a una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (745 miligramos, 3.4 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice, para proporcionar el (4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-(5-bromo-2-cloro-fenil)-metanol (790 miligramos).

MS (ES) *m/z* 470.0 (M+1).

*Paso VI.* A una solución helada de (4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-(5-bromo-2-cloro-fenil)-metanol (780 miligramos, 1.7 milimoles) en ácido trifluoro-acético (4 mililitros), se le agregó trietil-silano (1.32 mililitros, 8.3 milimoles), seguido por ácido tríflico (0.15 mililitros, 1.7 milimoles). Después de calentar la mezcla durante 15 minutos a 50°C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El ácido trifluoro-acético se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se absorbió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-bencil-6-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-metil]-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (715 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.64-0.67 (m, 2H), 1.04-1.07 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 8H).

MS (ES) *m/z* 448.0 (M+1).

*Paso VII.* A una solución agitada de 4-bencil-6-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-metil]-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropano] (710 miligramos, 1.6 milimoles) en tetrahidrofurano-tolueno (20 mililitros de mezcla de 1:2), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en

hexanos (1.6 mililitros, 1.6 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (730 miligramos, 1.6 milimoles) en tolueno (15 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 40 minutos, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (7 mililitros), y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (8 mililitros), y entonces se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (350 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.67-0.66 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 306 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 5H), 4.38 (ABq, J = 16.0, 4.0 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 558.2 (M+1).

**Ejemplo 48: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso VIII.* A una solución agitada del (3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-

espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (340 miligramos, 0.6 milimoles) en acetonitrilo-diclorometano (6 mililitros, mezcla de 1:1), se le agregaron trietil-silano (0.4 mililitros, 2.4 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.15 mililitros, 1.2 milimoles) a -5°C. Después de agitar durante 4 horas a 0°C, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (300 miligramos).

MS (ES) *m/z* 538.0 (M+1).

**Ejemplo 49: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

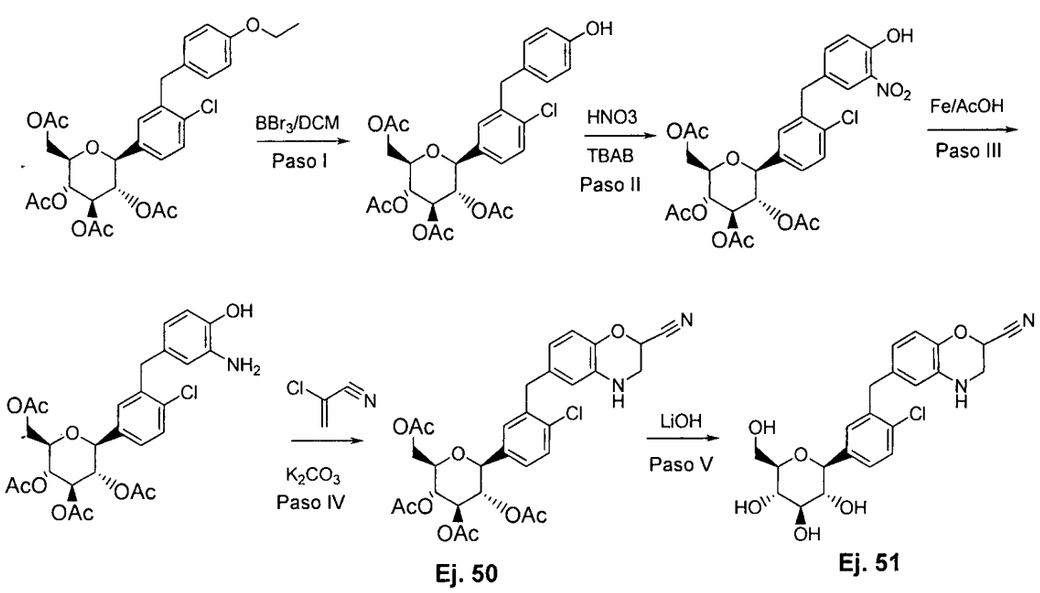
*Paso IX.* A una solución del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (300 miligramos) en metanol (3 mililitros), se le agregó acetato de etilo (0.5 mililitros), paladio al 10 por ciento sobre carbón (40 miligramos), y 0.3 mililitros

de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó bajo presión de globo de hidrógeno durante 2 horas, entonces se filtró a través de un lecho de Celite, el cual se lavó con metanol, y el filtrado resultante se concentró hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (56 mili-gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.65-0.68 (m, 2H), 0.89-0.92 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.28-3.46 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.50-6.52 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H).

MS (ES) *m/z* 448.0 (M+1).

**Ejemplos 50 y 51:**



*Paso I.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (3.0 gramos, 5.2 milimoles, preparado empleando los procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* 2008, 51(5),1145-49) en diclorometano (30 mililitros), se le agregó una solución de tribromuro de boro (1.0 M en diclorometano, 26.0 mililitros, 26.0 milimoles) a -78°C. Después de agitar a -15°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada helada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mililitros) y salmuera (20 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (2.1 gramos). MS (ES) *m/z* 549.3 (M+1).

*Paso II.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (5.4 gramos) en dicloruro de etileno (55 mililitros), se le agregó $HNO_3$ al 6 por ciento (22.2 mililitros), y bromuro de tetra-butil-amonio (324 miligramos). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 minutos. Entonces se enfrió y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y la

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-3-nitro-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (4.2 gramos).

MS (ES) *m/z* 593.8 (M+1).

*Paso III.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-hidroxi-3-nitro-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (1.71 gramos, 2.9 milimoles) en ácido acético glacial (15 mililitros), se le agregó polvo de hierro (3.22 gramos, 57.7 milimoles). Después de agitar a 60°C durante 15 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(3-amino-4-hidroxi-bencil)-4-cloro-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (1.3 gramos)

MS (ES) *m/z* 563.9 (M+1).

**Ejemplo 50: (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético**

*Paso IV.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(3-amino-4-hidroxi-bencil)-4-cloro-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (1.8 gramos, 3.2 milimoles) en acetonitrilo (15 mililitros), se le agregó 2-cloro-acrilonitrilo (0.35 mililitros, 4.5 milimoles), y carbonato de potasio (882 miligramos, 6.4 milimoles). Después de que la reacción se puso a reflujo durante la noche, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (440 miligramos).

MS (ES) *m/z* 615.2 (M+1).

**Ejemplo 51: 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carbonitrilo**

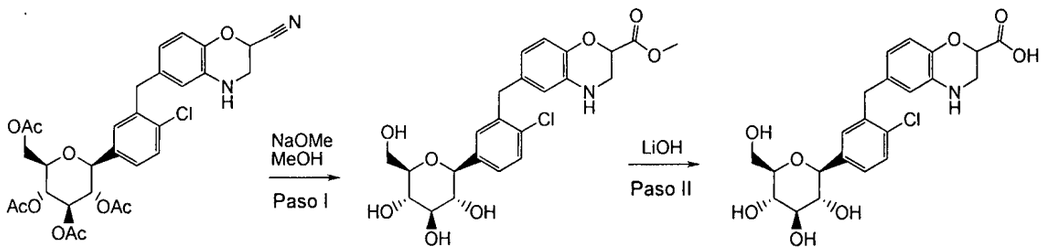
*Paso V.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (430 miligramos) en tetrahidrofurano : metanol : agua (mezcla de 2:1:1, 4 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (20 miligramos). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se absorbió en metanol al 50 por ciento en acetato de etilo, y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó

mediante HPLC de preparación, para proporcionar el 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carbonitrilo (35 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.26-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.97 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H).

MS (ES) *m/z* 447.1 (M+1).

**Ejemplos 52 y 53:**




**Ej. 52** **Ej. 53**

**Ejemplo 52: Metil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S, 6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico**

*Paso I.* A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (180 miligramos) en metanol (2 mililitros), se le agregó metóxido de sodio (20 miligramos). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el metil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-

6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico. El material crudo resultante se llevó para su conversión adicional (195 miligramos).

MS (ES) *m/z* 480.1 (M+1).

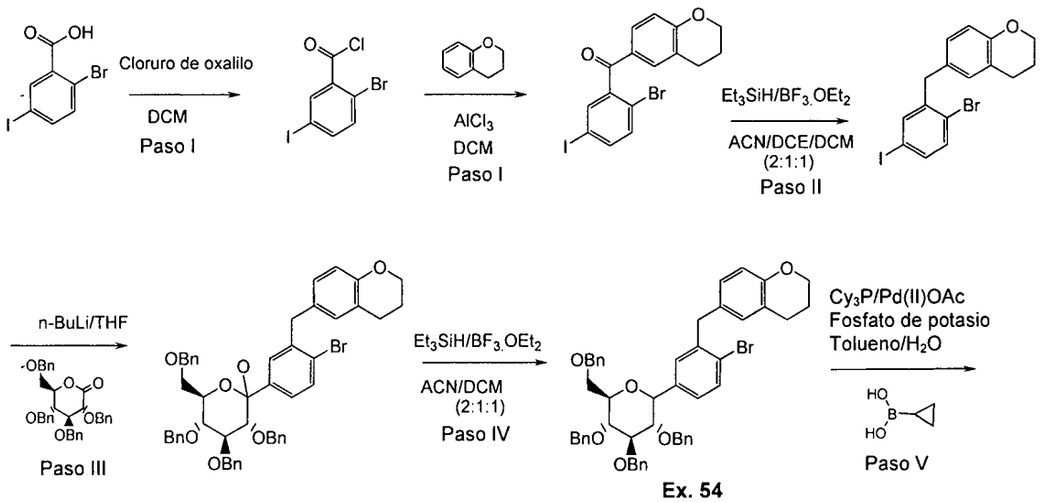
**Ejemplo 53: Ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico**

*Paso II.* A una solución agitada del metil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico (190 miligramos) en tetrahidrofurano : metanol : agua (mezcla de 1:1:1, 1.5 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (17 miligramos). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se absorbió en metanol al 50 por ciento en acetato de etilo. La solución se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico (23 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.19-3.44 (m, 5H), 3.56 (dd, J = 11.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H).

MS (ES) *m/z* 466.0 (M+1).

**Ejemplos 54 a 56:**




*Paso I.* A una solución agitada del ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (1.0 gramos, 3.06 milimoles) en diclorometano (5 mililitros), se le agregaron dimetil-formamida (0.2 mililitros), y cloruro de oxalilo (0.44 mililitros, 4.59 milimoles) a 0°C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el producto crudo se disolvió en diclorometano (4 mililitros), y se agregó a cromano (488 miligramos, 3.67 milimoles) el cual se había

enfriado hasta 0°C. A esta mezcla se le agregó cloruro de aluminio (488 miligramos, 3.67 milimoles) en porciones. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se apagó vertiéndola en hielo triturado. Éste se extrajo con diclorometano (50 mililitros, 2 veces). Las capas de diclorometano se combinaron y se lavaron con agua (20 mililitros), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros, 2 veces), y salmuera (20 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la (2-bromo-5-yodo-fenil)-croman-6-il-metanona (1.2 gramos).

*Paso II.* A una solución agitada de (2-bromo-5-yodo-fenil)-croman-6-il-metanona (2.0 gramos, 4.51 milimoles) en acetonitrilo: diclorometano (mezcla de 2:1, 9 mililitros), se le agregaron trietil-silano (2.52 mililitros, 15.78 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (1.11 mililitros, 9.02 milimoles) a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-cromano (1.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.03 (m, 2H), 2.77 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.18 (t, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 6.73 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H),

6.83 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

*Paso III.* A una solución agitada de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-cromano (1.0 gramos, 2.33 milimoles) en tetrahidrofurano seco (6 mililitros), se le agregó n-BuLi (1.6 M en hexano, 1.45 mililitros, 2.33 milimoles) a -78°C. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla de reacción se transfirió a una solución enfriada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(bencil)-D-glucopiranona (1.66 gramos, 2.56 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó una solución de ácido metan-sulfónico (0.3 mililitros) en metanol (6 mililitros), y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mililitros), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 6-[2-bromo-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (900 miligramos).

**Ejemplo 54: 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano**

*Paso IV.* A una solución agitada de 6-[2-bromo-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (900 miligramos, 1.05 milimoles) en acetonitrilo :

diclorometano (mezcla de 1:1, 6 mililitros), se le agregaron trietil-silano (0.34 mililitros, 2.1 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.19 mililitros, 1.58 milimoles), a 0°C. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, y entonces se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (600 miligramos).

**Ejemplo 55: 6-[2-ciclopropil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano**

*Paso V.* A una solución agitada de 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (300 miligramos, 0.363 milimoles) en tolueno (1.6 mililitros), se le agregaron triciclohexil-fosfina (10 miligramos), fosfato de potasio (346 miligramos, 1.63 milimoles), agua (81 microlitros), y ácido ciclopropil-borónico (93 miligramos, 1.09 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se agregó acetato de paladio(II) (4 miligramos). Después de calentar durante la noche a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con acetato de etilo adicional (30 mililitros), y la capa orgánica del filtrado se

separó y se lavó con agua (20 mililitros), seguida por salmuera (20 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para dar el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, para proporcionar el 6-[2-ciclopropil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (250 miligramos).

**Ejemplo 56: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-ciclopropil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

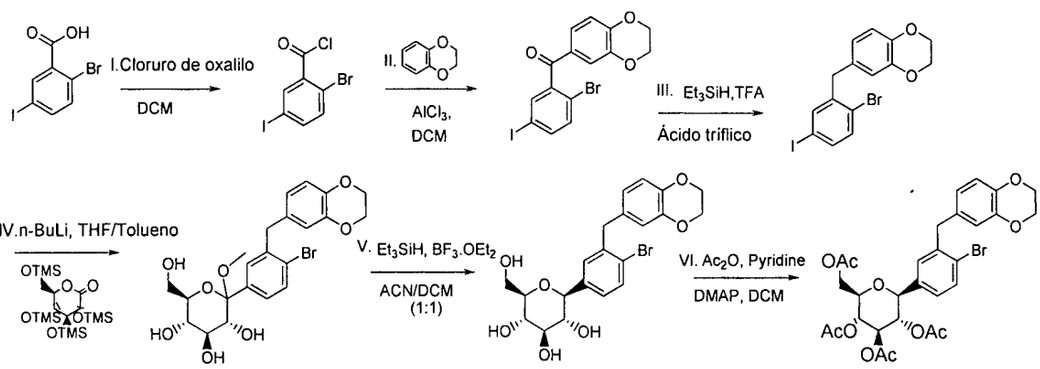
*Paso VI.* A una solución agitada de 6-[2-ciclopropil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano (650 miligramos) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregaron paladio al 10 por ciento sobre carbón activado (seco) (100 miligramos), metanol (5 mililitros), y HCl concentrado (0.2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de vejiga) durante la noche, y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-ciclopropil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (63 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.52-0.56 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29-3.47 (m, 3H), 3.67 (dd, *J* = 12.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.11-4,09 (m, 4H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.10-7.22 (m, 2H).

