Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 07-8868

54 **TÍTULO** DERIVADOS NOVEDOSO DE CICLOHEXANO, PIRIDROGA DE OSTE Y SAL DE OSTE, Y AGENTE TERAPEUTICO. QUE CONTIENE EL MISMO PARA DIABETES

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 43/23 C07D 209/12 A61K 31/085 A61P 3/04

71 **SOLICITANTE** CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

DOMICILIO TOKIO 115B543, JAPON

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C 438 019. DE USAQUÉN

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

FN 26-02-2007
Publicación

(SS)

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008888- -00000-0000
Fec: 2007-07-30 17:34:32 Dep: 2000 NUEVOS RADICADOS
FOL 11 PATENTES
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 552

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokio 1158543, Japón

Domicilio: Tokio 1158543, Japón.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE O AP DERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ___
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENT R (ES) (72)

1. **Hiroharu MATSUOKA**
c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha of 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 4128513, Japón

2. **Tsutomu SATO**
c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha of 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 4128513 Japón

3. **Masahiro NISHIMOTO,**
c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha of 135, Komakado 1-chome Gotenba-shi Shizuoka 4128513, Japón

4. **Nobuo SHIMMA**
c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha of 200, 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 2478530, Japón

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/013634 Fecha: 26 de Julio de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/011469 A1 Fecha: 02 de Febrero de 2006

(6) Título (54)

DERIVADO NOVEDOSO DE CICLOHEXANO, PRODROGA DE ÉSTE Y SAL DE ÉSTE, Y AGENTE TERAPÉUTICO QUE CONTIENE EL MISMO PARA DIABETES

(7) Clasificación Internaci nal (51) C07C 43/23 C07D 209/12 A61K 31/085 A61P 3/04

2

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	26 de Julio de 2004	2004-217065
	JP	25 de Noviembre de 2004	2004-340104

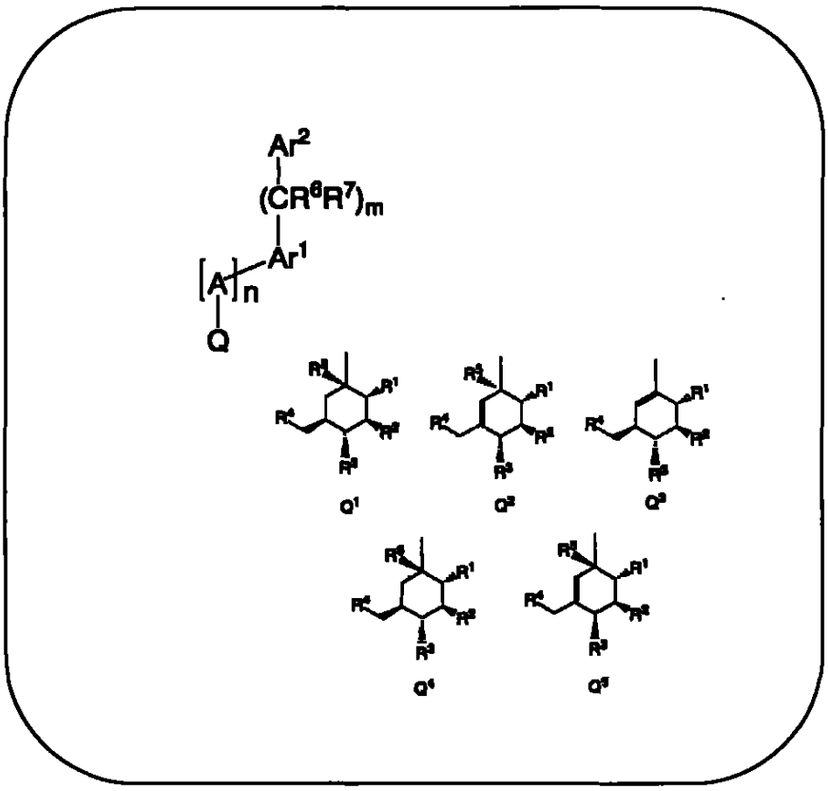
9 **Comprobante de pago No.:** 07-4,260 **Fecha:** Enero 15 de 2007

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

Figura Característica



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

OCB

D cument s anexos

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/011469 A1
   Páginas en el idioma original 238
   Páginas en español 238
   R ivindicaciones: Número (s) 17
   Figuras: Número (s) 6

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

COLO 14419 541 0017

SW 5

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 46 N° 72-35
BOGOTA, S - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14419
0180

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

domiciliado (s) en/of 5-1, Ukima 5-chome,

Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan, hereby ratify the patent application No. 04.090.189 filed by EMILIO FERRERO on September 10, 2004 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant [illegible] to the above named attorneys-at-law [illegible] protection of my (our) industrial property [illegible] unfair competition, to which purpose I (we) authorize the [illegible] me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative-contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

[illegible] 18 ENE 2007 [illegible] ANTE MI (NOTARIO)

6

precisaveen. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan asumir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 16th day of September, 2004

en/in Tokyo, Japan

por/by Osamu NAGAYAMA President, CEO

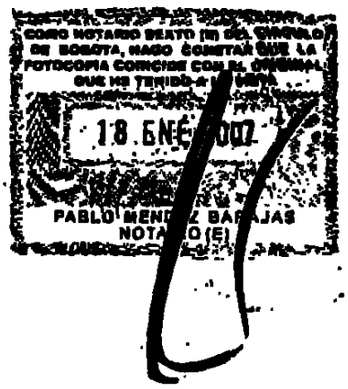
Firma/ Signature

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ENE 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRIENTE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ENE 2002
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

Registration No 561 of 2001

Notarial Certificate

This is to certify that Manami SEKIGUCHI, the attorney of Osamu NAGAYAMA, President, CEO of CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, a Japanese body corporate of 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, Japan has stated in my very presence that said Osamu NAGAYAMA acknowledges himself to have signed the attached Power of Attorney in compliance with the authority bestowed on him as President, CEO of CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

The foregoing was duly proven by the certified copy of the company register issued by Tokyo Legal Affairs Bureau, Japanese Government, dated July 21, 2007.

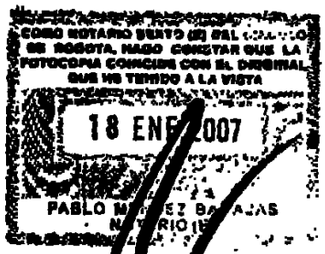
Dated this 7th day of October, 200

18 JUNE 2007

Notary Public Norio Akiyama

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY OFFICE
NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO
CHUO-KU TOKYO JAPAN


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ENE 2007
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

8

平成１６年登簿第 561 号

認　　証

嘱託人 中外製薬株式会社 代表取締役 永山 治 は、別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、代理人 関口 麻奈美 を通じ、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成１６年 10 月 7 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町１番10号

東京法務局所属

公証人
Notary　秋山規雄
Norio Akiyama

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成１６年 10 月 7 日

東京法務局長　石井政治

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by Norio Akiyama
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of
   Certified
5. at Tokyo　6. OCT. 7, 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 04- № 003170
9. Seal/stamp:　10. Signature

Shinichi HAGIWARA
For the Minister for Foreign Affairs

CONSULADO DE COLOMBIA
CONSUL SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
4 ENE 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.13/04d realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español por medio del cual **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**, domiciliado en el 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokio 115-8543 Japón, **por el presente ratifica la solicitud de patente No. 04.090.189 presentada por el Doctor Emilio FERRERO el 10 de Septiembre de 2004** y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá D.C., Colombia.

Dado y firmado el 16 de Septiembre de 2004 en Tokio, Japón, por Osamu NAGAYAMA, Presidente y Director Ejecutivo.

Firma Ilegible

Firma
CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

Firma

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ENE 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Registro No. 561 de 2001

Certificado Notarial

El presente es para certificar que Manami SEKIGUCHI, apoderado de Osamu NAGAYAMA, Presidente y Director Ejecutivo de CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, sociedad anónima japonesa domiciliada en 5-1 Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokio, Japón, ha declarado en presencia mía que el mencionado Osamu NAGAYAMA reconoce que él mismo firmó el adjunto Poder de conformidad con la autoridad a él investida como Presidente, Director Ejecutivo de CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA. Lo anterior fue debidamente probado con la copia certificada del registro de la compañía expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio del Gobierno Japonés, con fecha del 21 de Julio de 2004.

10

Expedido hoy 7 de Octubre de 2004

Firma ilegible
Notario Público Norio Akiyama

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho
Chuo-ku, Tokio, Japón

Sello: Oficina de Asuntos Legal de Tokio
OFICINA DE NOTARIO
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho
Chuo-ku, Tokio, Japón

Sellos rojos al lado de la firma y en la parte superior del documento.

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Norio Akiyama

3. actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de

Certificado

5. en **Tokio** 6. O

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. 04 - **No. 003170**

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

Firma Ilegible

Shinichi HAGIWARA

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6065/WPCL002G/COLO 14419-841-001-7

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 15 OCT 2006

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

15 OCT 12:46

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

055123

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ENE 2007

4941 11

CAVELIER
AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, S – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO, Masahiro NISHIMOTO and Nobuo SHIMMA

domiciliado(s) en c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 412-8513 Japon, respectivamente, (1st-3rd inventores) y c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8530 Japon (4to inventor).

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

DEROVADOSCICLOHEXANO NOVEL, PRODROGA DEL MISMO Y SAL DEL MISMO Y AGENTE TERAPEUTICO QUE LO CONTIENE PARA DIABETES.

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

constituida y existente de conformidad con las leyes de

JAPON

domiciliada en

5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokio 115-8543 Japon

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la Repúblics de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 de Octubre, 2006

en/in Tokio, Japon

por/by Hiroharu MATSUOKA

Firma/Signature Hiroharu Matsuoka

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Masahiro NISHIMOTO

Firma/Signature Masahiro Nishimoto

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO, Masahiro NISHIMOTO and Nobuo SHIMMA

of c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 412-8513 Japan, respectively, (1st-3rd inventors) and c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8530 Japan(4th inventor)

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

NOVEL CYCLOHEXANE DERIVATIVE, PRODRUG THEREOF AND SALT THEREOF, AND THERAPEUTIC AGENT CONTAINING THE SAME FOR DIABETES

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in

5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27th day of October, 2006

en/in Tokyo, Japan

por/by Tsutomu SATO

Firma/Signature Tsutomu Sato

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Nobuo SHIMMA

Firma/Signature Nobuo Shimma

© CAVELIER ABOGADOS

12

Registration No. 733 of 2006

Notarial Certificate

This is to certify that Manami SEKIGUCHI, the attorney-in-law of Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO and Masahiro NISHIMOTO of c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 412-8513 Japan and Nobuo SHIMMA of c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA of 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8530 Japan, respectively, have stated in my very presence that said Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO, Masahiro NISHIMOTO and Nobuo SHIMMA acknowledge themselves to have signed the attached Assignment.

Dated this 8th day of November, 2006.

Yasuyuki Suzuki

Notary Public Yasuyuki Suzuki

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY OFFICE
NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO
CHUO-KU TOKYO JAPAN

平成１８年登簿第 733. 号

認　　証

嘱託人 中外製薬　式会社内、松岡宏治、佐藤 勉、西本昌弘、新間信夫は、別添文における署名が自己のものに相違ない旨、代理人 関口 麻奈美 を通じ、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成１８年 11 月 8 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町１番10号
東 京 法 務 局 所 属
公 証 人
Notary
Yasuyuki Suzuki

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成１８年 11 月 8 日

東 京 法 務 局 長　戸田信久

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by Yasuyuki Suzuki
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo　　6. NOV. 8.2006
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 06- No 021418
9. Seal/stamp:　　10. Signature

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS • JAPAN

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

Libro de registro 2006 No.733

CERTIFICADO

El suscrito notario certifica que Hiroharu Matsuoka,Tsutomu Sato,Masahiro Nishimoto y Nobuo Shinma de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, a traves de su representante Manami Sekiguchi manifestaron al suscrito notario que reconocen las firmas que aparecen en el documento anexado como suyas.

En el Despacho notarial, Noviembre 8, 2006.
1 – 10, Kabtocho, Nihonbashi,Chuo – Ku, Tokio.

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Yasuyuki Suzuki (firma y sello)

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado tambien es legitimo.

Noviembre 8,2006 Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Nobuhisa Toda (sello oficial)

La presente traduccion oficial se ha efectuiado bajo amparo de APOSTILLE No. 021418 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Octubre 18, 2006, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe..

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 109 Mayo 6 1987

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

505734

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAR -3 P 12:34

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTA D.C.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01.02/07a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO, Masahiro NISHIMOTO y Nobuo SHIMMA, domiciliados en c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuoka 412-8513 Japón, respectivamente, (primer a tercer inventores) y c/o CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8530 Japón (cuarto inventor) declaran ser únicos y verdaderos inventores de la invención "NUEVO DERIVADO DE CICLOHEXANO, PROFÁRMACO DEL MISMO Y SALES DEL MISMO Y AGENTE TERAPÉUTICO QUE CONTIENE EL MISMO PARA LA DIABETES" y declaran así mismo que ceden y transfieren a favor de **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokio 115-8543 Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 27 de octubre de 2006 en Tokio, Japón.

Por Hiroharu MATSUOKA
Firma *Firma Ilegible*

Por Tsutomu SATO
Firma *Firma Ilegible*

Por Masahiro NISHIMOTO
Firma *Firma Ilegible*

Por Nobuo SHIMMA
Firma *Firma Ilegible*

Registro No. 733 de 2006

Certificado Notarial

El presente es para certificar que Manami SEKIGUCHI, el apoderado de Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO y Masahiro NISHIMOTO domiciliados en c/o CHIGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA 135, Komakado 1-chome, Gotenba-shi, Shizuako 412-8513 Japón y Nobuo SHIMMA domiciliados en c/o CHIGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA 200 Kajiwara, Kamakura-shi, Kanawaga 247-8530 Japón, respectivamente, han declarado en mi presencia que los susodichos Hiroharu MATSUOKA, Tsutomu SATO, Masahiro NISHIMOTO y Nobuo SHIMMA reconocen ellos mismos haber firmado la adjunta cesión.

Fechado hoy 8 de noviembre de 2006.

Firma ilegible
Notario Público

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ko, Tokio, Japón

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
OFICINA DE NOTARIO
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ko, Tokio, Japón

Texto en japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**

   Este documento público

2. ha sido firmado por Yasuyuki Suzuki

3. actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de

Certificado

5. en **Tokio** 6. NOV. 8 2006

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

17

8. 06 - **No.021418**

9. **Sello/estampilla**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

10. **Firma:**

Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.
DVZ/ID-8388/WPCL002G/COLO 14419-841-005-8

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Felipe Vargas

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 03 ENE 2007

NOTARIA SEXTA
PABLO HERNANDEZ BARRIAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

505135

COTEJA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006年2月2日 (02.02.2006)

PCT

(10) 国際公開 号
WO 2006/011469 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 43/23 (2006.01) C07D 317/54 (2006.01)
C07C 43/253 (2006.01) C07D 213/65 (2006.01)
C07C 65/26 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
C07C 69/94 (2006.01) C07D 333/56 (2006.01)
C07C 217/56 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
C07C 235/42 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07C 323/20 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013634

(22) 国際出願日: 2005年7月26日 (26.07.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-217065 2004年7月26日 (26.07.2004) JP
特願2004-340104
2004年11月25日 (25.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間6丁目5番1号 Tokyo (JP).

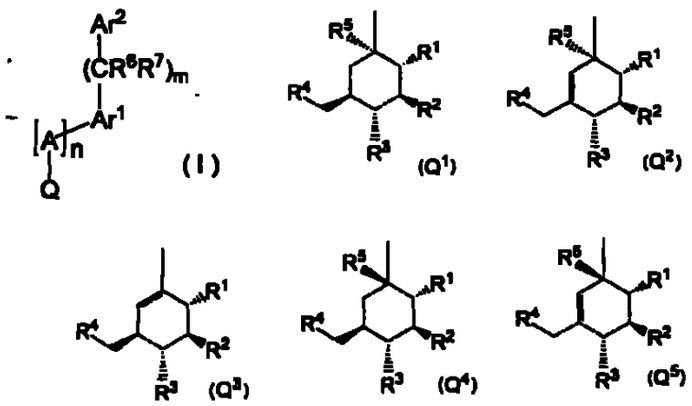
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松岡 宏治 (MATSUOKA, Hirobaru) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬 式会

/続葉 /

(54) Title: NOVEL CYCLOHEXANE DERIVATIVE, PRODRUG THEREOF AND SALT THEREOF, AND THERAPEUTIC AGENT CONTAINING THE SAME FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 新規なシクロヘキサン誘導体、そのプロドラッグおよびその塩、ならびにそれらを含 する糖尿病治療薬



(57) Abstract: A cyclohexane derivative having the function of reducing a blood sugar level and having preferable properties required of medicines, such as long-lasting drug activity, metabolic stability, and safety; and a medicinal composition for use in the prevention or treatment of diseases attributable to hyperglycemia, such as diabetes, e.g., insulin dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes) or noninsulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), complications of diabetes, and obesity. The derivative is a compound represented by the formula (I): (wherein A is -O-, $-CH_2-$, or -NH-; n is an integer selected between 0 and 1; R^6 and R^7 each independently is hydrogen or C_{1-6} alkyl; m is an integer selected among 1-3; Q is selected among the following formulae Q^1 to Q^5; Ar^1 is optionally substituted arylene or optionally substituted heteroarylene, provided that the heteroarylene may be bonded to an aromatic carbocycle or aromatic heterocycle to form a fused ring; and Ar^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), a prodrug of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of either. Also provided are a medicine, a medicinal composition, or the like each containing the compound.

(57) 要約: 本発明の目的は、血糖降下作用を有し、さらに薬効持続性、代謝安定性または安全性などの医薬品として好ましい特性を有するシクロヘキサン誘導体を提供すること、およびインスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（

/続葉有/

WO 2006/011469 A1

社内 Shizuoka (JP). 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬 式会社内 Shizuoka (JP). 西本 昌弘 (NISHIMOTO, Masahiro) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 新間 信夫 (SHIMMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 杜本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

２型糖尿病）などの糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患の予防または治療のために用いられる医薬組成物を提供することである。本発明により、式（１）［式中、Ａは－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、または－ＮＨ－であり、ｎは０および１から選択される整数であり、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立に、水素原子またはC_1－C_6アルキル基であり、ｍは１～３から選択される整数であり、Ｑは、下式で表されるＱ^1～Ｑ^{3}から選択され、Ａｒ^{1}は、置換されていてもよいアリーレン基、または置換されていてもよいヘテロアリーレン基であり、当該ヘテロアリーレン基は芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合環を形成していてもよく、Ａｒ^{2}は、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基である］の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

SPECIFICATION

NOVEL CYCLOHEXANE DERIVATIVE, PRODRUG THEREOF AND SALT THEREOF, AND THERAPEUTIC AGENT CONTAINING THE SAME FOR DIABETES

TECHNICAL FIELD

[0001] The present invention relates to cyclohexane derivatives, their prodrugs and their pharmaceutically acceptable salts which are useful as drugs. Particularly, the present invention relates to cyclohexane derivatives, their prodrugs and their salts which are useful as prophylactic or therapeutic agents, which cause an effect by inhibiting Na^+-glucose co-transporter 2 (SGLT2), for diabetes such as insulin dependent diabetes (type I diabetes) and insulin independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications and diseases such as obesity caused by hyperglycemia.

BACKGROUND ART

[0002] In recent years, the number of diabetic patients has increased due to the westernized dietary habits and chronic lack of exercise and the like. In diabetic patients, the insulin secretion and insulin sensitivity are both reduced by chronic hyperglycemia and this invites further rise in blood sugar levels to deteriorate the condition of the disease. As the therapeutic agents for diabetes, biguanide drugs, sulfonylurea drugs, glycosidase inhibitor drugs, insulin resistance improving agents and the like have been used. However, as the side effects associated with these agents, lactic acidosis is reported for the bigunide drugs, and hypoglycemia is reported for sulfonylurea drugs and diarrhea is reported for the glycosidase inhibitors, and therefore the

actual condition is that the development of therapeutic agents for diabetes having a new mechanism of action different from that of these drugs is earnestly desired.

[0003] It was reported (see Non-patent Document 1) that phlorizin, a natural-occurring glucose derivative, inhibits reabsorption of excess glucose in the kidney by inhibiting sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) present in the S1 site of renal proximal convoluted tubule and promotes glucose excretion to exhibit lowering of blood sugar levels, and since then the study of therapeutic agents for diabetes based on the SGLT2 inhibition has been eagerly conducted.

[0004] For example, in Japanese Patent Publication 2000-080041 A (Patent Document 1), International Publication Nos. WO01/068660 (Patent Document 2), WO04/007517 (Patent Document 3) and the like, compounds used as SGLT2 inhibitors are reported. However, since phlorizin and the compounds described in the above-described Patent Applications have a glucose moiety as a common partial structure, and it is regarded as a problem that on oral administration, these compounds are easily hydrolyzed by glucosidase present in the small intestine or the like, and their pharmacological action quickly disappears. In the case of phlorizin, it is reported that phloretin, the aglycon of the phlorizin, strongly inhibits a sugar transporter of the facilitated diffusion type. For example, when phlorizin is intravenously administered to a rat, an adverse effect of reducing the intracerebral glucose concentration is reported (refer to, for example, Nonpatent Document 2).

[0005] Then, in order to prevent such decomposition and improve absorption efficiency, some attempt to convert such compounds to prodrugs thereof has been carried out. When a prodrug is administered, it is desired that the prodrug be appropriately metabolized in or near a target organ to change into an active compound. However, since various metabolic enzymes are present in a living body and individual variability is considerable, in many cases, it is difficult to provide an action of a prodrug stably. Further, the conversion of the glycoside bond of the compound to a carbon-carbon bond has been attempted (refer to Patent Documents 4 to 8). However, further improvement of the properties as a drug, including activity, metabolic stability and the like are demanded.

Patent Document 1: Japanese Patent Publication 2000-080041 A

Patent Document 2: International Publication No. WO01/068660 Pamphlet

Patent Document 3: International Publication No. WO04/007517 Pamphlet

Patent Document 4: US Patent Publication 2001/041674 A

Patent Document 5: US Patent Publication 2002/137903 A

Patent Document 6: International Publication No. WO01/027128 Pamphlet

Patent Document 7: International Publication No. WO02/083066 Pamphlet

Patent Document 8: International Publication No. WO04/013118 Pamphlet

Non-patent Document 1: J. Clin. Invest., 93, 1037 (1994)

Non-patent Document 2: Stroke, 14, 388 (1983)

DISCLOSURE OF THE INVENTION

PROBLEM TO BE SOLVED BY THE INVENTION

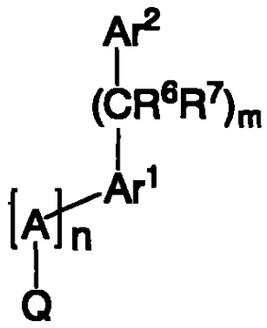
[0006] An object of the present invention is to provide cyclohexane derivatives having suitable properties as a drug. An object of the present invention is particularly to provide cyclohexane derivatives which have blood sugar level lowering action and furthermore have suitable properties as drugs, such as prolonged effect, metabolic stability and safety. Furthermore, an object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions which are used for preventing or treating diabetes such as insulin-dependent diabetes (type I diabetes) and insulin-independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications, and diseases such as obesity caused by hyperglycemia.

MEANS TO SOLVE THE PROBLEM

[0007] As the result of strenuous investigations by the present inventors in order to achieve the above-described objects, the inventors found that cyclohexane derivatives represented by formula (I) have excellent action of inhibiting SGLT2 and the present invention has been completed.

[0008] That is, according to one aspect of the present invention, there is provided a cyclohexane derivative represented by formula (I):

[0009] [Formula 1]



(I)

[0010] wherein

A is -O-, $-CH_2-$, or -NH-;

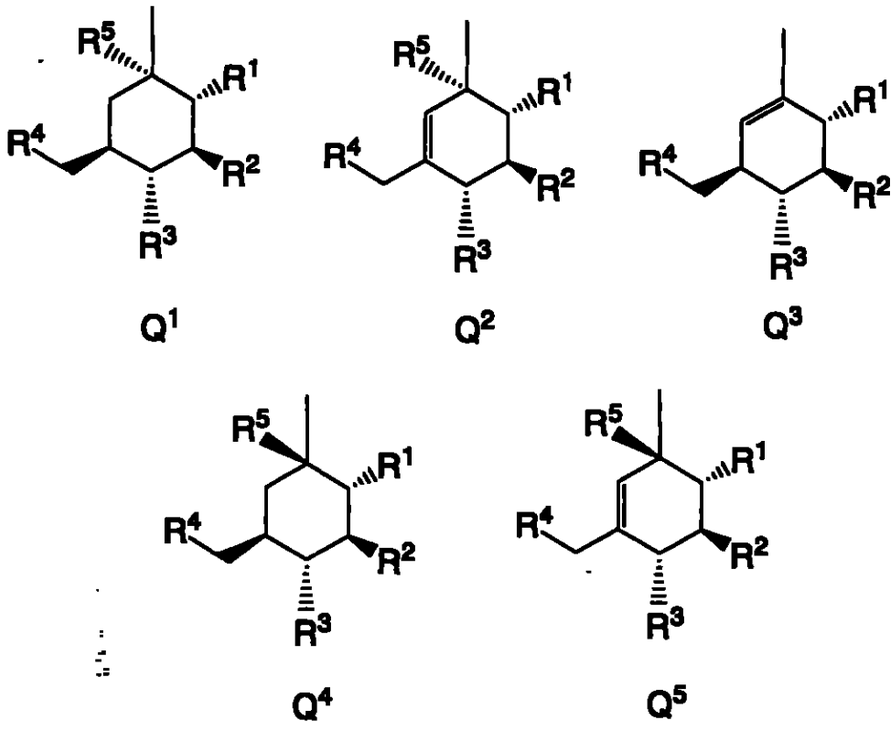
n is an integer selected from 0 and 1;

R^6 and R^7 are each independently a hydrogen atom, or a C_1-C_6 alkyl group

m is an integer selected from 1 to 3;

Q is selected from Q^1 to Q^3 represented by the following formulae:

[0011] [Formula 2]



[0012] wherein

R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are each independently selected from a hydrogen atom, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Ra, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Ra, a C_7-C_{14} aralkyloxy group which may be substituted with one or more Rb, and -OC(=O)Rx;

Rx is a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Ra, an aryl group which may be substituted with one or more Rb, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rb, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Ra, or -NReRf,

Ar^1 is an arylene group which may be substituted

with one or more Rb, or a heteroarylene group which may be substituted with one or more Rb, where the heteroarylene group may form a fused ring with an aromatic carbocycle or an aromatic heterocycle;

Ar^2 is an aryl group which may be substituted with one or more Rb, or a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rb;

Ra is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, a C_1-C_6 alkylsulfonyl group, -NRfRg, and a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc;

Rb is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_6 alkenyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_7-C_{14} aralkyl group which may

be substituted with one or more Rd, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, a C_1-C_6 alkylsulfonyl group, -NRfRg, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_3 alkylenedioxy group, a heterocyclyl group, $-CO_2Ri$, and -CONRiRj;

Rc is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, an amino group, a C_1-C_6 alkylamino group, and a di(C_1-C_6 alkyl)amino group;

Rd is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms, a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, an amino group, a C_1-C_6 alkylamino group, and a di(C_1-C_6 alkyl)amino group;

Re is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, or a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd;

Rf is a hydrogen atom, or a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc;

Rg is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a carbamoyl group, a C_1-C_6 alkoxycarboxy group which may be substituted with one or more Rc, or a C_1-C_6 alkylsulfonyl group which may be substituted with one or more Rc;

Re and Rf, and Rf and Rg may form a 4- to 7-membered heterocycle together with the nitrogen

atom to which they are bonded, respectively; and

Ri and Rj are each independently selected from a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one or more Rc, and a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more Rd,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0013] According to another aspect of the present invention, there is provided a cyclohexane derivative represented by formula (I), wherein n is 1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Herein, A is preferably -O- or -NH-. Further, the substitution system on Ar^1 is preferably that the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ is bonded to a ring atom adjacent to the ring atom to which the substituent A is bonded. For example, when Ar^1 is a phenylene group, an ortho substitution is preferred and, for example, when Ar^1 is a thienylene group, 2,3-substitution or 3,4-substitution is preferred and furthermore, for example, when Ar^1 is a pyridinylene group, 2,3-substitution, 3,4-substitution, 4,5-substitution or 5,6-subtitution is preferred. Further, when Ar^1 is a pyrazolylene group, 3,4-substitution, 4,5-substitution or 1,5-subtitution is preferred. The substituent A and the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ may be bonded to a ring nitrogen atom.

[0014] According to still another aspect of the present invention, there is provided a cyclohexane derivative represented by formula (I), wherein n is 0, or a prodrug or a

pharmaceutically acceptable salt thereof. Herein, the substitution system on Ar^1 is preferably that the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ is bonded to the second ring atom departing from the ring atom to which Q is bonded. For example, when Ar^1 is a phenylene group, a meta substitution is preferred and, for example, when Ar^1 is a pyridinylene group, 2,4-substitution, 3,5-substitution, 4,6-substitution or 1,6-subtitution is preferred. Further, when Ar^1 is an indolylene group, 1,3-substitution, 3,4-substitution, 4,6-substitution or 5,7-subtitution is preferred. Further, when Ar^1 is a pyrazolylene group, 1,3-substitution, 3,5-substitution or 1,4-subtitution is preferred. The substituent A and the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ may be bonded to a ring nitrogen atom.