MS (ES) *m/z* 444.1 (M+18).

**Ejemplos 57 y 58:**




**Ej. 57** **Ej. 58**

*Paso I*: A una solución agitada de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (25.0 gramos, 76.48 milimoles) en diclorometano (200 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (10.3 mililitros, 114.74 milimoles) a 0°C, seguido por dimetil-formamida (0.9 mililitros). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar el cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoílo (26.4 gramos). El producto crudo se utilizó para el siguiente paso inmediatamente.

*Paso II*: A una solución agitada de cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoílo (26.4 gramos, 76.56 milimoles) en diclorometano (250 mililitros), se le agregó benzo(1,4)-dioxano (10.41 gramos, 76.26 milimoles) a 0°C. A esta mezcla de reacción, se le agregó en

porciones $AlCl_3$ (40.78 gramos, 305.47 milimoles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (500 mililitros, 2 veces). Las capas de diclorometano se combinaron y se lavaron con agua (200 mililitros), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mililitros, 2 veces), y salmuera (200 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido se trituró con hexanos, y el producto triturado se secó al vacío, para proporcionar la (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-metanona (30 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$D_6$): δ 4.29-4.37 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

*Paso III*: A una solución agitada de la (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-metanona (30.0 gramos, 67.4 milimoles) en ácido trifluoro-acético (100 mililitros), se le agregó trietil-silano (86.2 mililitros, 539.3 milimoles), seguido por ácido tríflico (6.0 mililitros, 67.42 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mililitros, 2 veces), agua (200 mililitros), y salmuera (200 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice, para proporcionar la 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (26.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$D_6$): δ 3.90 (s, 4H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

*Paso IV*: A una solución agitada de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (26.5 gramos, 61.47 milimoles) en tetrahidrofurano:tolueno, 2:1 (300 mililitros), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (42.3 mililitros, 67.62 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (28.69 gramos, 61.47 milimoles) en tolueno (100 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó por goteo ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (265 mililitros), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ (aproximadamente 75 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (250 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (28.4 gramos)

**Ejemplo 57: Acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-**

232

**[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo**

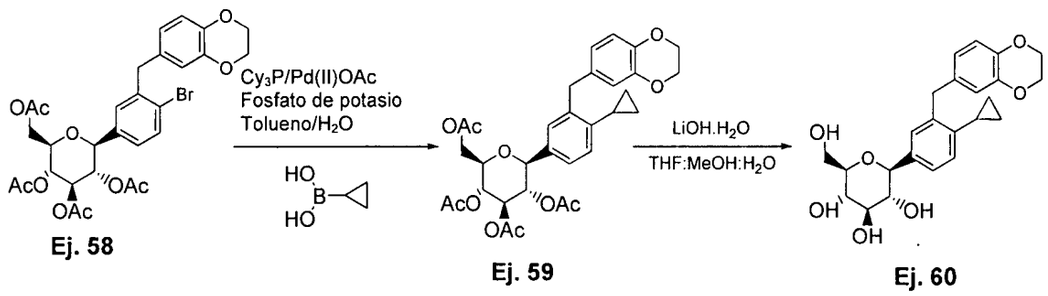
*Paso V*: A una solución agitada de (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (28.4 gramos, 57.1 milimoles) en acetonitrilo-diclorometano, 1:1 (250 mililitros), se le agregaron trietil-silano (36.5 mililitros, 228.4 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (14.1 mililitros, 114.2 milimoles) a 10°C. Después de agitar durante 4 horas a 10°C, la reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (aproximadamente 100 mililitros). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para proporcionar el (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (28.4 gramos). El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

**Ejemplo 58: Acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo**

*Paso V*: A una solución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (28.4 gramos, 60.81 milimoles) en diclorometano (300 mililitros), se le agregó piridina (40 mililitros, 486.5 milimoles), anhídrido acético (50 mililitros, 486.5 milimoles), y

DMAP (740 miligramos, 6.08 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (500 mililitros), y se lavó con HCl 1N (200 mililitros, 2 veces), seguido por salmuera (200 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El compuesto crudo resultante se disolvió en etanol (320 mililitros) a 65°C, y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El sólido amarillo claro formado se filtró y se lavó con etanol frío (150 mililitros), seguido por hexano (200 mililitros), para obtener el polvo de (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (22.5 gramos, pureza del 98 por ciento).

**Ejemplos 59 y 60:**




**Ej. 58** **Ej. 59** **Ej. 60**

**Ejemplo 59: (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético**

*Paso I*: A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-

triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (10.0 gramos, 15.74 milimoles) en tolueno (100 mililitros), se le agregaron triciclohexil-fosfina (1.76 gramos, 6.29 milimoles), una solución de fosfato de potasio tribásico (13.3 gramos, 62.9 milimoles) en agua (15 mililitros), y ácido ciclopropil-borónico (4.06 gramos, 47.2 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se agregó acetato de paladio(II) (529 miligramos, 2.3 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche, y entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con acetato de etilo (200 mililitros). La capa orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (100 mililitros), seguida por salmuera (100 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, para proporcionar el (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (7.25 gramos, pureza del 98 por ciento), y éste se recristalizó con etanol absoluto, para dar un sólido blanco (5.25 gramos, pureza > 99 por ciento).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.57-0.62 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.99-4.10 (ABq, J = 15.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J =

9.2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 597.3 (M+1).

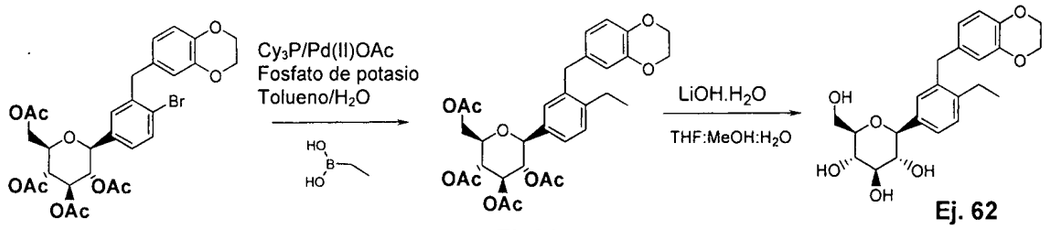
**Ejemplo 60: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso II*: A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (10.5 gramos, 17.61 milimoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua, 3:2:1 (120 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (813 miligramos, 19.37 milimoles). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (150 mililitros), y se lavó con salmuera (75 mililitros), salmuera conteniendo 10 mililitros $KHSO_4$ acuoso al 5 por ciento (75 mililitros), y salmuera (20 mililitros) nuevamente, entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (7.25 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.53-0.56 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 3H), 4.17 (s, 4H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19

(m, 2H). MS (ES) *m/z* 446.2 (M+18).

**Ejemplos 61 y 62:**




**Ejemplo 61: (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético**

*Paso I*: A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (10.0 gramos, 15.74 milimoles) en tolueno (200 mililitros), se le agregaron triciclohexil-fosfina (1.76 gramos, 6.29 milimoles), una solución de fosfato de potasio tribásico (13.3 gramos, 62.9 milimoles) en agua (15 mililitros), y ácido etil-borónico (3.4 gramos, 47.2 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se le agregó acetato de paladio(II) (529 miligramos, 2.3 milimoles). Después de poner a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, 2 veces), se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, para

proporcionar el (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (5.4 gramos).

**Ejemplo 62: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

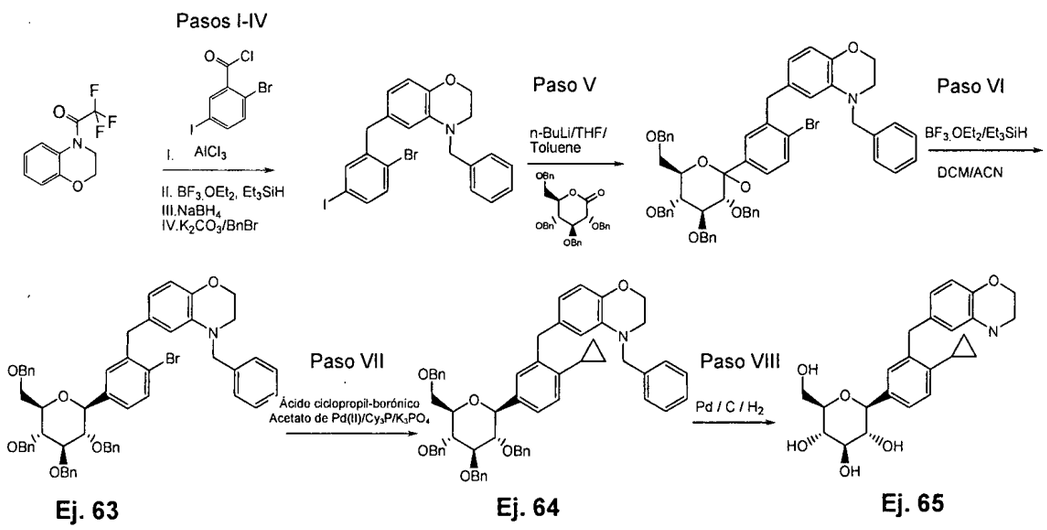
*Paso II*: A una solución agitada del (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético (9.3 gramos, 15.9 milimoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua, 3:2:1 (170 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (764 miligramos, 19.1 milimoles). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (150 mililitros), y se lavó con salmuera (75 mililitros), salmuera conteniendo 5 mililitros del 5 por ciento acuoso $KHSO_4$ (75 mililitros), y salmuera (20 mililitros) nuevamente, entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (6.5 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H).

MS (ES) *m/z* 434.2 (M+18).

235

**Ejemplos 63 a 65:**




**Ej. 63** **Ej. 64** **Ej. 65**

*Paso I.* A una solución agitada de la 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (9.2 gramos, 39.77 milimoles) en diclorometano (70 mililitros), se le agregó cloruro de 5-yodo-2-bromo-benzoílo (13.7 gramos, 39.77 milimoles) en diclorometano (30 mililitros) a 0°C, seguido por la adición de $AlCl_3$ (13.3 gramos, 99.41 milimoles). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La reacción se apagó vertiéndola sobre hielo triturado, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (20 mililitros) y agua (20 mililitros), y entonces se concentraron para proporcionar la 6-(2-bromo-5-yodo-benzoil)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (16.1 gramos).

MS (ES) m/z : 539.7 [M($^{79}$Br) +1], 541.7 [M($^{81}$Br) +1]

*Paso II.* A una solución agitada de 6-(2-bromo-5-yodo-benzoil)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (16.0 gramos, 29.252 milimoles) en 1,2-dicloro-etano/MeCN (mezcla de 1:2, 60 mililitros), se le agregaron trietil-silano (9.9 mililitros, 62.43 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (4.9 mililitros, 38.51 milimoles) simultáneamente a -10°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se apagó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso (50 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 1-[6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (12.1 gramos).

MS (ES) m/z 544.7 (M+18)

*Paso III.* A una solución agitada de 1-[6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (12.0 gramos, 22.81 milimoles) en metanol (100 mililitros) y tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó borohidruro de sodio (1.73 gramos, 45.62 milimoles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El exceso de borohidruro de sodio se apagó mediante la adición de HCl 1N. El

metanol se evaporó, y el residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, entonces se concentró para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (9.45 gramos).

MS (ES) m/z : 429.8 [M($^{79}$Br) +1], 431.8 [M($^{81}$Br) +1]

*Paso IV.* A una solución agitada de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (9.4 gramos, 21.86 milimoles) en N;N-dimetil-formamida (50 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (6.04 gramos, 43.71 milimoles), y bromuro de bencilo (3.2 mililitros, 26.23 milimoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó mediante la adición de agua (100 mililitros), y entonces se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-bencil-6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (10.5 gramos).

MS (ES) m/z : 519.8 [M($^{79}$Br) +1], 521.8 [M($^{81}$Br) +1]

*Paso V.* A una solución agitada de 4-bencil-6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (2.0 gramos, 3.85 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó n-butil-litio

(2.4 mililitros, 3.85 milimoles) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Ésta se transfirió a una solución de 2,3,4,6-tetraquis-O-(bencil)-D-glucopiranona (2.07 gramos, 3.85 milimoles) en tetrahidrofurano (18 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se apagó con cloruro de amonio saturado (20 mililitros), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces), se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-bromo-fenil]-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-ol (1.62 gramos).

MS (ES) m/z : 931.9 [M($^{79}$Br) +1], 934.0 [M($^{81}$Br) +1]

**Ejemplo 63: 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina**

*Paso VI.* A una solución agitada del (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-bromo-fenil]-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-ol (1.60 gramos, 1.72 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano (mezcla de 3:1, 7 mililitros), se le agregó trietil-silano (0.82 mililitros, 5.15 milimoles), seguido por complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.42 mililitros, 3.43 milimoles) a -30°C. Después de agitar durante 2 horas a 0°C, la reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso (4 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión

reducida, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y entonces se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (1.10 gramos).

MS (ES) m/z : 917.1 [M($^{79}$Br) +1], 919.1 [M($^{81}$Br) +1]

**Ejemplo 64: 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina**

*Paso VII.* A una solución agitada de la 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (0.35 gramos, 0.38 milimoles) en tolueno : agua (mezcla de 10:1, 10 mililitros), se le agregaron ácido ciclopropil-borónico (49.2 miligramos, 0.5731 milimoles), triciclohexil-fosfina (26.7 miligramos, 0.0955 milimoles), y fosfato de potasio (0.28 gramos, 1.34 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se le agregó acetato de paladio(II) (8.5 miligramos, 0.03821 milimoles). Después de calentar durante la noche a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le agregó agua (20 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 2 veces), se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre sulfato

de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (317 miligramos) . El producto se absorbió para el siguiente paso sin caracterización.

**Ejemplo 65: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

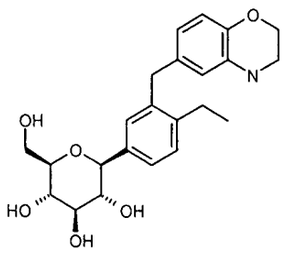
*Paso VIII.* A una solución de la 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (0.42 gramos, 0.4783 milimoles) en tetrahidrofurano (4.7 mililitros), se le agregaron paladio al 10 por ciento sobre carbón (80 miligramos), 0.1 mililitros de HCl concentrado, seguido por metanol (4.7 mililitros), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (34 miligramos).

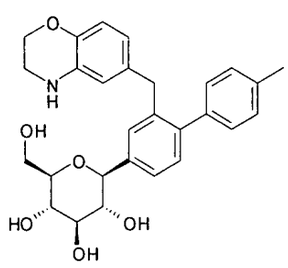
$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.82-0.86 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 3.27 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.43-3.47 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 12.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99

(Abq, J = 15.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 6.39-6.41 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H).

MS (ES) m/z 428.1 (M+1).

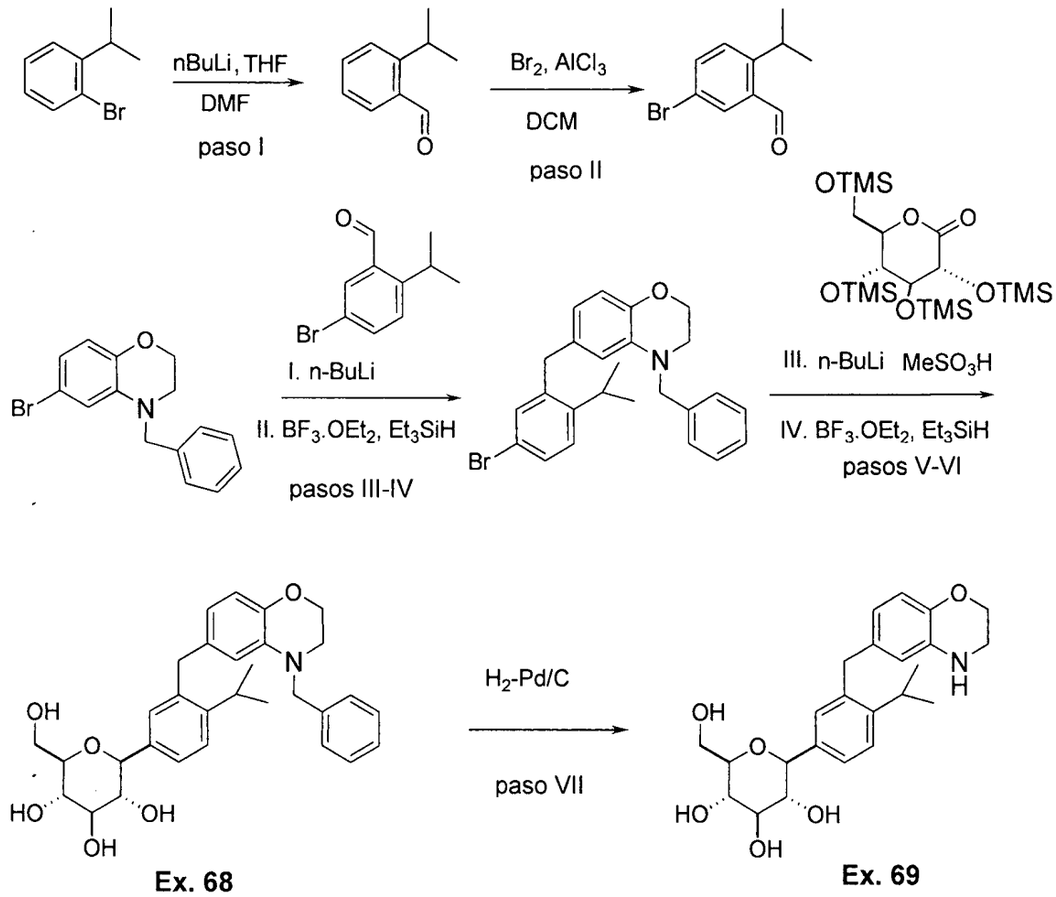
El siguiente ejemplo se preparó empleando los procedimientos descritos para los Ejemplos 63 a 65.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 66 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26-3.48 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H)<br>MS (ES) m/z 416.4 (M+1). |

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 67 |  <br>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4'-metil-bifenil-4-il]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.36 (s, 3H), 3.26 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 3H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.18 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H).<br>MS (ES) m/z 4478.2 (M+1). |

239

**Ejemplos 68 y 69:**




**Ex. 68** **Ex. 69**

*Paso I*: A una solución de 2-bromo-isopropil-benceno (2.0 gramos, 10.0 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros), se le agregó nBuLi (1.6 M en hexano), (6.9 mililitros,11.05 milimoles), a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se agregó dimetil-formamida (0.9 gramos, 12.0 milimoles), y la mezcla se agitó a -78°C durante media hora; entonces se dejó agitándose a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se

combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron, para proporcionar el 2-isopropil-benzaldehído (1.4 gramos).

Paso *II:* Una solución de 2-isopropil-benzaldehído (1.5 gramos, 10.13 milimoles) en diclorometano (10 mililitros), se agregó a una solución de $AlCl_3$ (2.6 gramos, 20.26 milimoles) en diclorometano (10 mililitros) a 0°C, seguido por la adición de una solución diluida de $Br_2$ (0.67 mililitros, 13.1 milimoles en 20 mililitros de diclorometano) a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 0°C durante 6 horas, y entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó utilizando bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y el producto crudo se obtuvo por evaporación del solvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando de EtOAc al 1 por ciento en hexano, para proporcionar el 5-bromo-2-isopropil-benzaldehído (800 miligramos).

*Paso III*: A una solución de 4-bencil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (1.5 gramos, 4.93 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó n-butil-litio 1.6 M en hexanos (3.0 mililitros, 74.93 milimoles) a -78°C. La reacción se agitó durante 30 minutos. Entonces se transfirió a una solución agitada de 5-bromo-2-isopropil-benzaldehído (1.12 gramos, 4.93 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se apagó mediante la adición de una solución

240

acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mililitros) y salmuera (25 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron utilizando cromatografía en columna de alúmina neutra, para dar el (4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (1.3 gramos).

Paso *IV:* A una solución helada de (4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (1.3 gramos, 2.87 milimoles) en diclorometano (25 mililitros), se le agregó $Et_3SiH$ (4.8 mililitros, 5.70 milimoles), seguido por $BF_3.OEt_2$ (0.74 mililitros, 5.7 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mililitros), y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-bencil-6-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (1.0 gramos).

*Paso V:* A una solución agitada de la 4-bencil-6-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (1.0 gramos, 2.29 milimoles) en tetrahidrofurano-tolueno (15 mililitros de mezcla de 1:2), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (1.40 mililitros, 1.40 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó

durante 30 minutos. Entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (1.0 gramos, 2.29 milimoles) en tolueno (10 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 40 minutos, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (10 mililitros), y la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y entonces se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (600 miligramos).

**Ejemplo 68: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso VI:* A una solución agitada del (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (600 miligramos, 1.09 milimoles) en una mezcla de acetonitrilo-dicloroetano (mezcla de 1:1, 10 mililitros), se le agregó trietil-silano (0.7 mililitros, 4.4 milimoles), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.27 mililitros, 2.18 milimoles) a -20°C. Después de agitar durante 4 horas a 0°C, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de

$NaHCO_3$ (8 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida; la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (5 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (520 miligramos).

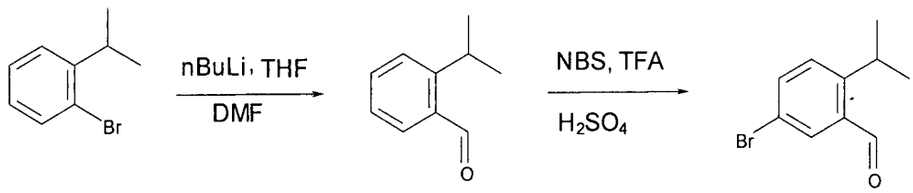
**Ejemplo 69: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso VII:* A una solución del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (520 miligramos, 1.0 milimoles) en metanol (5 mililitros), se le agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón (150 miligramos), y 0.05 mililitros de HCl concentrado, y la mezcla se agitó bajo presión de globo de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el Celite se lavó con metanol. El filtrado resultante se concentró hasta obtener un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (70 miligramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 3.10-3.180 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.66-3.70 (m,

1H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H). MS (ES) m/z 430.3 (M+1).

**Ejemplos 70 y 71:**

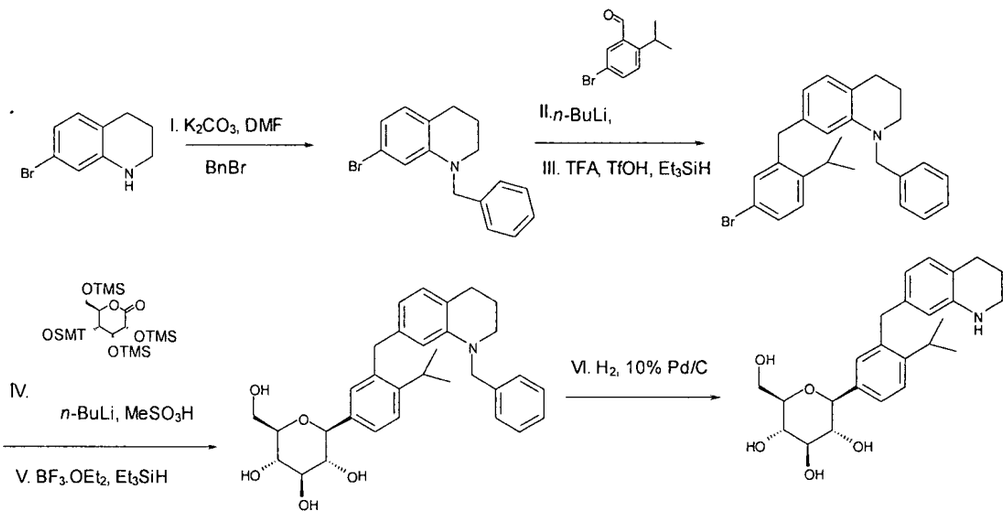



*Paso I*: A una solución del 2-bromo-isopropil-benceno (2.0 gramos, 10.0 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros), se le agregó nBuLi (1.6 M en hexanos) (6.9 mililitros, 11.05 milimoles), a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se agregó dimetil-formamida (0.9 gramos, 12.0 milimoles), y la mezcla se agitó a -78°C durante media hora adicional, entonces se dejó agitándose a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para proporcionar el 2-isopropil-benzaldehído (1.4 gramos).

*Paso II*: A una solución del ácido trifluoro-acético (50 mililitros), y 2-isopropil-benzaldehído (2.0 gramos, 13.5 milimoles), se le agregó ácido sulfúrico concentrado (98 por ciento) (10 mililitros) a temperatura ambiente, seguido por N-bromo-succinamida (NBS, 3.6

gramos 20.2 milimoles) en porciones. Después de 2 horas, la mezcla se vertió en agua helada, y se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar el 5-bromo-2-isopropil-benzaldehído (1.80 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.84-3.91 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.0, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H).




*Paso I*: A una solución agitada de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (7.0 gramos, 33.0 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), se le agregaron carbonato de potasio (13.6 gramos, 99.0 milimoles), y bromuro de bencilo (4.33 mililitros, 36.3 milimoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 12 horas, entonces se enfrió a

temperatura ambiente, y se apagó mediante la adición de agua helada (150 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 1-bencil-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (7.1 gramos).

*Paso II*: A una solución de la 1-bencil-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (2.50 gramos, 8.27 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó n-butil-litio 1.6 M en hexanos (5.14 mililitros, 8.27 milimoles) a -78°C. La mezcla se agitó durante 45 minutos. Entonces se transfirió a una solución agitada de 5-bromo-2-isopropil-benzaldehído (1.87 gramos, 8.27 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (25 mililitros) y salmuera (25 mililitros), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron utilizando cromatografía en columna de alúmina neutra, para proporcionar el (1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (2.64 gramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92-2.99

(m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 7H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 452 (M+2).

*Paso III*: A una solución de (1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (2.61 gramos, 5.79 milimoles) en ácido trifluoro-acético (7.0 mililitros), se le agregó $Et_3SiH$ (4.63 mililitros, 28.95 milimoles), seguido por ácido tríflico (1.0 mililitros, 11.5 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se evaporó a sequedad, y se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 mililitros, 3 veces). El producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó utilizando cromatografía en columna de alúmina neutra, para proporcionar la 1-bencil-7-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (1.80 gramos).

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05(d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.37(s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 7H).

MS (ES) m/z 436 (M+2).

*Paso IV*: A una solución agitada de la 1-bencil-7-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (1.50 gramos, 3.45 mili-

moles) en tetrahidrofurano-tolueno, 1:2 (15 mililitros), se le agregó una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (2.16 mililitros, 3.45 milimoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, y entonces se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetil-silil)-D-glucopiranona (1.60 gramos, 3.45 milimoles) en tolueno (10 mililitros) a -78°C. Después de agitar durante 45 minutos, se agregó ácido metan-sulfónico 0.6 N en metanol (15 mililitros), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mililitros), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1.27 gramos).

**Ejemplo 70: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

*Paso V*: A una solución agitada del (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1.20 gramos, 2.19 milimoles) en acetonitrilo-dicloro-etano, 1:1 (20 mililitros), se le agregó trietil-silano (1.39 mililitros, 8.76 milimoles) a temperatura ambiente; entonces la mezcla de reacción enfrió de -50°C a -60°C, y

294

se agregó por goteo un complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (0.55 mililitros, 4.38 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura y se dejó agitándose debajo de -30°C durante 2 horas y a -20°C durante 1 hora, y entonces debajo de 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mililitros). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (5 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron, para proporcionar el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1.0 gramos). El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

**Ejemplo 71: (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

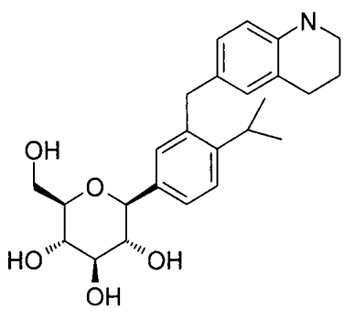
*Paso-VI*: A una solución del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1.0 gramos, 1.0 milimoles) en metanol (20 mililitros), se le agregó paladio sobre carbón seco al 10 por ciento (200 miligramos), y HCl concentrado (0.2 mililitros), y la mezcla se agitó bajo presión de globo de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, el cual se lavó con metanol y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (320 miligramos).

$^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.37-3.46 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 HZ, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H).

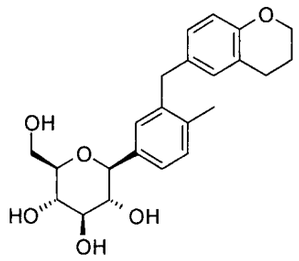
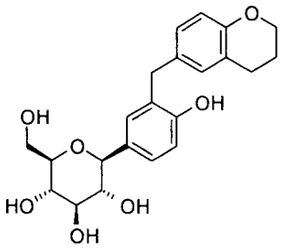
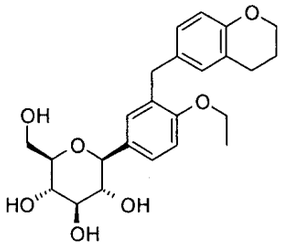
MS (ES) m/z 428.1 (M+1).