[0015] In the above-described formula (I), m is preferably one. Further, Ar^1 is preferably a phenylene group, a naphthylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group, or a pyrazolylene group, and particularly preferred are a phenylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, and an indolylene group (and these groups may be substituted with one or more Rb).

[0016] In the above-described formula (I), m is preferably one, and further Ar^2 is preferably a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group, or a 2,3-dihyrobenzothienyl group, and particularly preferred are a phenyl group, a benzodioxolyl group, and a 2,3-dihydrobenzofuranyl group (and these groups may be substituted with one or more Rb).

[0017] In the above-described Q^1 to Q^5, it is preferred that R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and -OC(=O)Rx.

[0018] According to a further aspect of the present invention, there is provided a compound of the above-described formula (I), wherein m is 1; n is 1; A is -O- or -NH-; Ar^1 is a phenylene group, a naphthylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group or a pyrazolylene group (and these groups may be substituted with one or more Rb); Ar^2 is a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group or a 2,3-dihyrobenzothienyl group (and these groups may be substituted with one or more Rb); and R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and -OC(=O)Rx, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0019] According to a still further aspect of the present invention, there is provided a compound of the above-described formula (I), wherein m is 1; n is 0; Ar^1 is a phenylene group, a naphthylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group, or a pyrazolylene group (and these groups may be substituted with one or more Rb); Ar^2 is a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group, or a 2,3-dihyrobenzothienyl group (and these groups may be substituted with one or more Rb); and R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and -OC(=O)Rx, or a prodrug or a

pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0020] According to a still further aspect of the present invention, there is provided a compound selected from:

[2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[1S,2R,3R,4R,6S]-4-hydroxymethyl-6-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3-triol;

[2-(4-trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-cyclopentylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-chlorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(2-benzylphenyl)-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-isopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyclopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-n-propylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methylsulfanylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[3-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-methoxyphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-6-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-

pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-fluorophenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methylsulfonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3,4-dimethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-hydroxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyanobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-aminomethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-carbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-difluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-tert-butylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5-trifluoromethylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[3-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-3-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-a-D-gluco-pyranoside;

[4-(4-cyclopropylbenzyl)pyridin-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-carboxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-vinylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

{2-[4-(2,2-difluorovinyl)benzyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-fluoro-4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxy-3-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-chloro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3,4-methylenedioxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-cyclobutylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-acetylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-5-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(benzothiophen-2-yl)methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

(R)-{2-[1-(4-cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(S)-{2-[1-(4-cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyclopropylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-chloro-2-(4-cyclopropylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-cyclopropylbenzyl)phenoxy]-4-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2S,3R,6R)-4-hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxybenzyl)-phenoxy]cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxy-methyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5-

(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-isopropylbenzyl)-2-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxy-methyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-hydroxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-hydroxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-cyclopropylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-

(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;
(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;
(1R,2R,3S,4R,5R)-5-hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;
(1S,2R,3S,4R,5R)-5-hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol; and
4-[1-(4-ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]-6-(hydroxymethyl)-cyclohexane-1,2,3-triol,
or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0021] According to another aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising the compound of the above-described formula (I) which is used as a Na^+-glucose co-transporter inhibitor.

[0022] According to still another aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising the compound of the above-described formula (I), which is used for preventing or treating diabetes such as insulin-dependent diabetes (type I diabetes) and insulin-independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications caused by hyperglycemia, or obesity.

[0023] According to a further aspect of the present invention, there is provided a method of preventing or treating diabetes such as insulin-dependent diabetes (type I diabetes) and insulin-independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications caused by hyperglycemia and obesity, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-described formula (I), or a

pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient.

[0024] In the above-described Q^1 to Q^5, the groups represented by R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 may be each independently, for example, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkyloxy group, a C_7-C_{14} aralkyloxy group or -OC(=O)Rx, and particularly R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are preferably all hydroxy groups.

[0025] In the compounds of the present invention, n is preferably 1 and in this case, A is preferably -O- or -NH-, and particularly preferred is -O-.

[0026] In the above-described formula (I), Ar^1 and Ar^2 may be substituted with one to four substituents Rb and as the Rb, a halogen atom; a hydroxy group; a C_1-C_6 alkyl group and a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one to four substituents selected from a halogen atom, a hydroxy group and an amino group; a C_1-C_6 alkyloxy group and a C_1-C_6 alkylthio group which may be substituted with one to four substituents selected from a halogen atom, a hydroxy group and an amino group; a cyano group; a C_1-C_6 alkyl-sulfonyl group; a nitro group; a carboxy group; -NReRf (wherein Re is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group, a carbamoyl group, a C_1-C_6 alkylsulfonyl group or a C_1-C_6 alkoxycarbonyl group; and Rf is a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group); 5- or 6-heteroaryl group; or a 4- to 6-membered heterocyclyl group is preferred.

[0027] Among the group represented by Ar^1, the arylene group is a divalent group composed of an aromatic carbocycle, preferably an aromatic carbocycle having 6 to 10 carbon atoms

and includes, for example, a phenylene group and a naphthylene group. The heteroarylene group is a divalent group composed of an aromatic heterocycle, preferably a 6- to 10-membered aromatic heterocycle and includes, for example, a heteroarylene group containing a pyrrole ring, an indole ring, a thiophene ring, a benzothiophene group, a furan ring, a benzofuran ring, a pyridine ring, a quinoline ring, an isoquinoline group, a thiazole ring, a benzothiazole ring, an isothiazole ring, a benzoisothiazole ring, a pyrazole ring, an indazole ring, an oxazole ring, a benzoxazole ring, an isoxazole ring, a benzoisoxazole ring, an imidazole ring, a benzoimidazole ring, a triazole ring, a benzotriazole ring, a pyrimidine ring, a uridine ring, a pyrazine ring or a pyridazine ring. As the Ar^1, particularly a phenylene group, a naphthylene group and a heteroarylene group containing a pyridine ring, a pyrrole ring, an indole ring, a thiophene ring, a benzo-thiophene ring, a furan ring, a benzofuran ring or a pyrazole ring are preferred, and more preferred are a phenylene group, a thienylene group, a pyridinylene group and an indolyene group.

[0028] Among the group represented by Ar^2, the aryl group is a phenyl group, a naphthyl group or an azulenyl group, and the heteroaryl group is a pyrrolyl group, an indolyl group, a pyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a thienyl group, a benzothienyl group, a furyl group, a benzofuranyl group, a thiazolyl group, a benzothiazolyl group, an isothiazolyl group, a benzo-isothiazolyl group, a pyrazolyl group, an indazolyl group, an oxazolyl group, a benzoxazolyl

group, an isoxazolyl group, a benzoisoxazolyl group, an imidazolyl group, a benzimidazolyl group, a triazolyl group, benzotriazolyl group, a pyrimidinyl group, an uracilyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group or the like, and as the Ar^2, a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a furyl group, a benzofuranyl group, or 2,3-dihydrobenzofuranyl group is preferred, and furthermore preferred is a phenyl group, a benzodioxolyl group, or 2,3-dihydrobenzofuranyl group.

[0029] The term "C_1-C_6 alkyl group" as used herein means a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, i-butyl, t-butyl, n-pentyl, 3-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3-ethylbutyl, and 2-ethylbutyl, and preferable C_1-C_6 alkyl groups include, for example, linear or branched chain alkyl groups having one to three carbon atoms, and particularly preferred are methyl and ethyl.

[0030] The term "C_3-C_8 cycloalkyl group" as used herein means a cyclic alkyl group having 3 to 8 carbon atoms and includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

[0031] The term "C_1-C_6 alkoxy group" as used herein means an alkyloxy group having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the alkyl moiety and includes, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, i-butoxy, t-butoxy, n-pentoxy,

3-methylbutoxy, 2-methylbuoxy, 1-methylbutoxy, 1-ethylpropoxy, n-hexyloxy, 4-methylpentoxy, 3-metylpentoxy, 2-methylpentoxy, 1-methylpentoxy, and 3-ethylbutoxy.

[0032] The term "aryl group" as used herein means an aryl group having an aromatic hydrocarbon ring having 6 to 10 carbon atoms and includes, for example, phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl.

[0033] The term "C_7-C_{14} aralkyl group" as used herein means an arylalkyl group having 7 to 14 carbon atoms and containing the already defined aryl group and includes, for example, benzyl, 1-phenethyl, 2-phenethyl, 1-naphthylmethyl, and 2-naphthylmethyl.

[0034] The term "C_7-C_{14} aralkyloxy group" as used herein means an arylalkyloxy group having 7 to 14 carbon atoms and containing the already defined aralkyl group and includes, for example, benzyloxy, 1-phenethyloxy, 2-phenethyloxy, 1-naphthylmethyloxy and 2-naphthylmethyloxy.

[0035] The term "heteroaryl group" as used herein means a 5- to 10-membered aromatic heterocyclyl group containing one or more heteroatom independently selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom and includes, for example, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, quinolinyl, and isoquinolinyl. Preferred heteroaryl groups are 5- to 6- membered heteroaryl groups such as a pyrrolyl group, a pyrazolyl group, an imidazolyl group, and a pyridyl group, and particularly the

pyrazolyl group is preferred.

[0036] The term "aryloxy group" as used herein means an aryloxy group having the already defined aromatic hydrocarbon group having 6 to 10 carbon atoms as the aryl moiety and includes, for example, phenoxy, 1-naphthoxy, and 2-naphthoxy.

[0037] The term "heteroaryloxy group" as used herein means a heteroaryloxy group having the already defined 5- to 10-membered aromatic heterocyclyl group which contains one or more heteroatom selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur as the heteroaryl moiety and includes, for example, furyloxy, thienyloxy, pyrrolyloxy, imidazolyloxy, pyrazolyloxy, oxazolyloxy, isoxazolyloxy, thiazolyloxy, isothiazolyloxy, oxadiazolyloxy, thiadiazolyloxy, triazolyloxy, tetrazolyloxy, pyridinyloxy, pyrimidinyloxy, pyrazinyloxy, pyridazinyloxy, indolyloxy, quinolinyloxy, and isoquinolinyloxy. Preferred heteroaryloxy groups are 5- to 6-membered heteroaryloxy groups.

[0038] The term "C_1-C_6 alkylamino group" as used herein means an alkylamino group having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the alkyl moiety and includes, for example, methylamino, ethylamino, n-propylamino, i-propylamino, n-butylamino, s-butylamino, i-butylamino, t-butylamino, n-pentylamino, 3-methylbutylamino, 2-methylbutylamino, 1-methylbutylamino, 1-ethylpropylamino, n-hexylamino, 4-methylpentylamino, 3-methylpentylamino, 2-methylpentylamino, 1-methylpentylamino, 3-ethylbutylamino, and 2-ethylbutylamino.

[0039] The term "di(C_1-C_6 alkyl)amino group" as used

herein means a dialkylamino group having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the two alkyl moieties which may be the same or different. The "di(C_1-C_6 alkyl)amino group" includes, for example, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino, di-n-butylamino, methyl-n-butylamino, methyl-s-butylamino, methyl-i-butylamino, methyl-t-butylamino, ethyl-n-butylamino, ethyl-s-butylamino, ethyl-i-butylamino, and ethyl-t-butylamino.

[0040] The term "C_1-C_6 alkylthio group" as used herein means an alkylthio group having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the alkyl moiety and includes, for example, methylthio, ethylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, s-butylthio, i-butylthio, t-butylthio, n-pentylthio, 3-methylbutylthio, 2-methylbutylthio, 1-methylbutylthio, 1-ethylpropylthio, n-hexylthio, 4-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 1-methylpentylthio, 3-ethylbutylthio, and 2-ethylbutylthio.

[0041] The term "C_1-C_6 alkylsulfinyl group" as used herein means an alkylsulfinyl group (-SO-R) having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the alkyl moiety and includes, for example, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, n-propylsulfinyl, i-propylsulfinyl, n-butylsulfinyl, s-butylsulfinyl, i-butylsulfinyl, t-butylsulfinyl, n-pentylsulfinyl, 3-methylbutylsulfinyl, 2-methylbutylsulfinyl, 1-methylbutylsulfinyl, 1-ethylpropylsulfinyl, n-hexylsulfinyl, 4-methylpentylsulfinyl, 3-methylpentylsulfinyl, 2-methyl-pentylsulfinyl, 1-methylpentylsulfinyl, 3-ethylbutyl-sulfinyl and

2-ethylbutylsulfinyl.

[0042] The term "C_1-C_6 alkylsulfonyl group" as used herein means an alkylsulfonyl group having a linear or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms as the alkyl moiety and includes, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, i-propylsulfonyl, n-butylsulfonyl, s-butylsulfonyl, i-butylsulfonyl, t-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl, 3-methylbutylsulfonyl, 2-methylbutylsulfonyl, 1-methylbutylsulfonyl, 1-ethylpropylsulfonyl, n-hexylsulfonyl, 4-methylpentylsulfonyl, 3-methylpentylsulfonyl, 2-methyl-pentylsulfonyl, 1-methylpentylsulfonyl, 3-ethylbutyl-sulfonyl, and 2-ethylbutylsulfonyl.

[0043] The group "-OC(=O)-Rx" as used herein includes, for example, a C_1-C_6 alkylcarbonyloxy group, a C_7-C_{14} aralkylcarbonyloxy group, a C_1-C_6 alkoxycarbonyloxy group, and a C_7-C_{14} aralkyloxycarbonyloxy group. Here, the C_1-C_6 alkylcarbonyloxy group includes, for example, an acetyloxy group, a propionyloxy group, a butylyloxy group and pivaloyloxy group, and particularly the acetyloxy group is preferred. The C_7-C_{14} aralkylcarbonyloxy group includes, for example, benzylcarbonyloxy group and naphthylmethylcarbonyloxy group, and the benzylcarbonyloxy group is preferred.

[0044] The C_1-C_6 alkoxycarbonyloxy group includes, for example, a methoxycarbonyloxy group, and an ethoxycarbonyloxy group, and preferred is methoxycarbonyloxy group. The C_7-C_{14} aralkyloxycarbonyloxy group includes, for example, a benzyloxycarbonyloxy group and a naphthylmethyloxycarbonyloxy group, and preferred is benzyloxycarbonyloxy group.

[0045] The term "halogen atom" as used herein includes, for example, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom.

[0046] The term "4- to 7-membered heterocycle" as used herein means a heterocycle which may be completely saturated or partially or completely unsaturated and contains one nitrogen and may further contain one or more heteroatoms independently selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom and includes, for example, azetidine, pyrrolidine, piperidine, and morpholine, and preferred is piperidine.

[0047] The term "aromatic carbocycle" as used herein means a 6- to 10-membered aromatic carbocycle and includes, for example, a benzene ring and a naphthalene ring.

[0048] The term "aromatic heterocycle" as used herein means a 5- to 6- membered aromatic heterocycle containing one or more heteroatom independently selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom and includes, for example, a pyrrole ring, an indole ring, a thiophene ring, a benzothiophene ring, a furan ring, a benzofuran ring, a pyridine ring, a quinoline ring, an isoquinoline ring, a thiazole ring, a benzothiazole ring, an isothiazole ring, a benzoisothiazole ring, a pyrazole ring, an indazole ring, an oxazole ring, a benzoxazole ring, an isoxazole ring, a benzoisoxazole ring, an imidazole ring, a benzoimidazole ring, a triazole ring, a benzotriazole ring, a pyrimidine ring, a uracil ring, a pyrazine ring, and a pyridazine ring.

[0049] The term "heterocyclyl group" as used herein means

a 4- to 7-membered heterocyclyl group which contains one or more heteroatom independently selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom and may be completely saturated or partially or completely unsaturated and includes, for example, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, oxazolinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hexamethyleneimino, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, tetrahydrothienyl, dioxolanyl, oxathiolanyl, and dioxanyl. The substitution position on the heterocyclyl group is not particularly limited as far as it is the substitutable position on a carbon atom or a nitrogen atom.

[0050] The term "C_1-C_3 alkylenedioxy group" as used herein is a divalent group represented by the formula: -O-(C_1-C_3 alkylene)-O- and includes, for example, a methylenedioxy group, an ethylenedioxy group and a dimethylmethyenedioxy group.

[0051] Further, the compounds of the present invention include mixtures of various types of tautomers, stereoiosmers such as optical isomers and their isolated isomers.

[0052] The compounds of the present invention may form acid addition salts. Further depending on the type of the substituent, they may form salts with bases. Such salts include, for example, acid addition salts of mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid; organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, methanesulfonic

acid and ethanesulfonic acid; acidic amino acids such as asparaginic acid and glutamic acid. Further, salts formed with bases include salts with inorganic bases such as sodium, potassium, magnesium, calcium and aluminum; salts with organic bases such as methylamine, ethylamine and ethanolamine; salts with basic amino acids such as lysine and ornithine; and ammonium salts.

[0053] Furthermore, the compounds of the present invention include the hydrates and pharmaceutically acceptable various solvates, polymorphs and the like.

[0054] Further, the compounds of the present invention are not limited to the compounds as will be described in Examples below and include all cyclohexane derivatives represented by the above-described formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0055] Further, the present invention includes the compounds which are converted to the compounds represented by the above-described formula (I) by the metabolism in a living body and their pharmaceutically acceptable salts, that is, so-called prodrugs. The groups which form the prodrugs of the compounds of the present invention include, for example, those described in Prog. Med., *5*, 2157-2161(1985) and those described in *Development of Drugs* (Molecular Designing) 7, 163-198, Hirokawa Shoten, 1990.

[0056] The compounds of the present invention can be produced by applying various known synthetic methods depending on the characteristic features based on the type of the basic skeleton or the substituent. In this instance, when there is

a case such that the group is preferably protected with an appropriate protective group at the stage of the starting material or an intermediate from a production technique viewpoint, the protective group can be eliminated in later steps to obtain a desired compound. The groups which require protection in the production step include, for example, a hydroxy group and a carboxy group, and the protective groups for these groups include the protective groups described in Greene and Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed. The protective group used and the reaction conditions for introducing and eliminating the protective group are suitably selected based on known techniques such as the above-described documents.

[0057] The compounds of the present invention have an inhibitory activity of sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) (J. Clin. Invest., *93*, 397(1994)) relating to the renal glucose reabsortion. By the inhibition of SGLT2, the glucose reabsorptionia reduces, excess glucose is excreted and hyperglycemia is remedied without giving a load on the β-cells of the pancreas to bring about a therapeutic effect on diabetes and an improved effect on insulin resistance.

[0058] Thus, according to one aspect of the present invention, there is provided a drug for preventing or treating a disease or a condition, which can be improved by inhibiting the SGLT2 activity, for example, diabetes, diabetes-related diseases and diabetic complications.

[0059] The term "diabetes" as used herein includes, type I diabetes, type II diabetes and other types of diabetes due

to specific causes. Further, the term "diabetes-related diseases" as used herein includes, for example, obesity, hyperinsulinemia, saccharometabolic disorder, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, disorder of lipid metabolism, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout.

[0060] Further, the term "diabetic complications" as used herein includes both acute complications and chronic complications. The "acute complications" include, for example, hyperglycemia (ketoacidosis and the like) and infectious diseases (such as skin, soft tissues, biliary tract, respiratory system and urinary tract) and the "chronic complications" include, for example, microangio-pathy (nephropathy and retinopathy), arteriosclerosis (such as atherosclerosis, myocardial infarction, cerebral thrombosis and lower limbo arterial obstruction), neuro-pathy (such as a sensory nerve, a motor nerve and an autonomic nerve) and foot gangrene. The major diabetic complications include, for example, diabetic retinophathy, diabetic nephropathy and diabetic neuropathy.

[0061] Further, the compounds of the present invention can be used in combination with a diabetes treating agent, a diabetic complication therapeutic agent, a hyperlipidemia therapeutic agent, a hypertension therapeutic agent or the like which has a mechanism of action different than that of SGLT2 activity inhibitors. By combining the compounds of the present invention with the other agents, an additive effect can be expected compared to the effect obtained from each

single agent in the above diseases.

[0062] The "diabetes therapeutic agents and diabetic complication therapeutic agents" which are usable in combination include, for example, insulin sensitivity enhancers (such as PPAR γ agonist, PPAR α/γ agonist, PPAR δ agonist and PPAR α/γ/δ agonist), glycosidase inhibitors, biguanide drugs, insulin secretion promoters, insulin preparations, glucagon receptor antagonists, insulin receptor kinase promoters, tripeptiydly peptidase II inhibitors, dipeptidyl peptidase IV inhibitors, protein tyrosine phosphatase-1B inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, gluconeogenesis inhibitors, fructose bisphosphotase inhibitors, pyruvate dehydrogenase inhibitors, glucokinase activators, D-chiro-inositol, glycogen synthase kinase 3 inhibitors, glucagon-like peptide 1, glucagon-like peptide-1 analogs, glucagon-like peptide-1 agonists, amyrin, amyrin analogs, amyrin agonists, glucocorticoid receptor antagonists, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors, aldose reductase inhibitors, protein kinase C inhibitors, γ-aminobutyric acid receptor antagonists, sodium channel antagonists, transcription factor NF-κB inhibitors, IKK β inhibitors, lipido-peroxidase inhibitors, N-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitors, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor (PDGF), platelet-derived growth factor (PDGF) analogs, epidermal growth factor (EGF), nerve growth factor, carnitine derivatives, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128 and TAR-428.

[0063] As the diabetes therapeutic agents and the diabetic complication therapeutic agents, the following are illustrated.

[0064] "Biguanide drugs" include, for example, metformin hydrochloride and phenformin.

[0065] Among "insulin secretion promoters", sulfonylureas include, for example, glyburide (glibenclamide), glipizide, glyclazide and chlorpropamide, and non-sulfonylureas include, for example, nateglinide, repaglinide and mitiglinide.

[0066] "Insulin preparations" include recombinant human insulin and animal-derived insulin, and are classified into three groups according to the time of action, that is, the immediate-acting type (human insulin and human neutral insulin), the medium type (an insulin-human isophane insulin aqueous suspension, a human neutral insulin-human isophane insulin aqueous suspension, a human insulin zinc aqueous suspension and an insulin zinc aqueous suspension) and the enlonged-acting type (a human crystalline insulin zinc suspension).

[0067] "Glycosidase inhibitors" include, for example, acarbose, voglibose and miglitol.

[0068] PPAR γ agonists of "insulin sensitivity enhancers" include, for example, troglitazone, pioglytazone and rosiglytazone, and PPAR α/γ dual agonists include, for example, MK-767 (KRP-297), tesaglitazar, LM 4156, LY 510929, DRF-4823 and TY-51501, and PPAR δ agonists include, for example, GW-5015I6.

[0069] "Tripeptidyl peptidase II inhibitors" include, for

example, UCL-139.

[0070] "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors" include, for example, NVP-DPP728A, LAF-237, MK-0431, P32/98 and TSL-225.

[0071] "Aldose reductase inhibitors" include, for example, ascorbyl gamolenate, tolrestat, epalrestat, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat and zenarestat.

[0072] "γ-Aminobutyric acid receptor antagonists" include, for example, topiramate.

[0073] "Sodium channel antagonists" include, for example, mexiletin hydrochloride.

[0074] "Transcription factor NF-κB inhibitors" include, for example, dexlipotam.

[0075] "Lipoperoxidase inhibitors" include, for example, tirilazad mesylate.

[0076] "N-Acetylated α-linked-acid-dipeptidase inhibitors" include, for example, GPI-5693.

[0077] "Carnitine derivatives" include, for example, carnitine and levacecarnine hydrochloride.

[0078] "Hyperlipidemia therapeutic agents and the hypertension therapeutic agents" which can be used in combination include, for example, hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, fibrate compounds, β_3-adrenaline receptor agonists, AMPK activators, acyl coenzyme A: choresterol acyl transferase inhibitors, probucol, thyroid hormone receptor agonists, choresterol absorption inhibitors, lipase inhibitors, microsome triglyceride transfer protein inhibitors, lipoxygenase inhibitors, carnitine palmitoyl transferase inhibitors, squalene synthase inhibitors, low

density lipoprotein receptor promoters, nicotinic acid derivatives, bile acid adsorbents, sodium conjugated bile acid transporter inhibitors, cholesteryl ester transfer protein inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, endothelin converting enzyme inhibitors, endothelin receptor antagonists, diuretics, calcium antagonists, vasodilating hypotensive agents, sympathetic blocking agents, central hypotensive agents, α_2-adrenergic receptor agonists, antiplatelet agents, uric acid formation inhibitors, uric acid excretion stimulants, urine alkalifying agents, anorectics, adiponectin receptor agonists, GPR40 agonists and GPR40 antagonists.

[0079] As the hyperlipemia therapeutic agents and the hypertension therapeutic agents, the following are illustrated.

[0080] "Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors" include, for example, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, cerivastatin and pitavastatin.

[0081] "Fibrate compounds" include, for example, bezafibrate, beclobrate and binifibrate.

[0082] "Squalene synthase inhibitors" include, for example, TAK-475, α-phosphonosulfonate derivatives (as described in US Patent No. 5,712,396).

[0083] "Acyl coenzyme A: cholesterol acyl transferase inhibitors" include, for example, CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 and DPU-129.

[0084] "Low density lipoprotein receptor promoters" include, for example, MD-700 and LY-295427.

[0085] "Microsome triglyceride transfer protein

inhibitors (MTP inhibitors)" include, for example, compounds as described in US Patent Specification Nos. 5,739,135, 5,712,279, 5,760,246 and the like.

[0086] "Anorectics" include, for example, adrenaline·noradrenaline agonists (mazindol, ephedrine and the like), serotonin agonists (selective serotonin retake inhibitors such as fluvoxamine), adrenalin·serotnin agonists (sibutramine and the like), melanocortin 4 receptor (MC4R) agonists and α-melanocyte concentrating hormones (α-MCH), leptin, cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) and the like.

[0087] "Thyroid hormone receptor agonists" include, for example, lyothyronine sodium and levothyroxine sodium.

[0088] "Cholesterol adsorption inhibitors" include, for example, ezetimibe.

[0089] "Lipase inhibitors" include, for example, orlistat.

[0090] "Carnitine palmitoyl transferase inhibitors" include, for example, etomoxir.

[0091] "Nicotinic acid derivatives" include, for example, nicotinic acid, nicotinamide, nicomol and nicorandil.

[0092] "Bile acid adsorbents" include, for example, cholestyramine, colestilan and colesevelam hydrochloride.

[0093] "Angiotensin-converting enzyme inhibitors" include, for example, captopril, enalapril maleate, aracepril and cilazapril.

[0094] "Angiotensin II receptor antagonists" include, for example, candesartan cilexetil, losartan potassium and eprosartan mesylate.

[0095] "Endothelin-converting enzyme inhibitors" include,

for example, CGS-31447 and CGS-35066.

[0096] "Endothelin receptor antagonists" include, for example, L-749805, TBC-3214 and BMS-182874.

[0097] For example, in the therapy of diabetes and the like, it is suitable that the compounds of the present invention are used together with one or more agent selected from the group consisting of insulin sensitivity enhancers (PPAR γ agonists, PPAR α/γ agonists, PPAR δ agonists, PPAR α/γ/δ agonists and the like), glycosidase inhibitors, biguanide drugs, insulin secretion promoters, insulin preparations and dipeptidyl peptidase IV inhibitors.

[0098] Further, it is suitable that the compounds of the present invention are used together with one or more agent selected from the group consisting of hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, fibrate compounds, squalene synthetase inhibitors, acyl coenzyme A: cholesterol acyl transferase inhibitors, low density lipoprotein receptor promoters, microsome triglyceride transfer protein inhibitors and anorectics.

[0099] The drugs of the present invention can be administered systemically or topically or orally or parenterally, for example, rectally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously or percutaneously.

[0100] The compounds of the present invention which are used as drugs may be in any form of a solid composition, a liquid composition and another composition and are most suitably selected as the need arises. The drugs of the present invention can be produced by incorporating a

pharmaceutically acceptable carrier into the compounds of the present invention. Specifically, a excipient, a filler, a binder, a disintegrator, a coating agent, a sugar-coating agent, a pH adjustor or a solubilizing agent which is conventionally used or an aqueous or nonaqeuous solvent is added to the compounds of the present invention to prepare tablets, pills, capsules, granule, dusting powders, powders, liquids and solutions, emulsions, suspensions, injections or the like by the conventionally employed techniques for pharmaceutical formulations. The excipients and fillers include, for example, lactose, magnesium stearate, starch, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, olive oil, sesame oil, cacao butter, ethylene glycol and other substances usually used.

[0101] Further, the compounds of the present invention can be made into formulations by forming clathrate compounds with α-, β- or γ-cyclodextrin or methylated cyclodextrin.

[0102] The dose of the compounds of the present invention varies depending on the disease, the status of the disease, weight, age, sex and the route of administration, and is preferably 0.1 to 1,000 mg/kg weight/day, more preferably 10 to 200 mg/kg weight/day and can be administered once a day or dividedly several times a day.