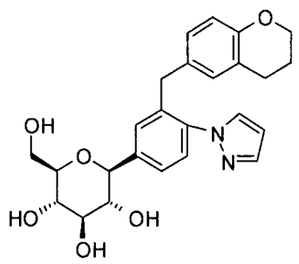
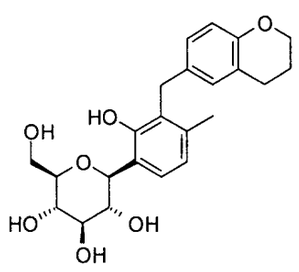
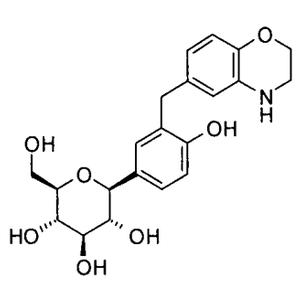
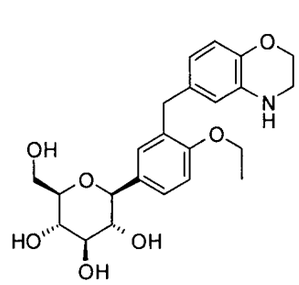
El siguiente ejemplo se preparó empleando los procedimientos descritos para los Ejemplos 70 y 71.

| Ejemplo No. | Estructura / Nombre IUPAC | Datos espectrales |
|---|---|---|
| 72 |  <br>(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. | $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.16 (t, J = 10.20 Hz, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 4.4 Hz, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.2 HZ, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63- |

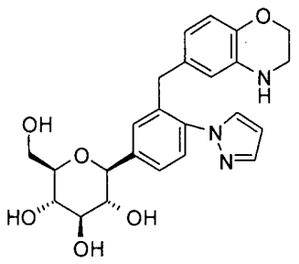
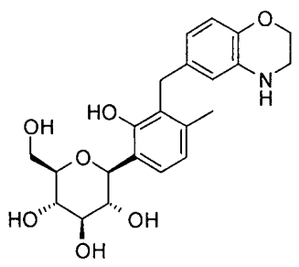
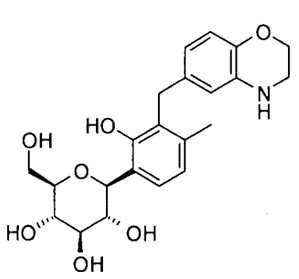
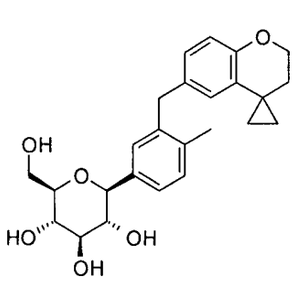
| | | |
|---|---|---|
| | | 6.70 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H). MS (ES) m/z 428.1 (M+1). |

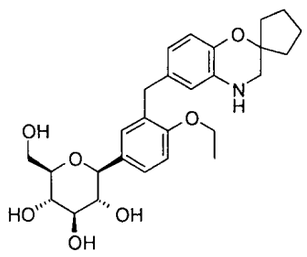
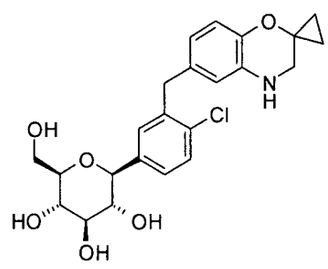
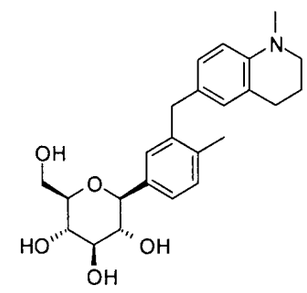
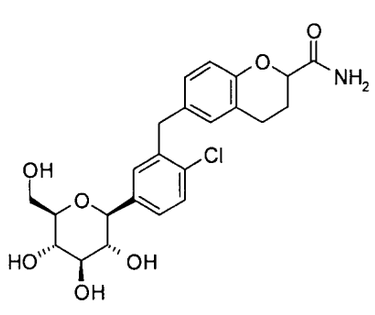
La siguiente lista de Ejemplos, pero no limitándose a éstos, también se puede sintetizar siguiendo la síntesis general descrita anteriormente en la presente:

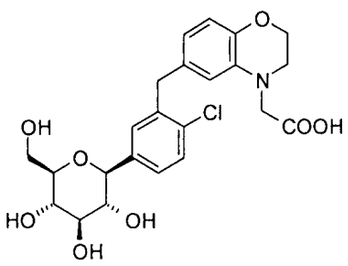
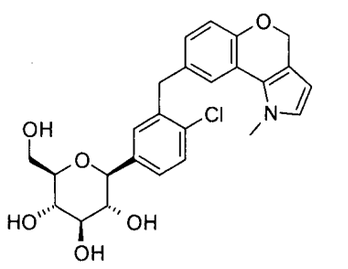
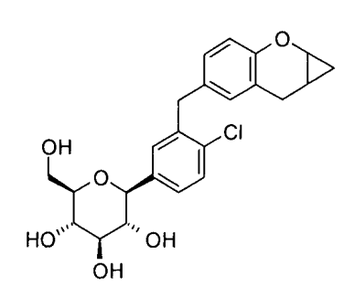
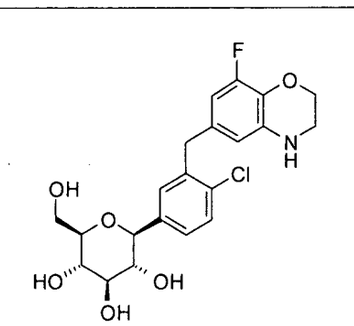
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-etoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

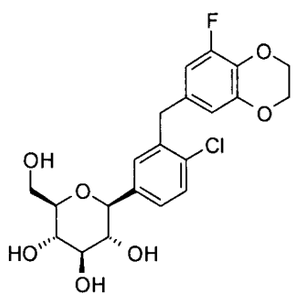
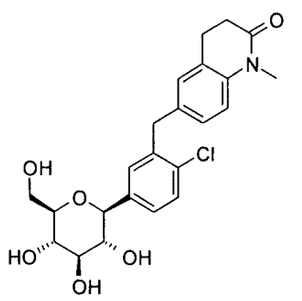
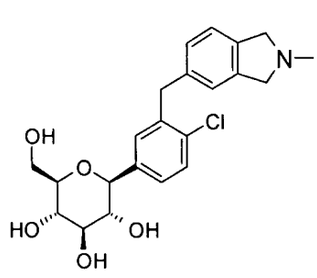
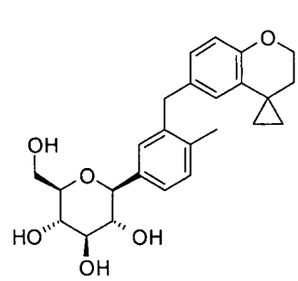
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-pirazol-1-il-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-2-hidroxi-4-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-hidroxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-etoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

296

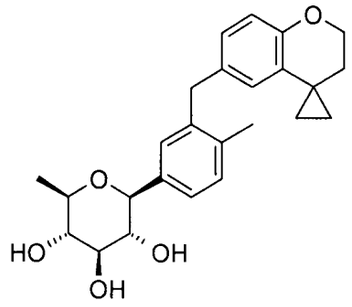
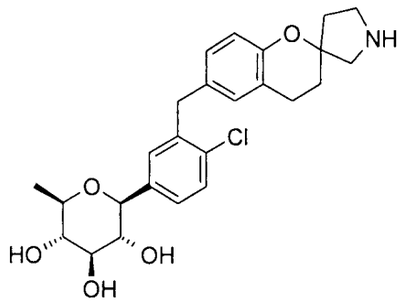
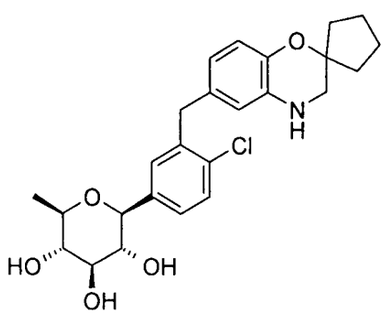
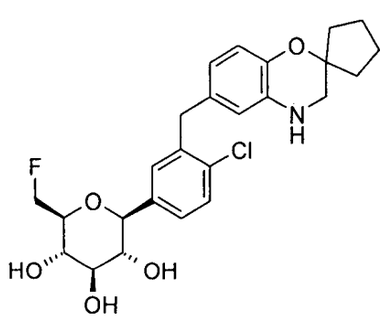
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-pirazol-1-il-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-2-hidroxi-4-metil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-2-hidroxi-4-metil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroxi-metil)-6-[4-metil-3-(espiro-[croman-4,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

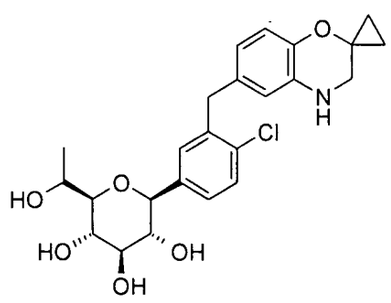
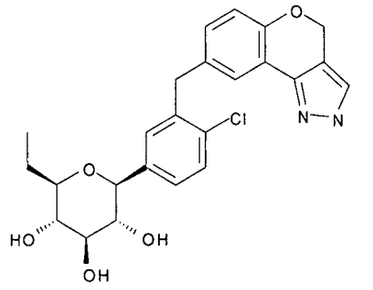
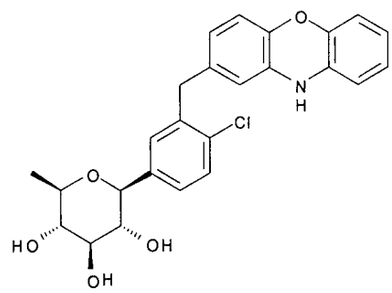
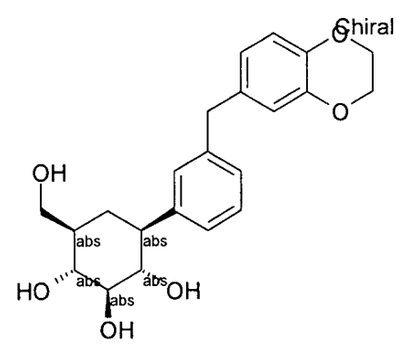
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etoxi-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metil-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | amida del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-2-carboxílico |

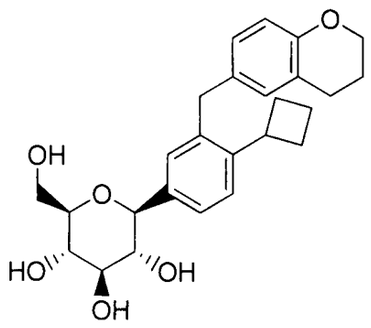
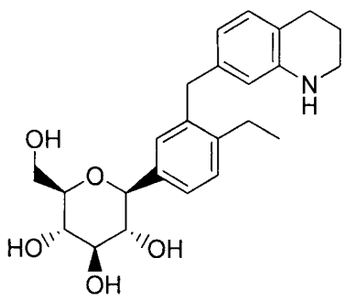
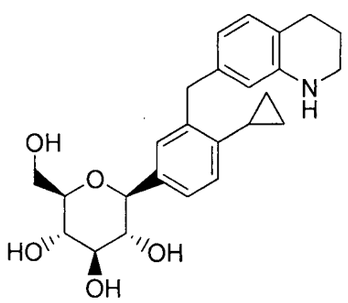
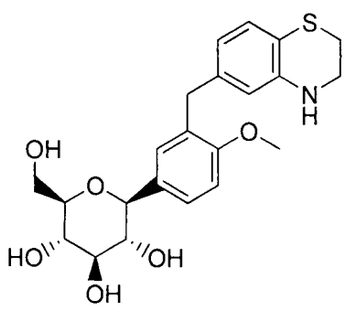
| | |
|---|---|
|  | Ácido {6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-acético |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1-metil-1,4-dihidro-cromeno[4,3-b]-pirrol-8-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,1a,2,7a-tetrahidro-7-oxa-ciclopropan-[b]-naftalen-4-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

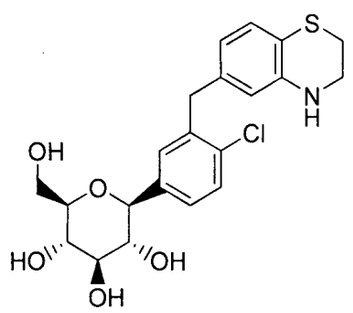
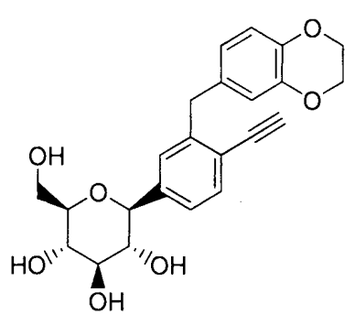
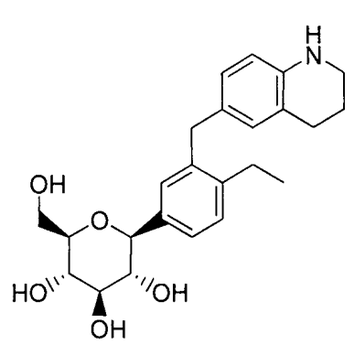
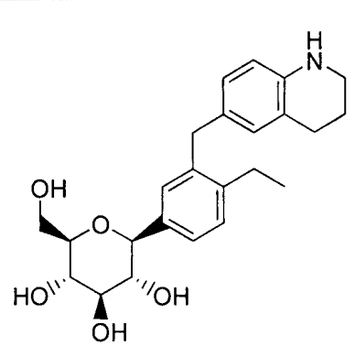
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(8-fluoro-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[ciclopropan-1,4'-isocroman]-7'-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