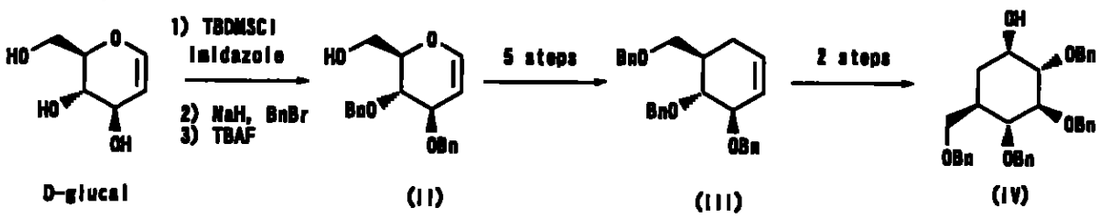
[0103] The compounds of the present invention can be synthesized, for example, by the production methods as shown in the following Schemes. Further, "Bn" in the following Schemes represents a benzyl group.

[0104] 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose

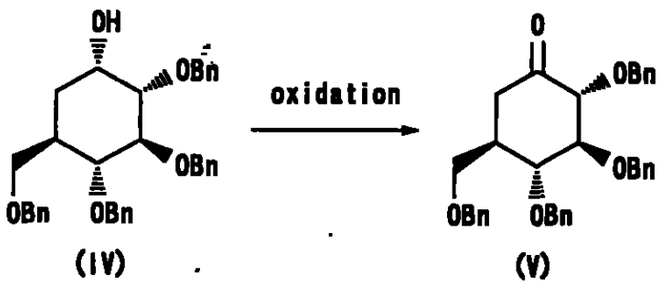
(IV) of a key intermediate can be produced, for example, in the following manner.

[0105] Scheme 1

[0106] [Formula 3]



[Formula 4]



[0107] First, after the primary hydroxy group of D-glucal is protected (for example, protection with a tert-butyldimethylsilyl group), two secondary hydroxy groups are protected by benzyl groups, and then the protective group of the primary hydroxy group is eliminated (for example, when the protective group is a tert-butyldimethylsilyl group, it is eliminated by tetrabutylammonium fluoride) to synthesize a 3,4-di-O-benzyl-D-glucal (II).

[0108] Next, the compound (II) can be converted to a 3,4,6-tri-O-benzyl-5a-carba-D-glucopyranose (III) via five steps [Chem. Commun., p.925 (1998)].

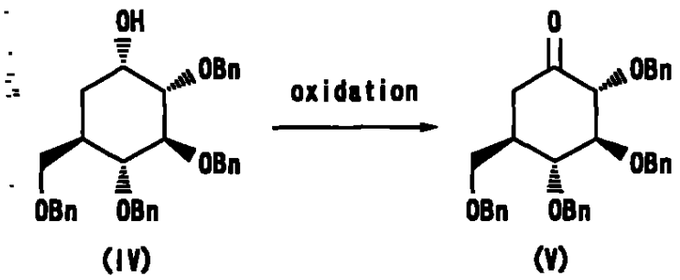
[0109] The compound (III) can be converted to 2,3,4,6-

tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (IV) via two steps [Liebigs. Ann. Chemi., p.267 (1995)].

[0110] A compound (V) can be produced by the method as described in a document [J. Chem. Soc. Perkin Trans. *1*, 3287 (1991)]. Further, as shown in the following Scheme 2, the compound (V) can be also produced from the compound (IV) by a suitable oxiding reagent (for example, activated DMSO in the Swern method or PCC, PDC, Dess-Martin periodinane or the like)

Scheme 2

[0111] [Formula 4]

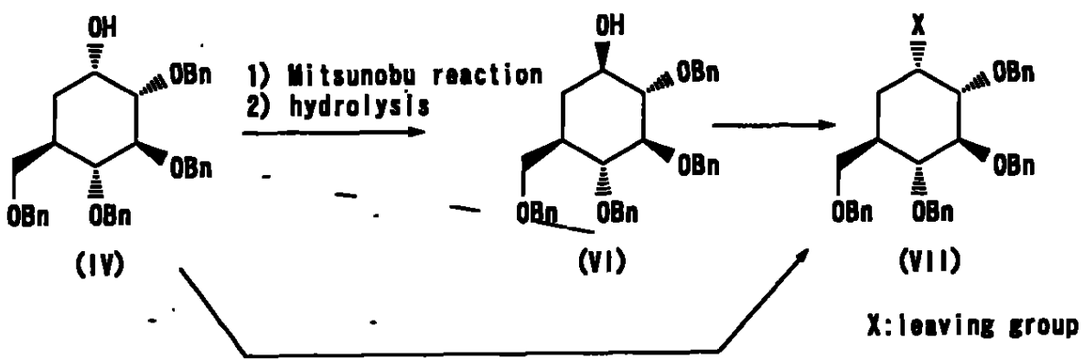


(IV) (V)

[0112] The compound (IV) can be converted to a compound (VII) as shown below.

[0113] Scheme 3

[0114] [Formula 5]



(IV) (VI) (VII)

[0115] The compound (IV) can be derivatized to 2,3,4,6-

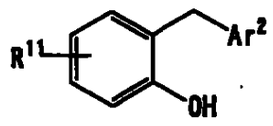
tetra- -benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranose (VI), for example, by performing hydrolysis after the Mitsunobu reaction with benzoic acid.

[0116] Next, a compound (VII) in which X is a halogen atom can be produced by allowing a suitable halogenation agent (for example, phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus trichloride, phosphorus tribromide, carbon tetrachloride-triphenylphosphine, carbon tetrabromide-triphenylphosphine, N-chlorosuccinimide-triphenylphosphine, N-bromosuccinimide-triphenylphosphine, iodine-triphenylphosphine or the like) to act on the compound (VI).

[0117] Further, a compound (VII) in which X is a methanesulfonyloxy group, p-toluenesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group or the like can be produced by allowing methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride, anhydrous trifluoromethane-sulfonic acid or the like to act on the compound (IV) in a suitable solvent under basic conditions.

[0118] For example, a compound of the following formula:

[0119] [Formula 6]



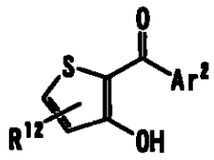
(VIII)

[0120] wherein R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined, which is an intermediate of the compound of formula (I) can be synthesized with reference to the following documents: International

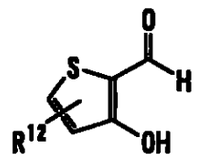
Publication Nos. WO01/68660, WO01/074834, WO01/074835, WO02/28872, WO02/44192, WO02/064606, WO03/011880 and WO04/014931.

[0121] For example, the following compounds:

[0122] [Formula 7]



(IX)

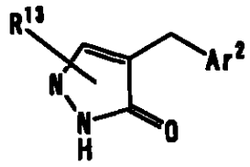


(X)

[0123] wherein R^{12} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined, which are intermediates of the compound of formula (I) can be synthesized with reference to the following document: International Publication No. WO04/007517.

[0124] For example, the following compound:

[0125] [Formula 8]

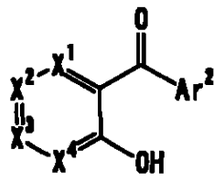


(XI)

[0126] wherein R^{13} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined, which is an intermediate of the compound of formula (I) can be synthesized with reference to the following documents: International Publication Nos. WO01/16147, WO02/36602, WO02/053573, WO02/068439, WO02/068440, WO02/088157, WO02/098893, WO03/020737 and WO03/090783.

[0127] For example, the following compound:

[0128] [Formula 9]

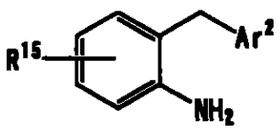


(XII)

[0129] wherein X^1, X^2, X^3 and X^4 are each a nitrogen atom or C-R^{14} and one or two of X^1, X^2, X^3 and X^4 are nitrogen atoms; and R^{14} is the same as the above defined Rb, which is an intermediate of the compound of formula (I) can be synthesized with reference to the following document: International Publication No. WO03/000712.

[0130] For example, the following compound:

[0131] [Formula 10]

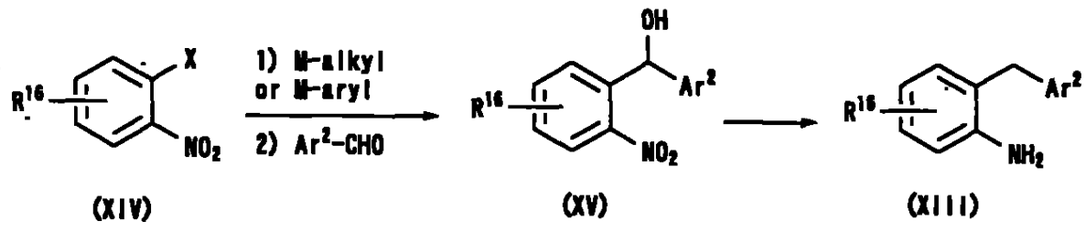


(XIII)

[0132] wherein R^{15} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined, which is an intermediate of the compound of formula (I) can be prepared according to the following Scheme 4.

Scheme 4

[0133] [Formula 11]



(XIV) (XV) (XIII)

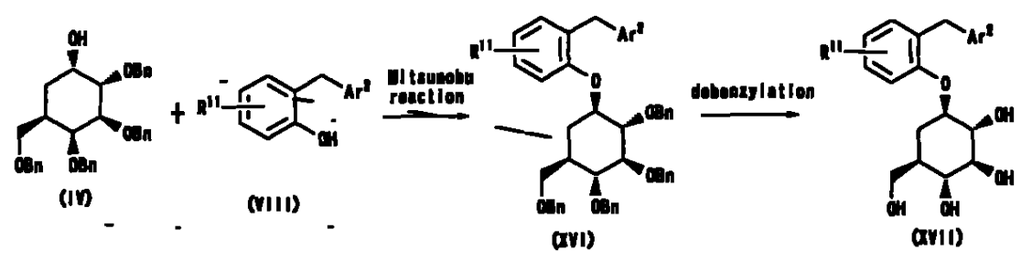
[0134] wherein R^{16} is the same as the above defined Rb; M-alkyl and M-aryl are each an organometallic reagent such as n-butyllithium, phenyl lithium and phenyl magnesium bromide; X is a halogen such as chlorine, bromine and iodine; and Ar^2 is the same as above defined.

[0135] That is, the compound (XIII) can be synthesized by allowing a suitable organometallic reagent (n-butyllithium, phenyl lithium, phenyl magnesium bromide or the like) to act on a compound (XIV), then reacting the resulting compound with Ar^2-CHO to derivatize a compound (XV), and thereafter performing a suitable reduction reaction (catalytic hydrogenation using a palladium catalyst or the like).

[0136] The compounds of the present invention can be produced, for example, according to Scheme 5 as shown below.

Scheme 5

[0137] [Formula 12]



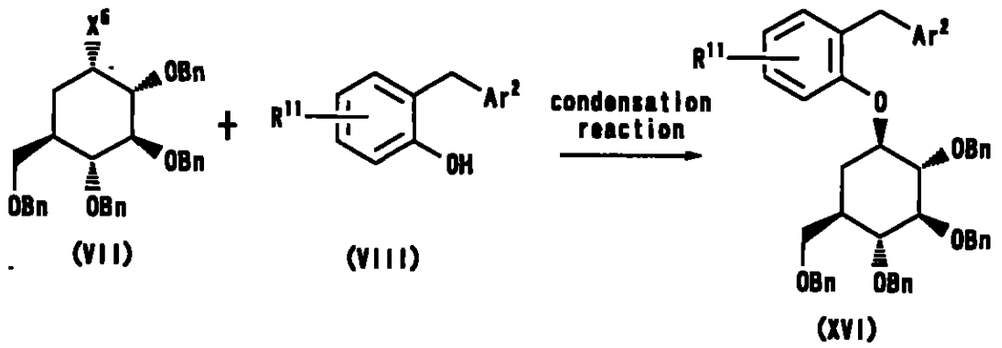
[0138] wherein R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0139] That is, the compound of the present invention can be produced by condensing the compound (IV) with the compound (VIII) under the conditions of the Mitsunobu reaction using an azo reagent and a phosphine and then performing deprotection under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst or the like or performing deprotection by boron trifluoride-dimethylsulfide or the like. The azo reagents which can be used in the synthesis of the compounds of the present invention include, for example, diethyl azodicarboxylate, tetramethylazodicarboxamide and 1,6-dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dione, and the phosphines include, for example, triphenylphosphine, tributylphosphine, 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl and tri(tert-butyl)phosphine. Further, the compounds of the present invention can be also synthesized by the Mitsunobu reaction using a phosphorane reagent. The phosphorane reagent which can be used herein includes, for example, (cyanomethylene)tributylphosphorane and (cyanomethylene)trimethylphosphorane. Further, the substituent R^{11} of the compound (XVII) or the substituent of Ar^2 (a halogen, or a hydroxy group after converting to a triflate or the like) can be also converted with the use of a tin reagent, a boric acid or the like in the presence of a palladium catalyst.

[0140] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 6 as shown below.

Scheme 6

[0141] [Formula 13]



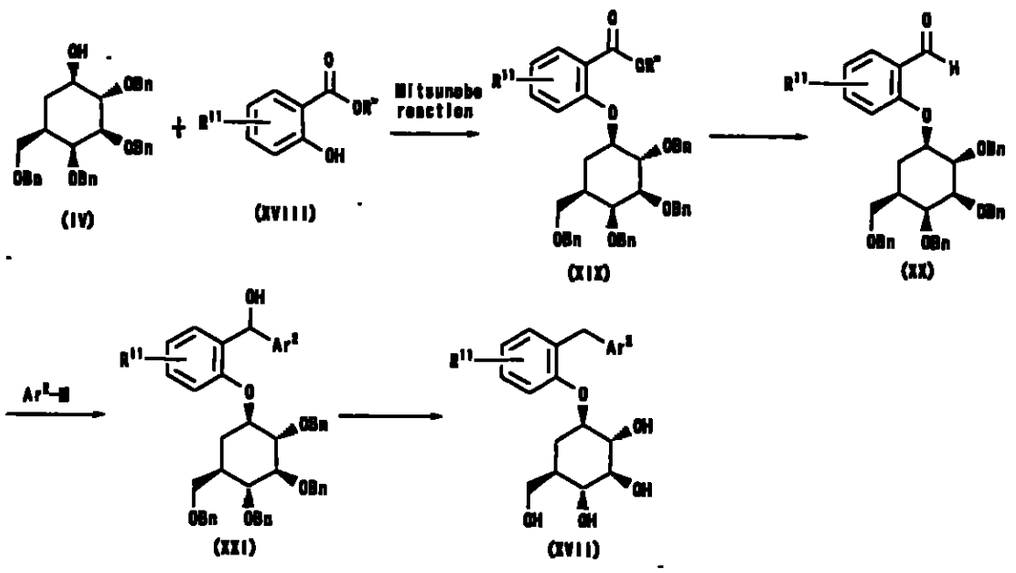
[0142] wherein X^5 is a halogen such as chlorine, bromine and iodine or a leaving group such as a methanesulfonate and a trifluoromethanesulfonate; R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0143] That is, the compound (XVI) can be produced by condensing the compound (VII) with the compound (VIII) in a suitable solvent under basic conditions. The bases which can be used herein include, for example, sodium hydride, potassium carbonate and potassium tert-butoxide.

[0144] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 7 as shown below.

Scheme 7

[0145] [Formula 14]



[0146] wherein R^{11} is the same as the above defined Rb; R" is a C_1-C_6 alkyl group, a C_7-C_{14} aralkyl group or an aryl group; and Ar^2 is the same as above defined.

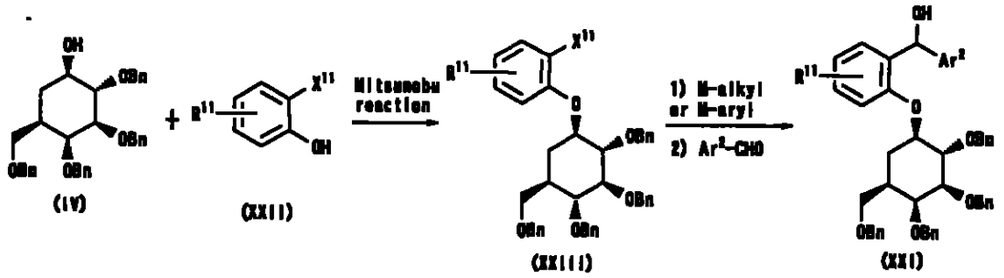
[0147] That is, the compound (XVII) of the present invention can be produced by condensing the compound (IV) with the compound (XVIII) under the conditions of the Mitsunobu reaction using an azo reagent and a phosphine, then converting the alkoxycarbonyl group of the resulting compound to a formyl group by the conventional method to form a compound (XX), then allowing Ar^2-M (wherein M is lithium, a magnesium halide or the like) to act on the compound (XX) to be converted to a compound (XXI), and thereafter eliminating the hydroxy group and the benzyl groups simultaneously under catalytic hydrogenation conditions or eliminating them stepwise by reducing the hydroxy group with trimethylsilane or the like and then eliminating the benzyl groups with boron trifluoride-dimethylsulfide.

[0148] Further, the compounds of the present invention

can be also produced, for example, according to Scheme 8 as shown below.

Scheme 8

[0149] [Formula 15]



(IV) (XXII) (XXIII) (XXI)

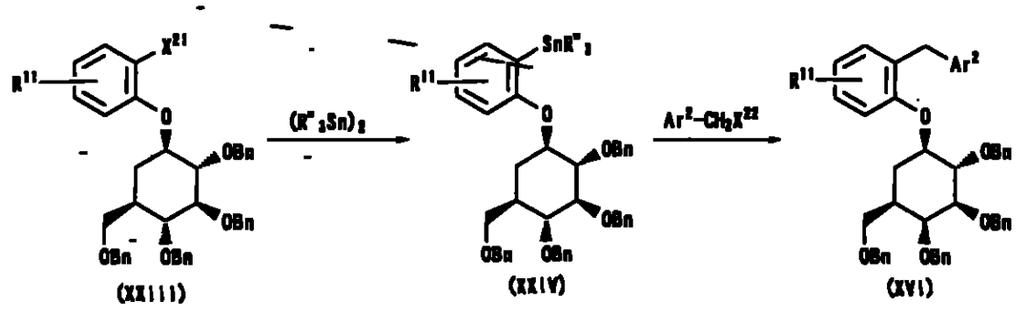
[0150] wherein X^{11} is a halogen atom; R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0151] That is, a compound (XXI) can be synthesized by derivatizing the compound (IV) and the compound (XXII) to a compound (XXIII) by the Mitsunobu reaction and then allowing an organometallic reagent (a lower alkyl lithium such as n-butyllithium or the like) to act on the compound (XXIII) to be reacted with Ar^2-CHO.

[0152] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 9 as shown below.

Scheme 9

[0153] [Formula 16]



(XXIII) (XXIV) (XVI)

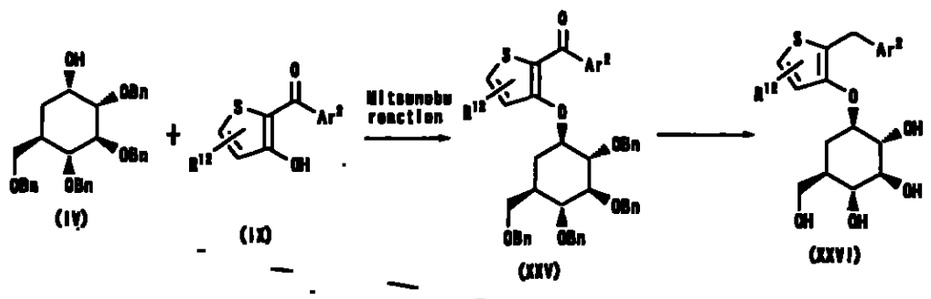
[0154] wherein X^{21} and X^{22} are each a halogen atom; R" is independently selected from a C_1-C_6 alkyl group; R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0155] That is, a hexaalkylditin is allowed to act on a compound (XXIII) in the presence of a palladium catalyst to derivatize a compound (XXIV) which is then reacted with Ar^2-CH_2X^{22} in the presence of a palladium catalyst to synthesize a compound (XVI). The hexaalkylditin as used herein includes, for example, hexamethylditin and hexabutylditin, and the palladium catalyst includes, for example, tetrakistriphenylphosphine palladium (0) and 1,2-bis(diphenylphosphorinoethane)dichloropalladium (II).

[0156] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 10 as shown below.

Scheme 10

[0157] [Formula 17]



[0158] wherein R^{12} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

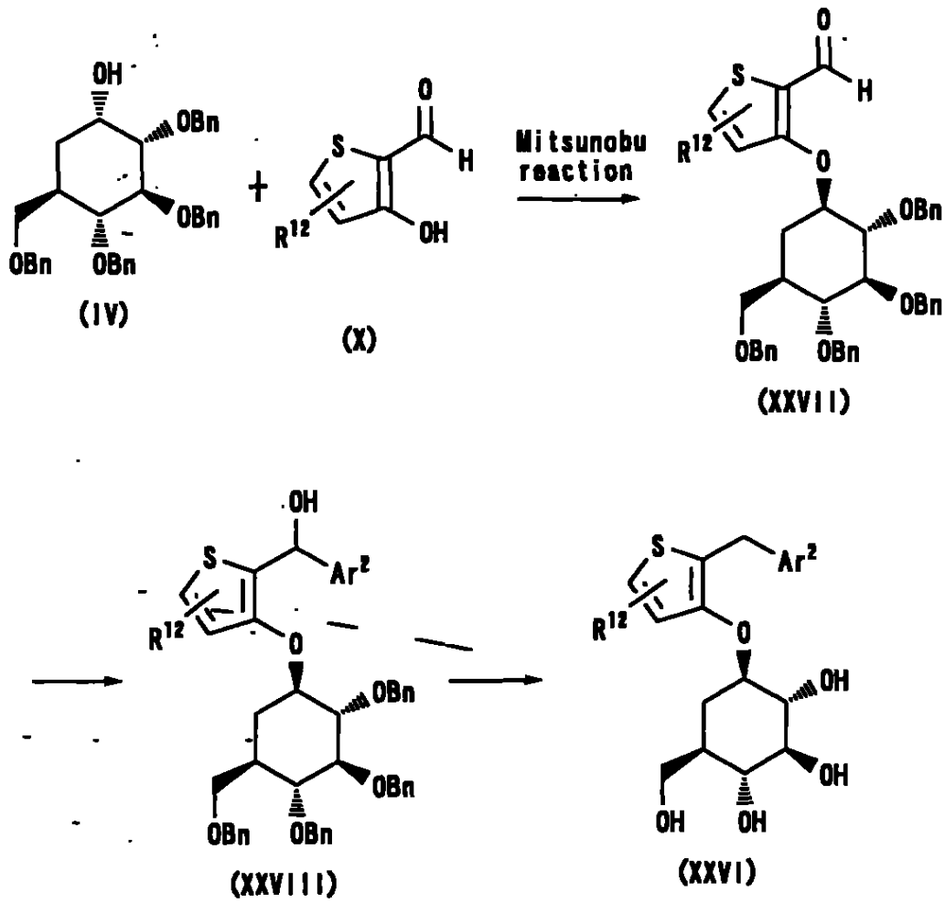
[0159] That is, the compound (IV) is condensed with the compound (IX) under the conditions of the Mitsunobu reaction using an azo reagent and a phosphine to derivatize a compound

(XXV), and thereafter the ketone reduction and the elimination of the benzyl groups are simultaneously performed under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst or the like, or performed stepwise by reduction of the ketone with sodium borohydride or the like and then the elimination of the benzyl groups with a palladium catalyst to produce a compound (XXVI) of the present invention.

[0160] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 11 as shown below.

Scheme 11

[0161] [Formula 18]



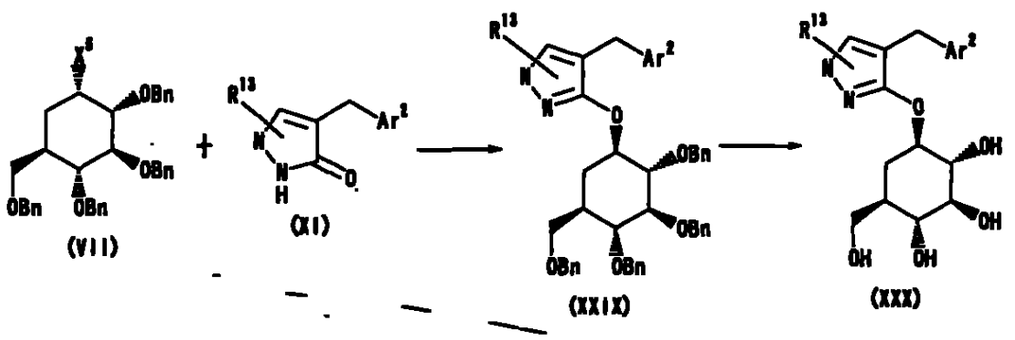
[0162] wherein R^{12} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0163] That is, the compound (IV) is condensed with the compound (X) under the conditions of the Mitsunobu reaction using an azo reagent and a phosphine to derivatize a compound (XXVII), and thereafter Ar^2-M (wherein M is lithium, a magnesium halide or the like) is allowed to act on the compound (XXVII) to convert it to a compound (XXVIII), and thereafter the elimination of the hydroxy group and the benzyl groups is performed simultaneously or stepwise under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst or the like to produce a compound (XXVI) of this invention.

[0164] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 12 as shown below.

Scheme 12

[0165] [Formula 19]



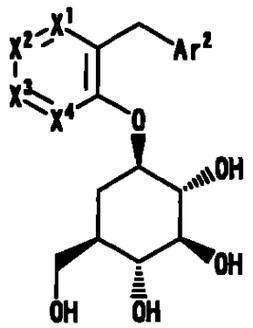
[0166] wherein X^5 is the same as above defined; R^{13} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0167] That is, the compound (XXX) of this invention can

be produced by reacting the compound (VII) with the compound (XI) in a suitable solvent in the presence of a base to derivatize a compound (XXIX), and thereafter the elimination of the benzyl groups is performed under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst or the like to produce the desired compound.

[0168] Further, in the production method of Scheme 10, the compound (XXXI) (wherein X^1, X^2, X^3 and X^4 and Ar^2 is the same as above defined) of the present invention can be synthesized by using the compound (XII) instead of the compound (IX).

[0169] [Formula 20]

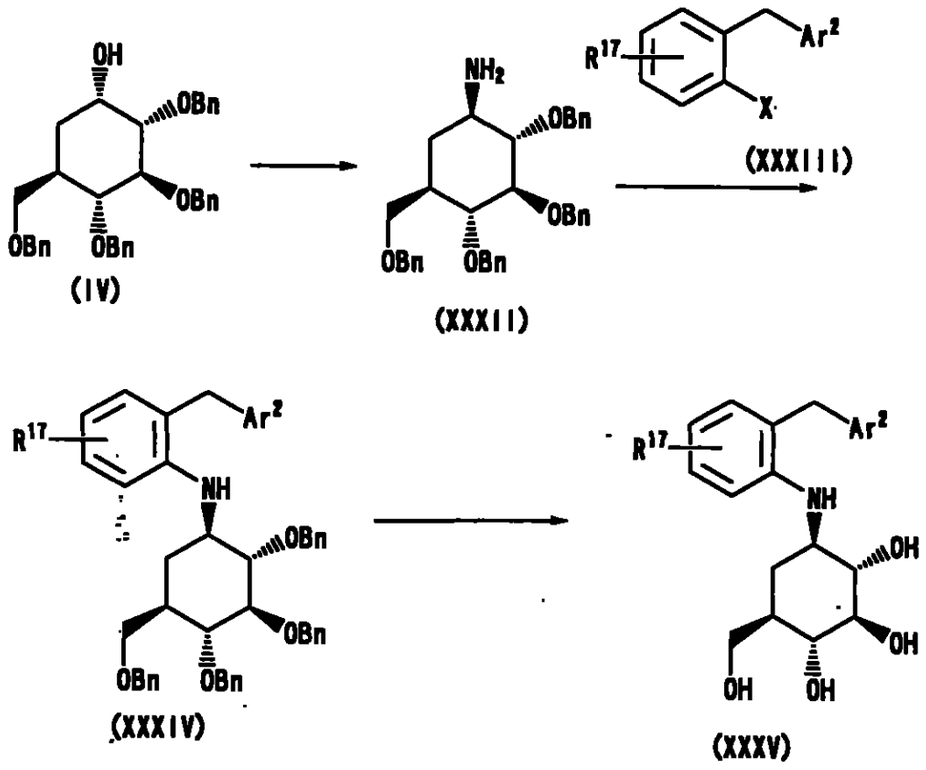


(XXXI)

[0170] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 13 as shown below.