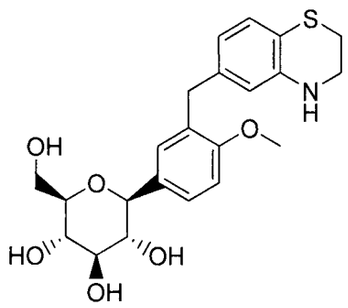
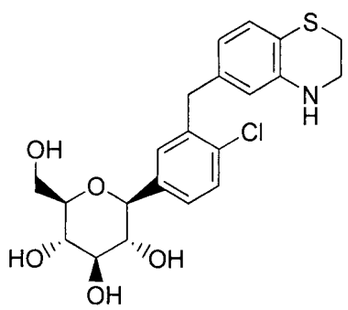
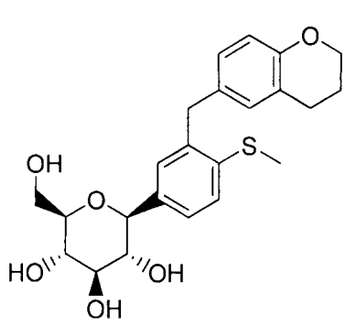
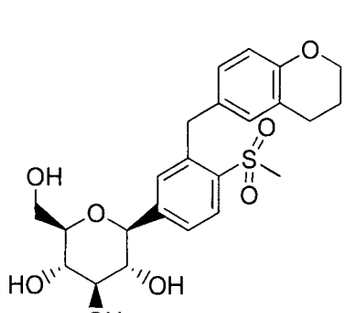
248

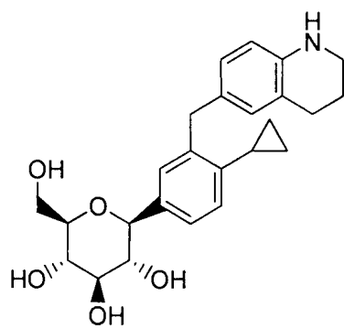
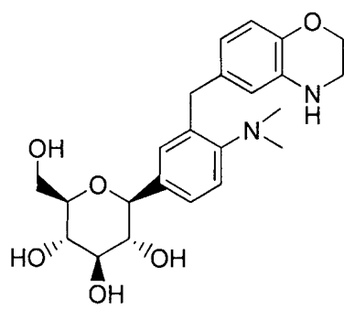
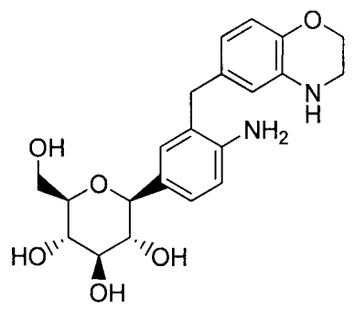
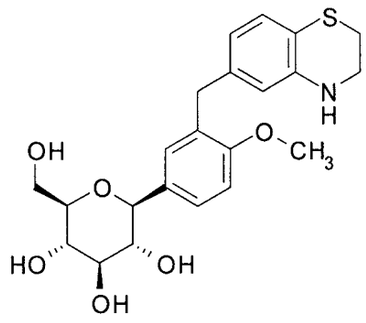
| | |
|---|---|
|  | (2R,3S,4S,5R,6S)-2-metil-6-[4-metil-3-(espiro-[croman-4,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,3'-pirrolidina]-6-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(fluoro-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

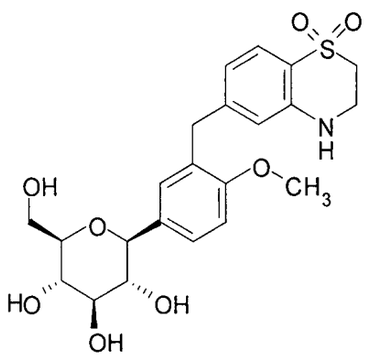
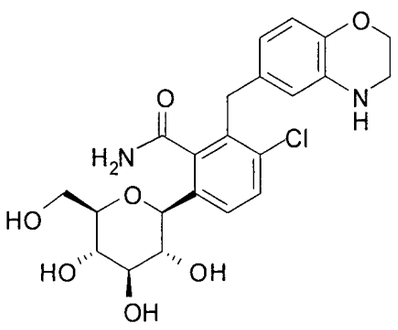
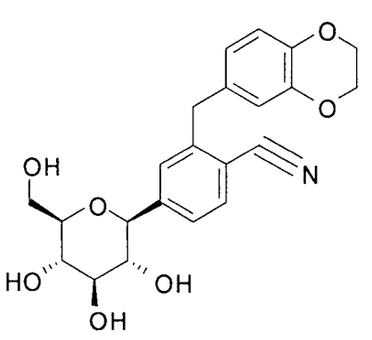
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,4-dihidrocromen-[4,3-c]-pirazol-8-il-metil)-fenil]-6-etil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(10H-fenoxazin-2-il-metil)-fenil]-6-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

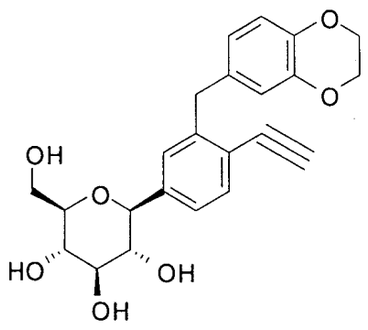
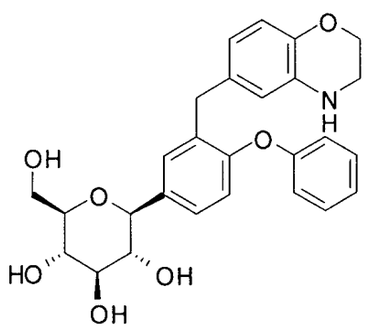
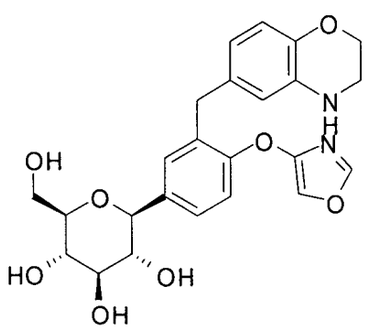
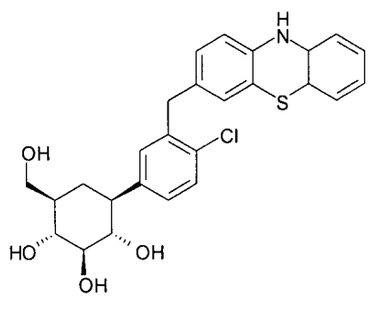
| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-ciclobutil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-4-etinil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-etil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-metil-sulfanil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(croman-6-il-metil)-4-metil-sulfonil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-dimetil-amino-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-amino-3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-tiazin-6-il)-metil]-4-metoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | 3-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-benzamida |
|  | 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il-metil)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-benzonitrilo |

| | |
|---|---|
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il-metil)-4-etinil-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-fenoxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il-metil)-4-oxazol-4-iloxi-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol |
|  | (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(9a,10-dihidro-5aH-fenotiazin-3-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-ciclohexan-1,2,3-triol |

El efecto inhibidor en el co-transportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, SGLT1 y SGLT2, de los compuestos de la fórmula I se puede demostrar empleando los siguientes procedimientos de prueba.

La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad de SGLT-2 se pueden demostrar en un establecimiento de prueba en donde una línea celular CHO-K1 (ATCC No. CCL 6 1), o de una manera alternativa una línea celular HEK293 (ATCC No. CRL-1573), se transfecta establemente con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL Número de Acceso L36849) que contenga el ADNc para la secuencia de código del co-transportador de glucosa humana 2 (Genbank Número de Acceso NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan alfa.metil-glucopiranosida marcada con 14 C (14 C-AMG, Amersham) hacia el interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

El ensayo de SGLT-2 se lleva a cabo como sigue: Se cultivan células CHO-hSGLT2 en un medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero fetal de becerro al 10 por ciento y 250 microgramos/mililitro de zeocina (Invitrogen), y las células HEK293-hSGLT2 se cultivan en un medio DMEM con suero fetal de becerro al 10 por ciento y 250 microgramos/mililitro de zeocina (Invitrogen). Las células se desprenden de los matraces de cultivo mediante el lavado con suero regulado con fosfato dos veces, y subsiguientemente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo celular, las células se centrifugan, se vuelven a suspender en un medio de

cultivo, y se cuentan en un contador de células Casy. Entonces se siembran 40,000 células por pozo en una placa de 96 pozos blanca recubierta con poli-D-lisina, y se incuban durante la noche a 37°C, con $CO_2$ al 5 por ciento. Las células se lavan dos veces con 250 microlitros de regulador de ensayo (Solución de Sal Balanceada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5.4 mM, $CaCl_2$ 2.8 mM, $MgSO_4$ 1.2 mM, y HEPES 10 mM (pH de 7.4), y 50 microgramos/mililitro de gentamicina). Entonces se agregan 250 microlitros de regulador de ensayo y 5 microlitros del compuesto de prueba a cada pozo, y la placa se incuba durante 15 minutos adicionales en la incubadora. Se utilizan 5 microlitros de sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento como el control negativo. La reacción se inicia mediante la adición de 5 microlitros de 14C-AMG (0.05 µCi) a cada pozo. Después de 2 horas de incubación a 37°C, con $CO_2$ al 5 por ciento, las células se vuelven a lavar con 250 microlitros de suero regulado con fosfato (200°C), y entonces se lisan mediante la adición de 25 microlitros de NaOH 0.1 N (5 minutos a 37°C). Se agregan 200 microlitros de MicroScint20 (Packard) a cada pozo, y se continúa la incubación durante 20 minutos adicionales a 37°C. Después de la incubación, se mide la radioactividad de la 14C-AMG absorbida en un Topcount (Packard) utilizando un programa de centelleo de 14C.

Con el fin de determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano, se lleva a cabo una prueba análoga en donde se expresa el ADNc para SGLT1 (Genbank Número de Acceso NM000343) en lugar del ADNc del hSGLT2 en células CHO-K1 o HEK293.

253

Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden tener valores $EC_{50}$ mayores de 1000 nM, en particular mayores de 100 nM, más preferiblemente mayores de 10 nM. Los compuestos del título de los Ejemplos anteriores se evaluaron en el ensayo descrito anteriormente, y los resultados de los cuales se cotejan en la Tabla 1.

**Tabla 1**

| **Número de Ejemplo** | **SGLT2 $IC_{50}$ nM (n = 1-4)** | **SGLT1 $IC_{50}$ nM (n = 1-4)** |
|---|---|---|
| 1 | 2.7 | 655 |
| 2 | 11.1 | 2500 |
| 3 | 16 | - |
| 4 | 65 | - |
| 8 | 0.25 | 725 |
| 9 | 7.2 | - |
| 10 | 18 | - |
| 11 | 1.4 | - |
| 14 | 5.5 | 800 |
| 15 | 0.2 | 650 |

| Número de Ejemplo | SGLT2 $IC_{50}$ nM (n = 1-4) | SGLT1 $IC_{50}$ nM (n = 1-4) |
|---|---|---|
| 16 | 0.15 | 750 |
| 17 | 0.8 | 480 |
| 20 | 0.55 | >3700 |
| 21 | 0.2 | 1100 |
| 22 | 0.4 | - |
| 24 | 1.3 | 31000 |
| 25 | 1.5 | 40 |
| 28 | 0.33 | 1000 |
| 29 | 84.5 | 7000 |
| 31 | 1.2 | 404 |
| 33 | 11 | 157 |
| 35 | 9.5 | 1100 |
| 36 | 28 | - |
| 38 | 14.4 | - |
| 41 | 16.2 | 1620 |

| Número de Ejemplo | SGLT2 $IC_{50}$ nM (n = 1-4) | SGLT1 $IC_{50}$ nM (n = 1-4) |
|---|---|---|
| 42 | 0.35 | 105 |
| 43 | 3.9 | 59 |
| 46 | 14 | >3900 |
| 47 | 16.5 | >3200 |
| 60 | 2.2 | 9 |
| 62 | 0.5 | 22 |
| 65 | 2.7 | 170 |
| 66 | 0.9 | 100 |
| 69 | 1.2 | 37 |
| 71 | 1.5 | 19 |

Se puede ver que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores del co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT) y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por SGLT, tales como los trastornos metabólicos dados a conocer en la presente.

**Co-cristal de los compuestos de la invención**

Método 1: Co-Cristales de 1:1 de los compuestos de la invención con L-Prolina

Se prepararon los co-cristales de prolina a partir de los Ejemplos 8, 60, 62 y 71, mediante el siguiente método. El procedimiento que se da en seguida pertenece a la preparación de aproximadamente 543 miligramos de los co-cristales para los Ejemplos 73 a 76.

Los Ejemplos 8, 60, 62 ó 71 (aproximadamente 4.28 miligramos), y L-prolina (1.15 gramos), se pusieron en una proporción molar de 1:1 en 10 mililitros de etanol en un matraz de fondo redondo de 25 mililitros, y se pusieron a reflujo durante una hora a 90°C. Entonces se removió el etanol al vacío (utilizando un evaporador giratorio al vacío), para proporcionar una pasta gomosa. La pasta gomosa se agitó en 20 mililitros de hexano a temperatura ambiente durante 5 horas (para los Ejemplos 60 y 62), durante la noche para el Ejemplo 8, y durante 2 días para el Ejemplo 71. Entonces se decantó el hexano para proporcionar un sólido de flujo libre. Los datos de caracterización para los co-cristales se prepararon mediante el método que se muestra en los Ejemplos 73 a 76.

Los patrones de difracción en polvo de rayos-X para los Ejemplos 73 a 76 se midieron empleando las siguientes condiciones:

| | |
|---|---|
| Eje de Escaneo: | Gonio |
| Posición Inicial (°2Teta): | 2.5167 |

255

| | |
|---|---|
| Posición Final (°2Teta): | 49.9707 |
| Tamaño de Paso (°2Teta): | 0.0330 |
| Tiempo de Paso de Escaneo (seg): | 10.1600 |
| Tipo de Escaneo: | Continuo |
| Modo de PSD: | Escaneo |
| Longitud de PSD (°2Teta): | 2.12 |
| Desfasamiento (°2Teta): | 0.0000 |
| Tipo de Ranura de Divergencia: | Automática |
| Longitud Irradiada (mm): | 10.00 |
| Longitud de Muestra (mm): | 10.00 |
| Temperatura de Medición (°C): | 25.00 |
| Material del Ánodo: | Cu |
| K-Alfa1 (Å): | 1.54060 |
| K-Alfa2 (Å): | 1.54443 |
| K-Beta (Å): | 1.39225 |
| Proporción K-A2/K-A1: | 0.50000 |
| Ajustes del Generador: | 40 mA, 45 kV |
| Radio del Goniómetro (mm): | 240.00 |
| Distancia de Ranura de Divergencia de Enfoque (mm): | 100.00 |
| Monocromador del Haz Incidente: | No |
| Giratorio: | Sí |

**Ejemplo 73: Co-cristal de 1:1 de prolina con (2S,3R,4R,5S, 6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 8) fue completamente amorfo inicialmente, pero formó un complejo cristalino con prolina. Esto se confirmó mediante el análisis de difracción en polvo de rayos-X (PXRD). Se encontró que la estequiometría del Ejemplo 8 y la L-prolina en el co-cristal preparado mediante el método anterior fue de 1:1, mediante espectroscopía de RMN y HPLC. Los datos de caracterización para los co-cristales del Ejemplo 8 y la prolina preparados mediante el método 1 se muestran en la Tabla 2A. Las intensidades relativas de los picos de difracción en polvo de rayos-X más prominentes para los co-cristales del Ejemplo 8 y la prolina se muestran en la Tabla 2B.