Scheme 13

[0171] [Formula 21]



[0172] wherein X is a halogen atom; R^{17} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0173] That is, the compound (XXXV) of this invention can be produced by subjecting the compound (IV) to the Mitsunobu reaction with phthalimide, allowing hydrazine or methylamine to act on the resulting compound to derivatize a compound (XXXII), then performing the coupling reaction with a compound (XXXIII) in the presence of a palladium catalyst [for example, tris(dibenzylideneacetone)di-palladium (0) or 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene)-dichloropalladium (II)] or a copper reagent [for example, copper iodide (I)] to convert the

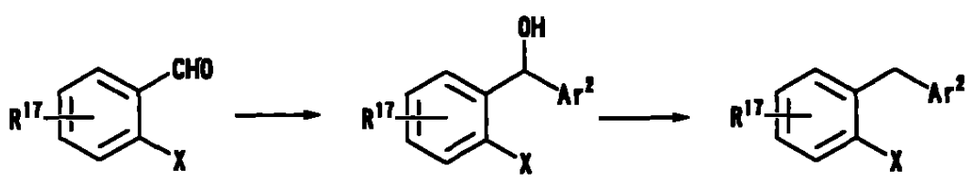
compound (XXXII) to compound (XXXIV), and thereafter eliminating the benzyl groups under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst or the like.

[0174] Further, the compound (XXXII) can be synthesized by performing the Mitsunobu reaction of the compound (IV) with sodium azide or the like and thereafter allowing triphenylphosphine or the like to act on the resulting compound.

[0175] Further, the compound (XXXIII) can be produced according to Scheme 14 by allowing Ar^2-M to act on a compound (XXXVI) to derivatize a compound (XXXVII) and thereafter treating the compound (XXXVII) with triethylsilane in the presence of a boron trifluoride-diethylether complex, trifluoroacetic acid or the like.

Scheme 14

[0176] [Formula 22]



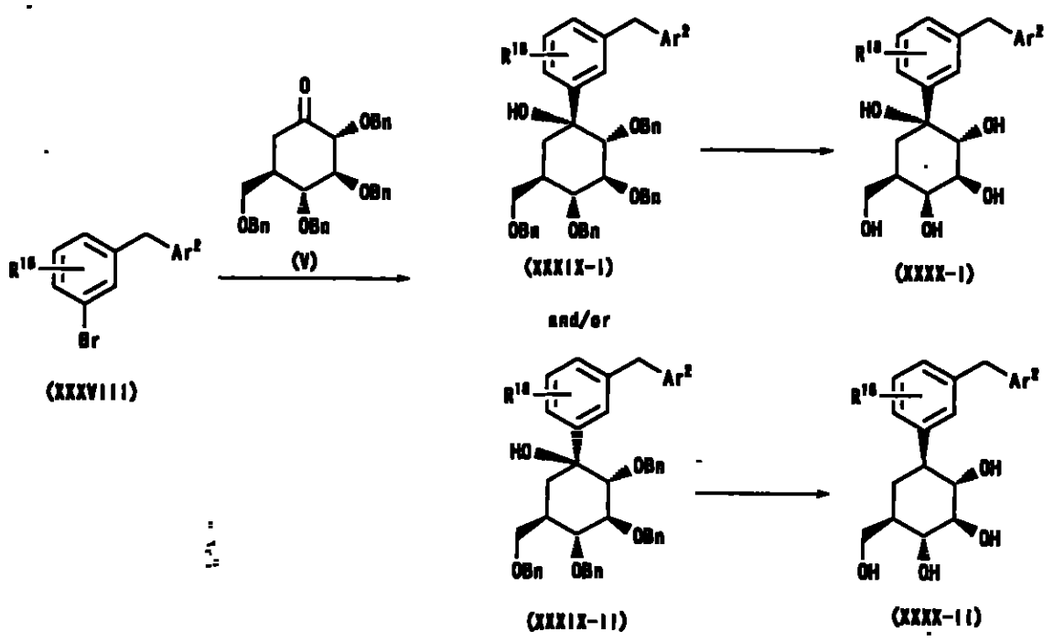
(XXXVI) (XXXVII) (XXXIII)

[0177] wherein X is the same as above defined; R^{17} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

[0178] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 15 as shown below.

Scheme 15

[0179] [Formula 23]



[0180] wherein R^{18} is the same as the above defined Rb; and Ar is the same as above defined.

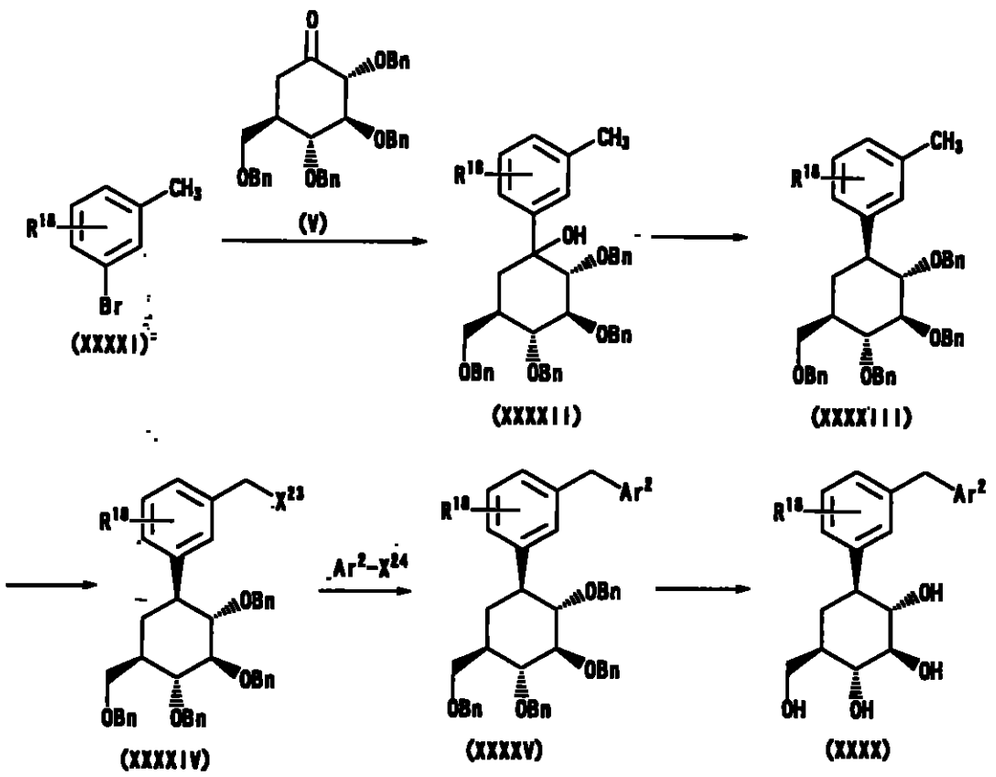
[0181] That is, a compound (XXXX-I) can be produced by allowing a suitable alkyl lithium (for example, n-butyllithium or the like) to act on a compound (XXXVIII) to be reacted with a compound (V) and catalytically hydrogenating the obtained compound (XXXIX-I) with a palladium catalyst or the like. In the same manner, a compound (XXXX-II) can be directly produced by catalytically hydrogenating the compound (XXXIX-II) with a palladium catalyst or can be produced by acetylating the hydroxy group and then eliminating the acetoxy group and the benzyl groups by catalytic hydrogenation reaction using a palladium catalyst or the like (if necessary, an acid such as hydrochloric acid is added). Herein, the compound (XXXVIII) can be synthesized, for example, by the method as described in

International Publication No. WO01/27128.

[0182] The compound (XXXX) can be also produced, for example, according to the method of Scheme 16 as shown below.

Scheme 16

[0183] [Formula 24]



[0184] wherein X^{23} and X^{24} are halogen atoms; R^{16} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

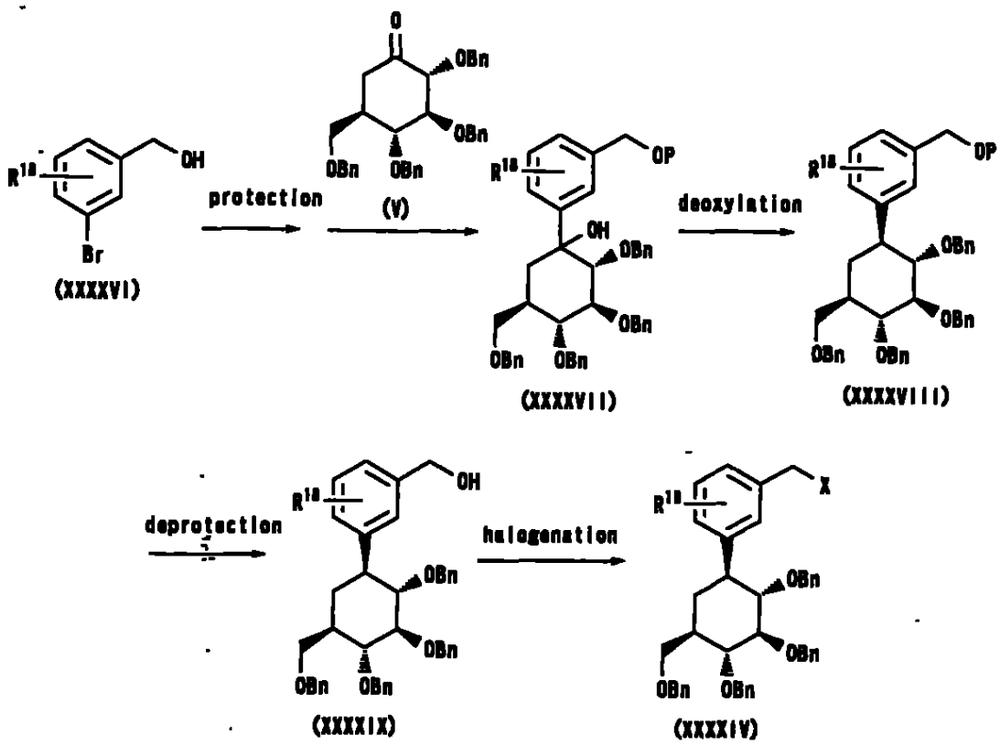
[0185] That is, a suitable alkyl lithium (for example, n-butyllithium or the like) is allowed to act on a compound (XXXXI) and is reacted with the compound (V) to derivatize a compound (XXXXII), and the resulting hydroxy group is converted to a thiocarbonyloxy group by

methylthiocarbonylation or imidazolylthiocarbonylation, and then deoxygenation is performed by allowing a radical reaction agent (for example, a tin hydride reagent such as tributyltin hydride, a silane agent such as diphenylsilane, a combination of diphosphorous acid or diethyl phosphite with a tertiary amine) to act on the compound (XXXXII) in the presence of a suitable radical initiator (for example, 2,2'-azobisisobutyronitrile, benzoyl peroxide or the like) to synthesize a compound (XXXXIII). Then, the compound (XXXXIII) is converted to the benzyl halide (XXXXIV) under suitable halogenation conditions (for example, by N-bromosuccinimide, bromine, hydrogen bromide or the like), and the benzyl halide (XXXXIV) is reacted with an aryl halide (including an heteroaryl halide) in the presence of a suitable catalyst [for example, tetrakistriphenyl-phosphine palladium (0), 1,2-bis(diphenylphosphinoethane)-dichloropalladium (II) or the like], and thereafter debenzylation is performed to derivatize a compound (XXXX).

[0186] The intermediate (XXXXIV) can be produced by the method of Scheme 17 as shown below.

Scheme 17

[0187] [Formula 25]



[0188] wherein R^{18} is the same as the above defined Rb; P is a protective group; X is a halogen atom; and Ar^2 is the same as above defined.

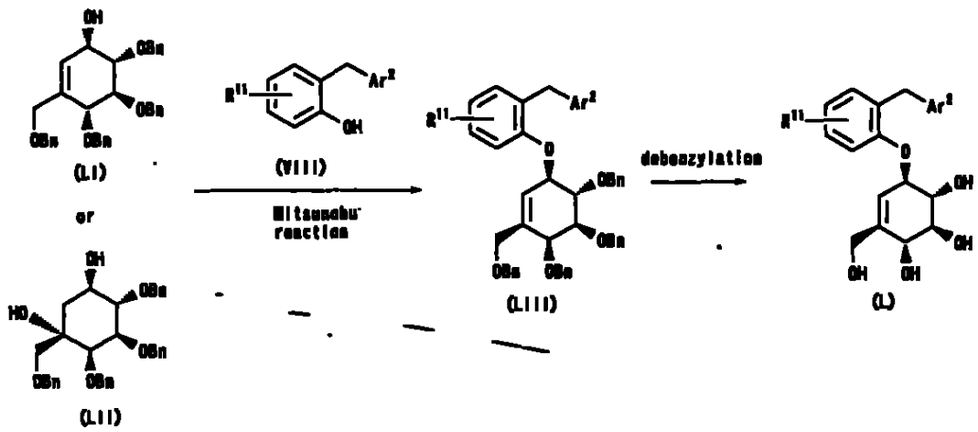
That is, after the hydroxy group of a compound (XXXXVI) is protected by a suitable protective group (for example, a tert-butyldimethylsilyl group, a tetrahydro-pyranyl group or the like), a suitable alkyl lithium (for example, n-butyllithium or the like) is acted on the resulting compound and reacted with the compound (V) to derivatize a compound (XXXXVII). Then, the tertiary hydroxy group is converted to, for example, a thio-carbonyloxy group by methylthiocarbonylation or imida-zolylthiocarbonylation, and

then a radical reaction agent (for example, a tin hydride reagent such as tributyltin hydride, a silane agent such as diphenylsilane, a combination of diethyl phosphite or diphosphorous acid with a tertiary amine) is allowed to act on the resulting compound in the presence of a suitable radical initiator (for example, 2,2'-azobisisobutyronitrile, benzoyl peroxide) to convert it to a compound (XXXXVIII). Subsequently, the deprotection is performed to obtain a compound (XXXXIX), and thereafter by suitable halogenation conditions (for example, when X is bromine atom, the conditions using N-bromosuccinimide, bromine, carbon tetrabromide or the like in the presence of triphenylphosphine), the compound (XXXXIV) can be synthesized.

[0189] The compound (L) can be also produced, for example, according to Scheme 18 as shown below.

Scheme 18

[0190] [Formula 26]



[0191] wherein R^{11} is the same as the above defined Rb; and Ar^2 is the same as above defined.