**Tabla 2A**

| | **Ejemplo 8** | **Prolina** | **Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 8 y prolina** |
|---|---|---|---|
| **IR ($cm^{-1}$)** | 3337, 2875, 1613, 1594, 1513, 1478, 1352, 1315, 1289, 1211, 1083, 1039, 886, 819 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405,1377, 1294,1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3585, 3208, 2914, 1622,1591, 1513, 1480, 1457,1406, 1369, 1317, 1291, 1214, 1127, 1075, 1034,959, 922, 883, 836, 793 |

256

| | Ejemplo 8 | Prolina | Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 8 y prolina |
|---|---|---|---|
| **MP (°C)** | 74-126 | 205 se descompone | 85-87 |
| **PXRD (2θ)** | Amorfo | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 5.7, 12.9, 16.6, 17.0, 19.3, 20.6, 22.3, 23.2, 25.2, 25.7, 26.5, 27.6 |
| **DSC (°C)** | Pico amplio observado desde 74-126 | Pico agudo observado en 205 | Se observaron tres picos en 63.78, 104.34 y 155.53 |

**Tabla 2B**

| Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) | Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) |
|---|---|---|---|
| 5.7 | 28.37 | 22.3 | 13.34 |
| 12.9 | 12.28 | 23.2 | 55.29 |

| Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) | Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) |
|---|---|---|---|
| 16.6 | 16.69 | 25.2 | 25.48 |
| 17.0 | 33.15 | 25.7 | 12.95 |
| 19.3 | 100.00 | 26.5 | 20.58 |
| 20.6 | 13.03 | 27.6 | 16.72 |

**Ejemplo 74: Co-cristal de 1:1 de prolina con (2S,3R,4R,5S, 6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 60) fue completamente amorfo inicialmente, pero formó un complejo cristalino con prolina. Esto se confirmó mediante el análisis de difracción en polvo de rayos-X (PXRD). Se encontró que la estequiometría del Ejemplo 60 y la L-prolina en el co-cristal preparado mediante el método 1 fue de 1:1, mediante espectroscopía de RMN y HPLC. Los datos de caracterización para los co-cristales del Ejemplo 60 y la prolina preparados mediante el método anterior se muestran en la Tabla 3A. Las intensidades relativas de los picos de difracción en polvo de rayos-X más prominentes para los co-cristales del Ejemplo 60 y la prolina se muestran en la Tabla 3B.

**Tabla 3A**

| | Ejemplo 60 | Prolina | Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 60 y prolina |
|---|---|---|---|
| **IR ($cm^{-1}$)** | 3349, 2930, 2875, 1589, 1506, 1458, 1429, 1360, 1284, 1258, 1203, 1124, 1086, 1068, 1020, 917, 886 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3334, 2918, 2880, 1613, 1589, 1505, 1455, 1427, 1402, 1374, 1310, 1279, 1262, 1199, 1165, 1124, 1083, 1068, 1041, 1019, 954 |
| **MP (°C)** | 75-118 | 205 se descompone | 148-158 |
| **PXRD (2 θ)** | Amorfo | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 4.07, 15.41, 15.80, 16.16, 16.68, 17.04, 17.59, 18.16, 18.67, 19.53, 19.91, 20.36, 21.47, 21.88, 22.23, 23.84, 26.98, 32.32 |

| | Ejemplo 60 | Prolina | Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 60 y prolina |
|---|---|---|---|
| DSC (°C) | Pico amplio observado desde 75-118 | Pico agudo observado en 205 | Pico agudo observado en 150.58 |

**Tabla 3B**

| Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) | Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) |
|---|---|---|---|
| 4.07 | 25.22 | 19.53 | 32.80 |
| 15.41 | 19.85 | 19.91 | 76.22 |
| 15.80 | 44.90 | 20.36 | 52.35 |
| 16.16 | 87.61 | 21.47 | 34.08 |
| 16.68 | 100.00 | 21.88 | 48.13 |
| 17.04 | 36.50 | 22.23 | 27.34 |
| 17.59 | 81.41 | 23.84 | 25.74 |
| 18.16 | 51.31 | 26.98 | 19.61 |
| 18.67 | 36.27 | 32.32 | 15.11 |

25B

**Ejemplo 75: Co-cristal de 1:1 de prolina con (2S,3R,4R,5S, 6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 62) fue completamente amorfo inicialmente, pero formó un complejo cristalino con prolina. Esto se confirmó mediante el análisis de difracción en polvo de rayos-X (PXRD). Se encontró que la estequiometría del Ejemplo 62 y la L-prolina en el co-cristal preparado mediante el método 1 fue de 1:1, mediante espectroscopía dé RMN y HPLC. Los datos de caracterización para los co-cristales del Ejemplo 62 y la prolina preparados mediante el método anterior se muestran en la Tabla 4A. Las intensidades relativas de los picos de difracción en polvo de rayos-X más prominentes para los co-cristales del Ejemplo 62 y la prolina se muestran en la Tabla 4B.

**Tabla 4A**

| | **Ejemplo 62** | **Prolina** | **Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 62 y prolina** |
|---|---|---|---|
| **IR ($cm^{-1}$)** | 3340, 2966, 2931, 2874, 1589, 1506, 1456, 1429, 1358, 1285, 1258, 1202, | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, | 3316, 3198, 2965, 2913, 2873, 2679, 1605, 1505, 1455, 1427, 1409, 1358, |

| | Ejemplo 62 | Prolina | Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 62 y prolina |
|---|---|---|---|
| | 1124, 1085, 1068, 955, 917, 885, 833 | 1085, 1035, 983, 849 | 1311, 1286, 1257, 1201, 1127, 1085, 1069, 1018, 1004, 918, 884 |
| **MP (°C)** | 76-123 | 205 se descompone | 146-151 |
| **PXRD (2 θ)** | Amorfo | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65 | 3.70, 9.68, 11.07, 14.26, 14.80, 15.40, 16.12, 16.59, 17.31, 17.98, 18.36, 18.88, 20.42, 21.18, 22.50, 23.78, 24.56, 25.79,27.46, 31.97, 32.46 |
| **DSC (°C)** | Pico amplio observado desde 75-118 | Pico agudo observado en 205 | Se observaron dos picos en 152.15 y 163.81 |

259

**Tabla 4B**

| Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) | Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) |
|---|---|---|---|
| 3.70 | 15.78 | 18.36 | 25.18 |
| 9.68 | 10.68 | 18.88 | 36.33 |
| 11.07 | 21.21 | 20.42 | 69.29 |
| 14.26 | 14.81 | 21.18 | 27.94 |
| 14.80 | 22.97 | 22.50 | 12.25 |
| 15.40 | 4.98 | 23.78 | 33.08 |
| 16.12 | 8.45 | 24.56 | 6.92 |
| 16.59 | 18.78 | 25.79 | 21.69 |
| 17.31 | 100.0 | 27.46 | 8.90 |
| 17.60 | 20.35 | 31.97 | 7.65 |
| 17.98 | 47.20 | 32.46 | 5.98 |

**Ejemplo 76: Co-cristal de 1:1 de prolina con (2R,3S,4R,5R, 6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

El (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-

tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 71) fue completamente amorfo inicialmente, pero formó un complejo cristalino con prolina. Esto se confirmó mediante el análisis de difracción en polvo de rayos-X (PXRD). Se encontró que la estequiometría del Ejemplo 71 y la L-prolina en el co-cristal preparado mediante el método 1 fue de 1:1, mediante espectroscopía de RMN y HPLC. Los datos de caracterización para los co-cristales del Ejemplo 71 y la prolina preparados mediante el método anterior se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5**

| | **Ejemplo 71** | **Prolina** | **Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 71 y prolina** |
|---|---|---|---|
| **IR ($cm^{-1}$)** | 3318, 2959, 2928, 1659, 1614, 1578, 1498, 1464, 1446, 1361, 1313, 1180, 1084, 1010, 886, 832, 786 | 3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849 | 3311, 2959, 2926, 1613, 1579, 1499, 1406, 1361, 1314, 1170, 1084, 1045, 1010, 833, 785 |
| **PXRD (2 θ)** | Amorfo | 15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, | 5.7, 8.8, 16.4, 19.1, 2.3, 23.6, 24.5 |

260

| | Ejemplo 71 | Prolina | Co-cristal de 1:1 del Ejemplo 71 y prolina |
|---|---|---|---|
| | | 39.79, 36.56 37.65, 37.65 | |
| **MP (°C)** | 76-120 | 205 se descompone | 145-148 |
| **DSC (°C)** | Pico amplio observado desde 76-120 | Pico agudo observado en 205 | Se observaron dos picos en 156.29 y 158.38 |

**Ejemplo 77: Co-cristal de 1:1 de prolina con (2S,3R,4R,5S, 6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

Método 2: Co-Cristales de 1:1 del Ejemplo 62 con L-Prolina

El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 62, 1,500 miligramos,3.6 milimoles), L-prolina (415 miligramos, 3.6 milimoles), y etanol (23 mililitros), se agregaron a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 mililitros equipado con una purga de nitrógeno, barra de agitación magnética, bolsillo para termómetro, y tubo de guarda de cloruro de calcio, y la mezcla se agitó a 25-30°C durante 30 minutos, y entonces se calentó a reflujo. Se observó

una solución transparente, la cual se puso a reflujo durante 30 minutos, entonces lentamente se enfrió a 25-30°C provocando la precipitación. Se agregó di-isopropil-éter (DIPE, 23 mililitros), mientras que se mantenía la mezcla a 25-30°C, y se continuó la agitación durante una o dos horas adicionales a la misma temperatura. El precipitado se recolectó mediante filtración utilizando vacío (atmósfera de nitrógeno), y la torta del filtro se lavó con una mezcla de etanol-DIPE (1:1, volumen/volumen, 10 mililitros); seguida por DIPE (23 mililitros). El producto se secó al vacío a 65-70°C durante 5 a 6 horas.

Se observó un punto de fusión de 136°C (ΔH 53 J/g) mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC), y se muestra en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos-X (PXRD).

**Ejemplo 78: Co-cristal de 2:1 de prolina con (2S,3R,4R,5S, 6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

Método 3: Co-Cristales de 1:2 del Ejemplo 62 con L-Prolina

El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (Ejemplo 62, 1 kilogramo), se agregó a 15 litros de etanol con agitación mientras que se mantuvo la mezcla a 20-25°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 20-25°C, entonces se agregó L-prolina (537 gramos), mientras que se mantuvo la mezcla a 20-25°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, entonces se calentó

hasta el reflujo, y se puso a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió lentamente a 25-30°C, y entonces se agitó durante 1 hora. Se agregó DIPE (15 litros), mientras que se mantuvo la temperatura a 25-30°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El producto precipitado se recolectó mediante filtración, y el producto se lavó con DIPE (5 litros). El producto se secó al aire a 65-70°C, para proporcionar 1.22 kilogramos (79 por ciento) de un co-cristal de 1:2 del Ejemplo 62 : L-prolina. Se observó un punto de fusión de 176°C (ΔH 85 J/g) mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC), y se muestra en la Figura 3. En la Figura 4 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos-X (PXRD). Las intensidades relativas de los picos de difracción en polvo de rayos-X más prominentes para los co-cristales del Ejemplo 62 y la prolina se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6**

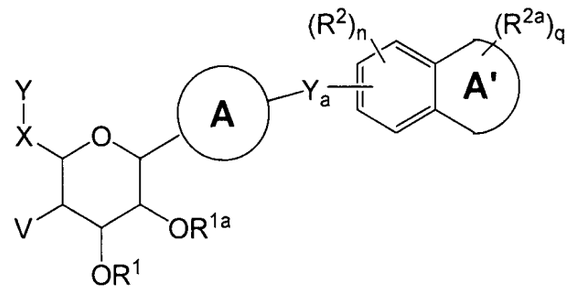
| Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) | Ángulo (2-Teta) | Intensidad Relativa (%) |
|---|---|---|---|
| 6.1 | 28.1 | 17.8 | 100.0 |
| 9.1 | 53.9 | 18.9 | 39.0 |
| 12.8 | 22.7 | 20.9 | 39.5 |
| 15.2 | 34.4 | 28.4 | 20.4 |
| 16.5 | 28.3 | - | - |

Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de ejemplo solamente, y que se pueden hacer modificaciones mientras se mantengan dentro del alcance y espíritu de la invención.

262

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):




(I)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de

carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5, 6, ó 7 miembros, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde, cuando cualquier porción de $R^2$ es un alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde, cuando cualquier porción de $R^{2a}$ es un alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

X es $[C(R^6)\text{-}(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo

oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

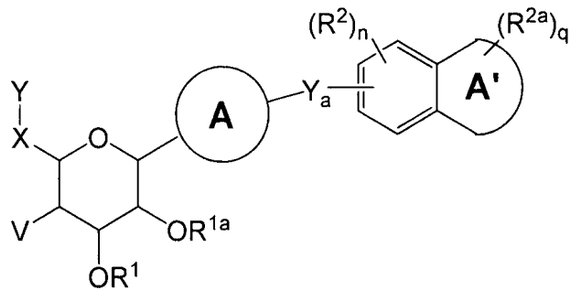
$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (I):



(I)

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heteroarilo de 5 miembros, y un heteroarilo de 6 miembros;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a

partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona

independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

X es $[C(R^6)-(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde V es OH.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^1$ es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{1a}$ es H.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $CH_2$.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es H u OH.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es OH.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 miembros.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal

268

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo y N-pirazolilo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en cloro, etilo, isopropilo, y ciclopropilo..

13. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes de cloro.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es naftilo que está opcionalmente sustituido como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo que está opcionalmente sustituido como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

16. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde el anillo A tiene un sustituyente.

18. El compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo, $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

20. El compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $Y_A$ es $CH_2$.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono.

269

22. El compuesto de la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^2$ es halógeno y n es 1.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A' contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N.

25. El compuesto de la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A' se sélecciona a partir del grupo que consiste en un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de tetrahidrofurano, y un anillo de 1,4-dioxano.

26. El compuesto de la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A' se selecciona a partir del grupo que consiste en un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, y un anillo de 1,4-dioxano.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos

de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)OR$^3$, -C(O)R$^3$, -C(O)NR$^4$R$^5$ y $CH_2C(O)OR^3$; en donde R$^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos R$^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos R$^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

28. El compuesto de la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R$^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

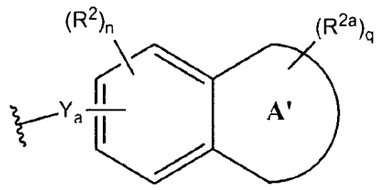
dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sústituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

29. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo insustituido y alquilo de 1 a 2 átomos de carbono insustituido.

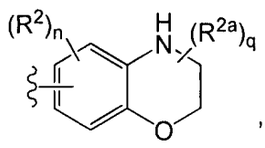
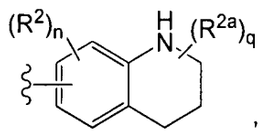
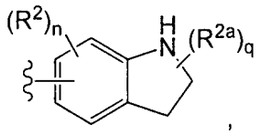
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 0 ó 1.

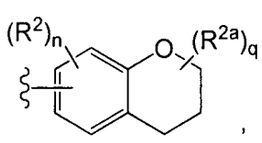
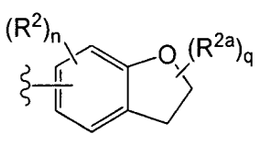
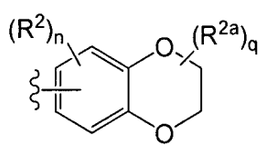
31. El compuesto de la reivindicación 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 0.

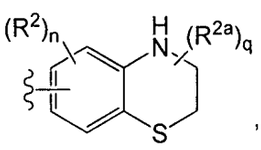
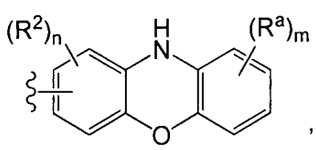
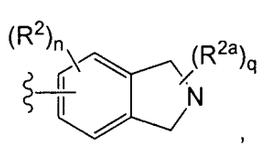
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción:

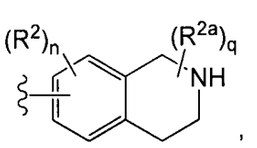
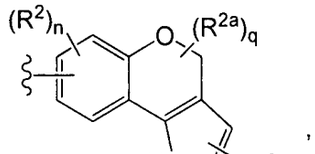
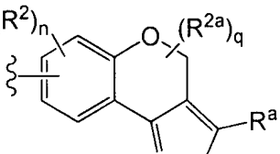


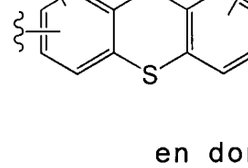
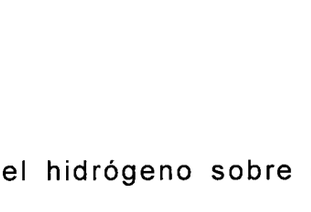
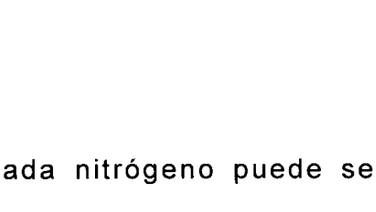
se selecciona a partir del grupo que consiste en:


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

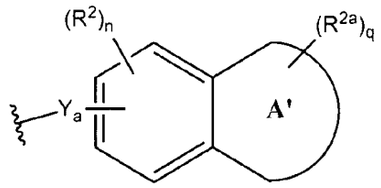

,

,

, y



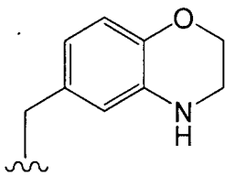
en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$.

221

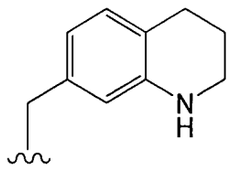
33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción:




se selecciona a partir de cualquiera de las siguientes estructuras (ii), (vii), y (xv):

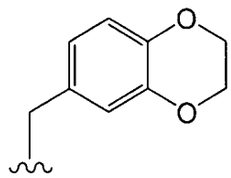



(ii)




(vii)

y




(xv)

34. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de los siguientes compuestos 1 a 72, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

2. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

3. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2Hbenzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-

benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[4-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

9. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

10. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ciclopropil-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

12. etil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-

dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-carboxílico

13. 1-{6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-etanona

14. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-cloro-3-[1-(4-metoxi-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil]-fenil}-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

15. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

16. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

17. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

18. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

19. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

20. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

21. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-croman-6-il-metil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

22. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

23. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-fluoro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

26. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

27. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

28. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-7-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

29. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4,4-espiro-ciclopropil-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

30. 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-2-etoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

31. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-

oxazin-6-il-metil)-4-metoxi-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

32. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

33. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-trifluoro-metoxi-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

34. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromen-4-ona

35. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-croman-4-ona

36. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-croman-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

37. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

38. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclopentan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

39. 6-[[2-cloro-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-2-il]-fenil]-metil]-espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

40. 6-(2-metoxi-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-(benciloxi)-6-(benciloxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-espiro-[croman-2,1'-ciclobutano

41. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-metoxi-3-(espiro-[croman-

2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

42. 7-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

43. 7-[2-metoxi-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

44. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[croman-2,1'-ciclobutan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

45. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-[(2,2-dimetil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-il)-metil]-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo

46. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,2-dimetil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

47. 6-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-bencil)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-3(4H)-ona

48. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-bencil-espiro-[3H-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il)-metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroxi-metil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

49. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(espiro-[3,4-dihidro-1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-6-il-metil)-fenil]-6-(hidroxi-metil)-

tetrahidro-piran-3,4,5-triol

50. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético

51. 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carbonitrilo

52. metil-éster del ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S, 6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico

53. ácido 6-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-2-carboxílico

54. 6-[2-bromo-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano

55. 6-[2-ciclopropil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-cromano

56. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-croman-6-il-metil-4-ciclopropil-fenil)-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

57. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo

58. acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il]-metilo

59. (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético

60. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

61. (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metil-éster del ácido acético

62. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

63. 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

64. 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

65. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

66. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

67. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-

oxazin-6-il-metil)-4'-metil-bifenil-4-il]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

68. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

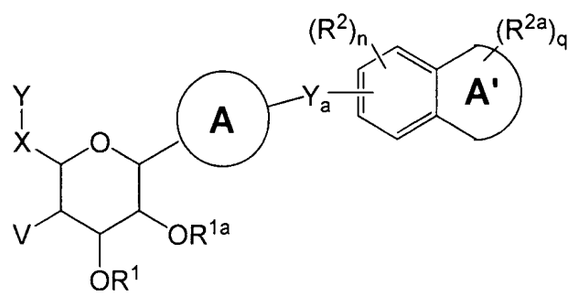
69. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

70. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

71. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

72. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxi-metil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.

35. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (I-ia):




(I-ia)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

$-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es hidrógeno, halógeno u $-OR^{1b}$;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$,

alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y

heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y

heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

X es $[C(R^6)-(R^7)]_t$;

Y es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $OR^{1c}$ o $NR^4R^5$;

t es 1, 2, ó 3;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $OR^{1e}$, y $NR^4R^5$;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo,

o cuando $R^6$ y $R^7$ están sobre el mismo átomo de carbono, se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un heterociclo de 3 a 7 miembros;

$R^{1e}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

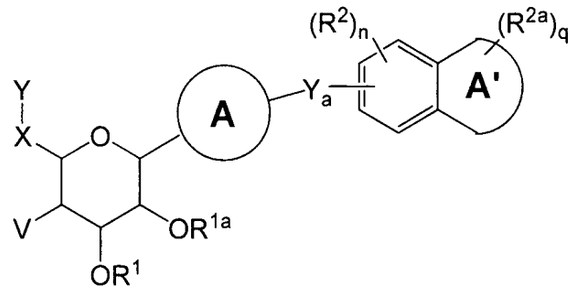
$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-iia):




(I-iia)

en donde:

el anillo A es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10

átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

el anillo A' es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo de O ó N, en el entendido de que el anillo A' no es 1,3-dioxol;

$Y_a$ es un enlace o un alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

V es OH;

n es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10

átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre átomos adyacentes, tomados junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 miembros, en donde el cicloalquilo fusionado, arilo, heterociclilo, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados

juntos, pueden formar un espiro-heterociclilo de 3 a 7 miembros o un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

$R^3$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono;

p es 0, 1 ó 2;

X es $[C(R^6)\text{-}(R^7)]_t$;

Y es H u OH;

t es 1;

$R^6$ y $R^7$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o cuando t es 1, $R^6$ y $R^7$ pueden formar juntos un grupo oxo;

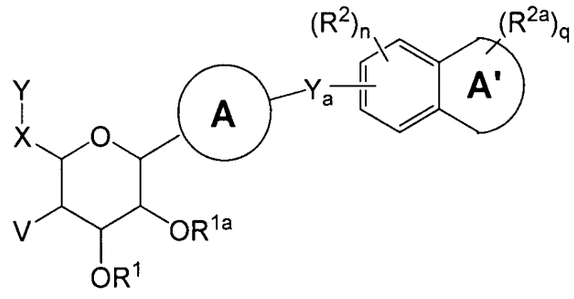
$R^4$ y $R^5$, para cada presentación, se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6

a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^4$ y $R^5$ tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, pueden formar un heteroarilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-iiia):

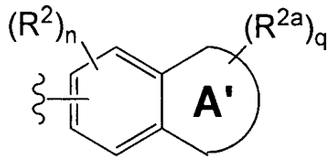



(I-iiia)

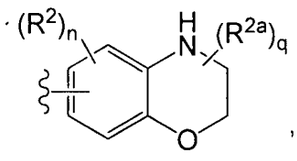
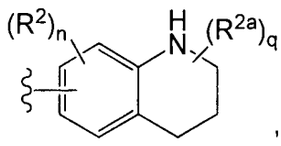
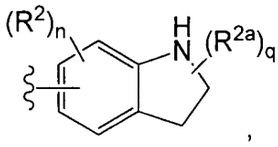
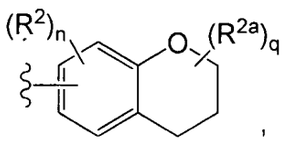
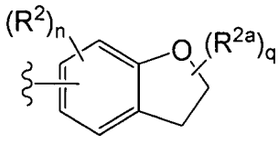
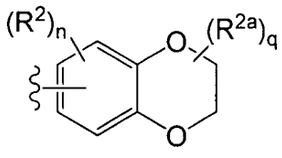
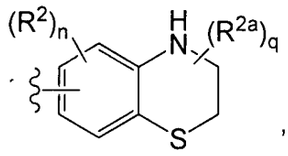
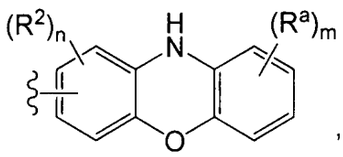
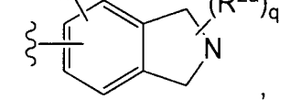
en donde:

el anillo A es un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, etinilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, amino, dimetil-amino, metil-sulfanilo, metil-sulfonilo, carbamoílo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, toluilo, fenoxilo, oxazoliloxilo, y N-pirazolilo;

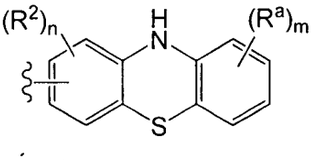
la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:





en donde el hidrógeno sobre cada nitrógeno puede ser opcionalmente reemplazado con $R^{2a}$; $R^a$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$ y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y m es 0 o un entero de 1 a 4;

$Y_A$ es $CH_2$;

V es OH;

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

$R^1$ y $R^{1a}$ son cada uno hidrógeno;

$R^2$ es halógeno; en donde $R^2$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{2a}$, para cada presentación, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-CH_2NR^4R^5$, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 7

átomos de carbono, $-S(O)_pR^3$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-OS(O)_2R^3$, $-CH_2C(O)OR^3$, $-CH_2C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)OR^3$, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroariloxilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heterocicloxilo de 1 a 10 átomos de carbono; en donde $R^{2a}$, para cada presentación, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

dos $R^{2a}$ sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos, pueden formar un espiro-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

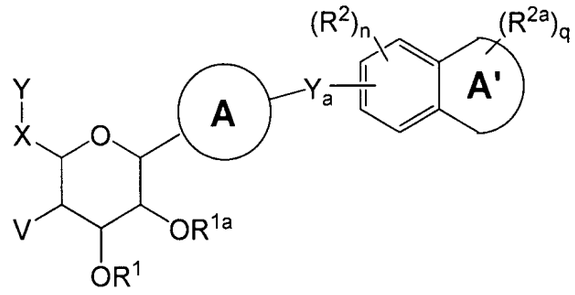
p es 0, 1 ó 2;

X es $CH_2$;

Y es OH; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, representado por la fórmula (V):

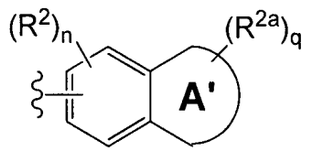


(V)

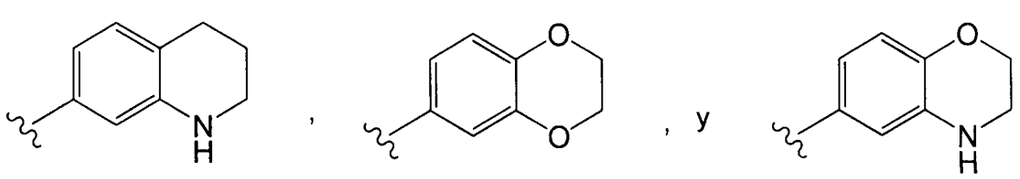
en donde:

el anillo A es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde $Y_a$ está situado *meta* en relación con el anillo de tetrahidropirano, y el sustituyente está situado *para* en relación con el anillo de tetrahidropirano;

la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:



287

$Y_a$ es $CH_2$;

n es 0;

q es 0;

V es $-OR^{1b}$;

X es $CH_2$;

Y es $OR^{1c}$;

$R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^{1c}$ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en terapia.

40. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

41. Un método para el tratamiento de diabetes, el cual comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite.

42. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa en un mamífero, el cual comprende administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal o enfermedades relacionadas con la leptina.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el síndrome metabólico es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e híper-coagulabilidad.

45. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa.

46. El uso de un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido

2894

nicotínico, y aspirina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, en donde el agente se administra en combinación con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, en donde el compuesto se administra en combinación con un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina.

48. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina;

biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa.

49. El compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal o enfermedades relacionadas con la leptina.

50. El compuesto como se reclama en la reivindicación 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II o diabetes tipo I.

51. El compuesto como se reclama en la reivindicación 49 ó 50, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el síndrome metabólico es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e híper-

285

coagulabilidad.

52. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; o aspirina.

53. Un producto que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia.

54. Una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-

il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.

55. El cristal de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol es de aproximadamente 1:1.

56. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 55, en donde la forma cristalina tiene una endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 64°C, a aproximadamente 104°C, y/o a aproximadamente 157°C.

57. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 19.3 grados 2θ.

58. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 57, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 23.2 grados 2θ.

59. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 17.0 grados 2θ.

60. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 59, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 5.7 grados 2θ.

61. Una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.

62. El cristal de acuerdo con la reivindicación 61, en donde la

proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol es de aproximadamente 1:1.

63. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 61 ó 62, en donde la forma cristalina tiene una endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 151°C.

64. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 16.7 grados 2θ.

65. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 19.9 grados 2θ.

66. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 17.6 grados 2θ.

67. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 21.9 grados 2θ.

68. Una forma cristalina del co-cristal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.

69. El cristal de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol es de aproximadamente 1:1.

70. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 68 ó 69, en donde la forma cristalina tiene una endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 136°C.

71. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 17.3 grados 2θ.

72. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 71, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 20.4 grados 2θ.

73. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 72, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 18.0 grados 2θ.

74. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 73, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 18.9 grados 2θ.

75. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 74, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 23.8 grados 2θ.

76. El cristal de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la proporción molar de la L-prolina al (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol es de aproximadamente 2:1.

77. El cristal de acuerdo con la reivindicación 76, en donde la forma cristalina tiene una endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 176°C.

287

78. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 77, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 17.8 grados 2θ.

79. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 9.1 grados 2θ.

80. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 79, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 20.9 grados 2θ.

81. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 80, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 18.9 grados 2θ.

82. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 15.2 grados 2θ.

83. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 82, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 16.5 grados 2θ.

84. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 6.1 grados 2θ.

85. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 84, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 12.8 grados 2θ.

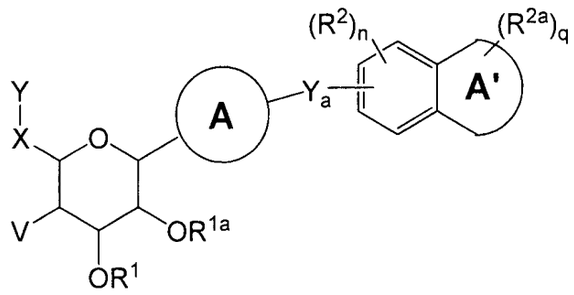
86. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 85, la cual tiene un pico de difracción en polvo de rayos-X a aproximadamente 28.4 grados 2θ.

87. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 76 ó 77, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que es sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 4.

288

## RESUMEN

Esta invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (I):



(I)

en donde las variables se definen como anteriormente en la presente, que son útiles para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, diabetes. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de estas enfermedades y condiciones, y composiciones etc., para su tratamiento.

* * * * *

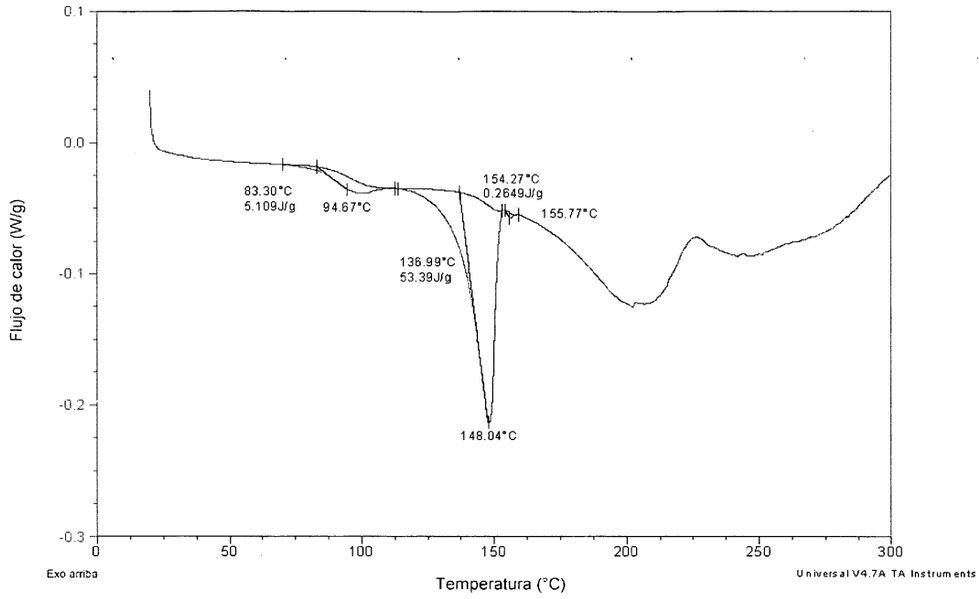

0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
Flujo de calor (W/g)
83.30°C
5.109J/g
94.67°C
136.99°C
53.39J/g
154.27°C
0.2649J/g
155.77°C
148.04°C
0
50
100
150
200
250
300
Exo arriba
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 1

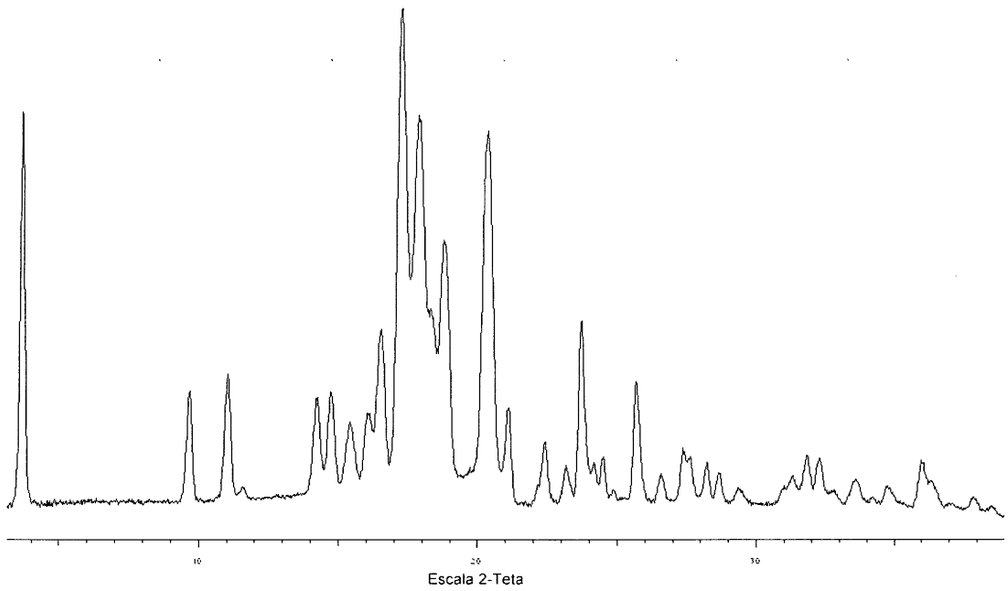



**FIG. 2**

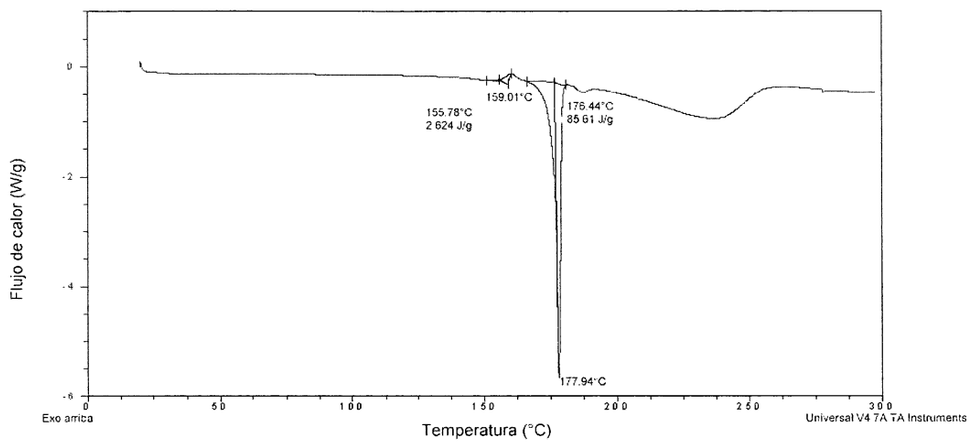

Flujo de calor (W/g)
0
-2
-4
-6
155.78°C
2.624 J/g
159.01°C
176.44°C
85.61 J/g
177.94°C
0
50
100
150
200
250
300
Exo arriba
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 3

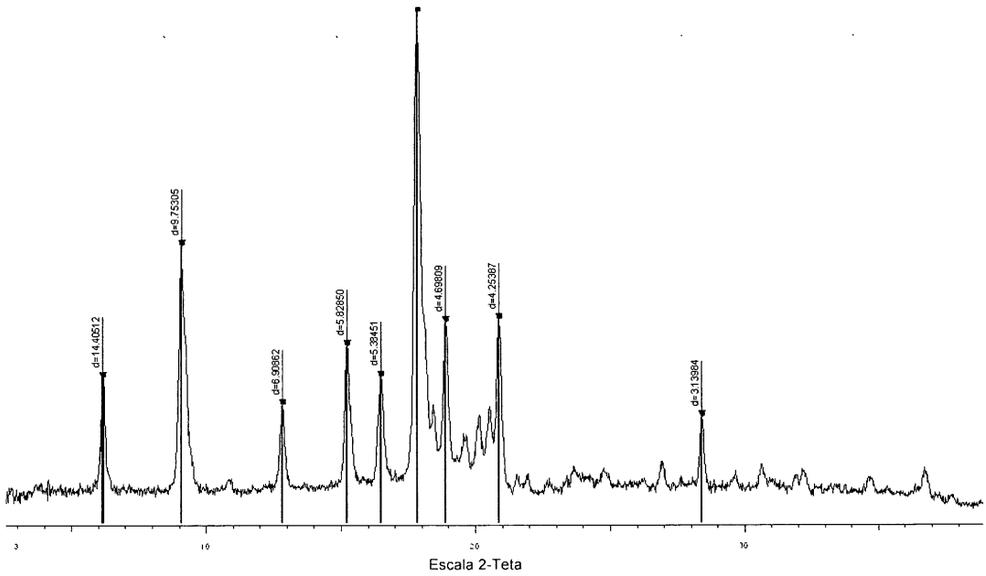

d=14.40512
d=9.75305
d=6.39862
d=5.92850
d=5.38451
d=4.69809
d=4.25367
d=3.13984
Escala 2-Teta

FIG. 4

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 Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| 53854-WO-PCT | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| PCT/EP2010/065747 | 19/10/2010 | 20/10/2009 |
| Applicant | | |
| NOVARTIS AG | | |

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 5 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:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] 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 No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

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

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 regard 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. [X] none of the figures is to be published with the abstract

292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/10 C07D407/10 C07D413/10 A61K31/70 A61P3/10
ADD.

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)
C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | JP 2001 288178 A (KOTOBUKI SEIYAKU CO LTD) 16 October 2001 (2001-10-16) See, for instance, compounds of examples 5, 21-30 and 52. | 1-87 |
| X | EP 1 609 785 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 28 December 2005 (2005-12-28) cited in the application See the compounds of the examples. | 1-87 |
| A | EP 1 803 721 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 4 July 2007 (2007-07-04) cited in the application See the examples. | 1-87 |

-/--

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

[X] See patent family 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 |
|---|---|
| 2 February 2011 | 09/02/2011 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Menchaca, Roberto |

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 01/27128 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE [US]; WASHBURN WILLIAM N) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application the whole document | 1-87 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| JP 2001288178 A | 16-10-2001 | JP 4456768 B2 | 28-04-2010 |
| EP 1609785 A1 | 28-12-2005 | AU 2004220222 A1 | 23-09-2004 |
| | | AU 2008202654 A1 | 10-07-2008 |
| | | BR PI0408140 A | 01-03-2006 |
| | | CA 2526145 A1 | 23-09-2004 |
| | | CN 1802366 A | 12-07-2006 |
| | | EP 1980560 A2 | 15-10-2008 |
| | | WO 2004080990 A1 | 23-09-2004 |
| | | JP 4222450 B2 | 12-02-2009 |
| | | JP 2009046489 A | 05-03-2009 |
| | | KR 20060002818 A | 09-01-2006 |
| | | KR 20080072933 A | 07-08-2008 |
| | | MX PA05009356 A | 05-12-2005 |
| | | NZ 542399 A | 31-01-2009 |
| | | RU 2317288 C2 | 20-02-2008 |
| | | US 2009069252 A1 | 12-03-2009 |
| | | US 2006122126 A1 | 08-06-2006 |
| | | US 2007161787 A1 | 12-07-2007 |
| | | ZA 200507754 A | 31-01-2007 |
| EP 1803721 A1 | 04-07-2007 | AU 2005265715 A1 | 02-02-2006 |
| | | BR PI0513824 A | 20-05-2008 |
| | | CA 2574608 A1 | 02-02-2006 |
| | | CN 1053827 A | 14-08-1991 |
| | | CN 1989132 A | 27-06-2007 |
| | | WO 2006011502 A1 | 02-02-2006 |
| | | KR 20070042191 A | 20-04-2007 |
| | | US 2008319047 A1 | 25-12-2008 |
| WO 0127128 A1 | 19-04-2001 | AT 295848 T | 15-06-2005 |
| | | AU 781009 B2 | 28-04-2005 |
| | | AU 7848300 A | 23-04-2001 |
| | | BR 0014722 A | 25-02-2003 |
| | | CA 2388818 A1 | 19-04-2001 |
| | | CN 1407990 A | 02-04-2003 |
| | | CO 5251414 A1 | 28-02-2003 |
| | | CZ 20021285 A3 | 12-02-2003 |
| | | DE 60020259 D1 | 23-06-2005 |
| | | DE 60020259 T2 | 19-01-2006 |
| | | EG 24515 A | 19-08-2009 |
| | | EP 1224195 A1 | 24-07-2002 |
| | | ES 2240179 T3 | 16-10-2005 |
| | | HK 1044541 A1 | 11-11-2005 |
| | | HU 0300393 A2 | 28-06-2003 |
| | | IL 148806 A | 16-06-2010 |
| WO 0127128 A1 | | JP 4365554 B2 | 18-11-2009 |
| | | JP 2003511458 T | 25-03-2003 |
| | | KR 20020063876 A | 05-08-2002 |
| | | MX 237254 B | 26-05-2006 |
| | | NO 20021721 A | 10-06-2002 |
| | | NZ 518029 A | 27-08-2004 |
| | | PL 355018 A1 | 22-03-2004 |
| | | PT 1224195 E | 29-07-2005 |
| | | RU 2262507 C2 | 20-10-2005 |
| | | TR 200200986 T2 | 22-07-2002 |
| | | TW 254714 B | 11-05-2006 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-068967- -00000-0000
Fecha: 2012-04-26 16:35:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 295

Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 303~~

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