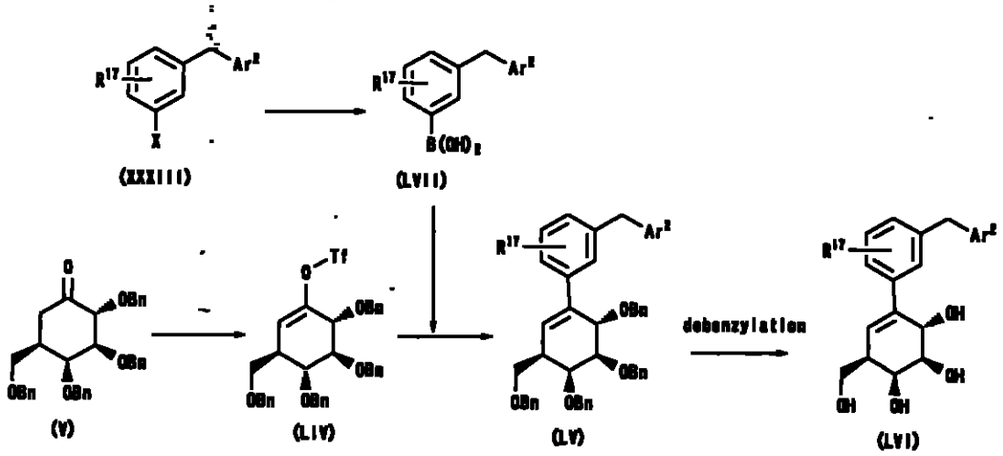
That is, the compound (L) of the present invention can

be produced by using the compound (LI) or the compound (LII) instead of the compound (IV) in the production method of Scheme 5. The compound (LI) can be synthesized by the method as described in a document [J. Org. Chem., *63*, 5668 (1998)] and the compound (LII) can be synthesized by the method as described in a document [Tetrahedron, *56*, 7109 (2000)]

[0192] Further, the compounds of the present invention can be also produced, for example, according to Scheme 19 as shown below.

[0193] Scheme 19

[0194] [Formula 27]



[0195] wherein R^{17} is the same as the above defined Rb; X is the same as above defined; Tf is a trifluoromethanesulfonyl group; and Ar^2 is the same as above defined.

That is, a compound (LV) can be produced by treating a compound (LIV) obtained by triflating the compound (V) together with a compound (LVII) obtained by allowing a suitable alkyl lithium (n-butyllithium or the like) to act on the compound (XXXIII) to be treated with a boric acid ester (trimethyl borate or the like) in the presence of a palladium

catalyst (tetrakistriphenylphoxphine palladium or the like). A compound (LVI) can be produced by treating this compound (LV) with boron trichloride or the like in the presence of pentamethylbenzene or the like.

[0196] The method for producing the compounds of the present invention is not limited to the above-described methods. The compounds of the present invention can be synthesized, for example, by suitably combining the steps included in Schemes 1 to 19.

EFFECT OF THE INVENTION

[0197] The compounds of the present invention not only have SGLT2 inhibition action but also have suitable properties as drugs such as metabolic stability, oral absorbability, drug effect durability and safety. Thus, pharmaceutical compositions having an action of lowering blood sugar levels which are used for the prophylaxis or treatment of diabetes such as insulin-dependent diabetes (type I diabetes) and insulin-independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications and obesity caused by hyperglycemia are provided by the present invention.

Examples

[0198] The contents of the present invention will be explained in further details by the following examples and experimental example but the present invention is not limited to their contents.

[0199] Each abbreviation in the following examples has the following meaning.

NMR: Nuclear magnetic resonance spectrum (TMS internal

standard);

MS: Mass spectrometric analysis value;

HPLC: High-speed liquid chromatography;

[0200] NMR, MS and HPLC are measured by the following equipment.

NMR: JOEL JNM-EX-270 (270 MHz), Varian Mercury 300 (300 MHz) or JOEL JNM-ECP 400 (400 MHz);

MS: LCQ of Thermo Finigan or Micromass ZQ of Waters;

HPLC: 2690/2996 (Detector) of Waters.

[0201] The measurement conditions of HPLC are as follows unless otherwise described.

[0202] Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 0.1% TFA/MeCN (5%) plus 0.1% TFA/H_2O (95%) to 0.1% TFA/MeCN (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [0.1% TFA/MeCN (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

[0203] Example 1

[2-(4-Methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranosyl)benzoic Acid Methyl Ester

To a methyl salicylate (72 μL, 0.557 mmol) THF solution (400 μL); triphenylphosphine (146 mg, 0.557 mmol) and 2,3,4,5,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (200 mg,

0.371 mmol) were added, and diethylazodi-carboxylate (DEAD, 88 μL, 0.557 mmol) was added dropwise thereto, and the mixture solution was stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by preparative thin-layer chromatography (TLC) [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:3)] to obtain the title compound (123 mg, 49%).

[0204] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 3.48-3.64 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.43 (3H, s), 4.53 (1H, d, J=10.7Hz), 4.51-4.98 (6H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.10-7.50 (22H, m), 7.78 (1H, dd, J=1.65, 7.75Hz)
MS (ESI$^+$): 695 $[M+Na]^+$

(2) Synthesis of 2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranosyl)benzyl Alcohol

Lithium aluminum hydride (10.4 mg, 0.274 mmol) was added to a THF solution (360 μL) of 2-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranosyl)benzoic acid methyl ester (123 mg, 0.183 mmol) in small portions and the reaction mixture was stirred in an oil bath (55°C) for three hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then water was added thereto and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:3)] to obtain the title compound (95 mg, 81%).

[0205] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.16-2.22 (1H,

m), 3.46-3.74 (5H, m), 4.43 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=10.7Hz), 4.66 (2H, br s), 4.81-4.96 (5H, m), 6.94-7.31 (24H, m)
MS (ESI$^+$): 667 $[M+Na]^+$

(3) Synthesis of 2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranosyl)benzaldehyde

To a 2-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-gluco-pyranosyl)benzyl alcohol (95 mg, 0.147 mmol) dichloro-methane solution (1.5 mL), a Dess-Martin reagent (94 mg, 0.221 mmol) was added, and the mixture solution was stirred at room temperature for 45 minutes. Insolubles were removed from the reaction mixture by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:3)] to obtain the title compound (77 mg, 81%).

[0206] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 3.48-3.78 (5H, m), 4.44 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=10.7Hz), 4.73-4.97 (5H, m), 7.00-7.32 (22H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.48, 7.83Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.49, 7.58Hz), 10.4 (1H, s)

(4) Synthesis of [2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranosyl)phenyl]-4-methoxyphenylmethanol

To a diethyl ether solution (120 μL) of 2-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-gluco- pyranosyl)benzaldehyde (77 mg, 0.119 mmol), a 4-methoxyphenylmagnesium 0.5 M THF solution (480 μL, 0.238 mmol) was added, and the mixture solution was stirred at room temperature for 13 hours. A saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer

was dried (anhydrous magnesium sulfate) and the solvent was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:3)] to obtain the title compound (66 mg, 74%).

[0207] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.66 (1H, d, J=4.78Hz), 3.38-3.79 (5H, m), 3.65 (1.2H, s), 3.69 (1.8H, s), 4.33-4.93 (9H, m), 5.96-6.16 (1H, m), 6.73-7.42 (28H, m)

MS (ESI$^+$): 773 $[M+Na]^+$

(5) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

To [2-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-gluco-pyrasyl)phenyl]-4-methoxyphenylmethanol (66 mg, 0.0879 mmol), hydro-chloric acid methanol solution (2 mL) containing a 20% palladium hydroxide carbon (10 mg) was added and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for three hours. After the reaction, the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution= methanol:dichloro-methane (1:10)] to obtain the title compound (20 mg, 61%).

[0208] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.89-1.03 (1H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.82-3.99 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 6.78 (2H, d, J=8.57Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 6.99-7.16 (5H, m)

MS (ESI$^+$): 397 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.6 minutes

Example 2

[1S,2R,3R,4R,6S]-4-Hydroxymethyl-6-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3-triol

(1) Synthesis of [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-Trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]cyclohexanol

To a solution of 3-(4-methoxybenzyl)-1-bromobenzene (155 mg, 0.559 mmol) in THF (0.80 mL), an n-butyllithium 2.44 M hexane solution (0.23 mL, 0.559 mmol) was added dropwise at -78°C and the mixture solution was stirred for 25 minutes. Then, a solution of 2,3,4-tribenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexanone (200 mg, 0.373 mmol) in THF (0.70 mL) was added dropwise thereto and the reaction mixture was stirred for 75 minutes. To the reaction mixture was added a saturated ammonium chloride aqueous solution and the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was concentrated and the obtained residue was purified by silica gel chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (2:5)] to obtain the title compound (80 mg, 27%) as a mixture of 1R-isomer and 1S-isomer.

[0209] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.82-1.92 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.55-3.80 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.87-3.94 (2H, m), 4.42-5.04 (8H, m), 6.61-6.84 (4H, m), 7.06-7.40 (23H, m), 7.55-7.66 (1H, m)

(2) Synthesis of Acetic Acid [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-Tris-

benzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexyl Ester

To a solution of [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]cyclohexanol (20 mg), triethylamine (0.008 mL) and 4-dimethylamino-pyridine (0.7 mg) in dichloromethane (0.10 mL), acetic anhydride (0.003 mL) was added under cooling with ice and the reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. Then, acetyl chloride (0.003 mL) was added thereto under cooling with ice and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. a saturated sodium hydrogen-carbonate aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was concentrated and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (2:5)] to obtain the title compound (4.2 mg).

[0210] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85 (3H, s), 2.03-2.17 (2H, s), 3.20-3.49 (3H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.07 (1H, d, J=9.9Hz), 4.39-4.95 (8H, m), 6.72 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99-7.40 (24H, m), 7.54 (1H, d, J=7.8Hz), 7.65 (1H, s)

MS (ESI$^+$): 794 $[M+H_2O]^+$

(3) Synthesis of [1S,2R,3R,4R,6S]-4-Hydroxymethyl-6-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]cyclohexane-1,2,3-triol

To a methanol (0.2 mL)-THF (0.2 mL) solution of acetic acid [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]cyclohexyl ester (4.2 mg), a 20%

palladium hydroxide-carbon (3 mg) was added and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for three hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=dichloromethane:methanol (9:1)] to obtain the title compound (1.7 mg) as a single diastereomer.

[0211] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24 (1H, dd, J=12.9, 12.6Hz), 1.48 (1H, m), 1.65 (1H, dt, J=13.8, 3.3Hz), 2.43 (1H, dt, J=10.4, 4.2Hz), 3.05-3.17 (2H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.15 (1H, d, J=4.8Hz), 4.21 (1H, t, J=5.1Hz), 4.45 (1H, br), 4.60 (1H, br), 6.84 (2H, m), 6.93-7.08 (3H, m), 7.10-7.20 (3H, m)

MS (ESI$^+$): 376 $[M+H_2O]^+$

Example 3

[2-(4-Trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyrasnoide

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(trifluoromethoxy-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 8.7 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (3.3 g, 12.64 mmol) in THF (126 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 15 minutes. To this solution, a solution of 4-trifluoromethoxybenzaldehyde (2.0 g, 10.52 mmol) in THF (42 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 40 minutes and at 0°C for 45 minutes, and then a saturated ammonium chloride aqueous

solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (3.03 g, 77%) as a colorless oil.

[0212] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.98 (1H, d, J=5.8Hz), 5.01 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=5.6Hz), 6.84-7.00 (2H, m), 7.03-7.37 (11H, m)

(2) Synthesis of 2-(4-Trifluoromethoxybenzyl)phenol

A 20% palladium hydroxide catalyst (150 mg) was added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-trifluoromethoxyphenyl)methanol (1.5 g, 4.01 mmol) in methanol (27 mL) and furthermore 36% HCl (0.33 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 16 hours, and then cooled to 0°C, potassium carbonate (0.54 g) added thereto and the mixture was stirred for 30 minutes, and then the catalyst was removed by filtration. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain a white solid title compound (1.05 g, 97%).

[0213] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.7Hz), 6.89 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99-7.13 (4H, m), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz)

(3) Synthesis of [2-(4-Trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-

5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (400 mg, 0.74 mmol) and tributyl-phosphine (0.28 mL, 1.11 mmol) were added to a solution of 2-(4-trifluoromethoxybenzyl)phenol (298 mg, 1.11 mmol) in toluene (2.5 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 191 mg, 1.11 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred overnight while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated with silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] and furthermore preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)]. The obtained crude product was dissolved in a tetrahydrofuran (1.4 mL)-methanol (2.8 mL) mixed solution, a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 1.75 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1)] to obtain the title compound (67 mg, 21%).

[0214] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85-0.99 (1H, m), 1.44-1.61 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 3.12-3.33 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=14.8Hz), 4.07 (1H, d, J=14.8Hz), 4.12-4.23 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.3Hz), 6.96-7.17 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI$^+$): 428 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 12.7 minutes

Example 4

[2-(4-Cyclopentylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-bromophenyl)-methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 11.57 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (4.4 g, 16.72 mmol) in THF (168 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 15 minutes. To this solution, a solution of 4-bromobenzaldehyde (2.47 g, 13.34 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes and at 0°C for 30 minutes, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (4.08 g, 83%) as a colorless oil.

[0215] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.96 (1H, d, J=6.1Hz), 5.01 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=5.9Hz), 6.86-6.99 (2H, m), 7.09-7.39 (11H, m)

(2) Synthesis of 1-Benzyloxy-2-(4-bromobenzyl)benzene

In a nitrogen stream, triethylsilane (1.84 mL, 11.55 mmol) and a boron trifluoride-diethylether complex

(1.33 mL, 10.5 mmol) were added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-bromophenyl)methanol (3.88 g, 10.5 mmol) in acetonitrile (19.5 mL) at -40°C and the mixture was stirred at the same temperature for 0.5 hour. A saturated potassium carbonate aqueous solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (2.86 g, 77%).

[0216] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.81-6.92 (2H, m), 6.96-7.36 (11H, m)

(3) Synthesis of 1-[4-(2-Benzyloxybenzyl)phenyl]cyclopentanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 294 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-(4-bromobenzyl)benzene (1.5 g, 4.25 mmol) in THF (16.5 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of cyclopentanone (357 mg, 4.25 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 50 minutes and at 0°C for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and

then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (1.14 g, 75%) as a colorless oil.

[0217] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47-2.02 (8H, m), 4.00 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.79-6.89 (2H, m), 7.02-7.36 (11H, m)

(4) Synthesis of 2-(4-Cyclopentylbenzyl)phenol

To a solution of 1-[4-(2-benzyloxybenzyl)phenyl]-cyclopentanol (1.14 g, 3.19 mmol) in methanol (21 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (114 mg) was added, and furthermore 36% HCl (0.255 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight, and then cooled to 0°C, potassium carbonate (425 mg) was added thereto and the mixture was stirred for 20 minutes, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:20)] to obtain the title compound (744 mg, 92%) as a white solid.

[0218] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44-1.84 (6H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.84-3.00 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 6.87 (1H, t, J=7.3Hz), 7.02-7.20 (6H, m)

(5) Synthesis of [2-(4-Cyclopentylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-

cyclopentylbenzyl)phenol (351 mg, 1.39 mmol) in toluene (3.1 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred overnight while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated with silica gel column chromatography [developing solution=n-hexane:dichloromethane:acetone (12:3:1)] to obtain a crude product (555 mg). The obtained crude product was dissolved in a tetrahydrofuran (0.9 mL)-methanol(1.8 mL) mixed solution, a 20% palladium hydroxide catalyst (12.6 mg) was added theret and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for seven hours, and then the catalyst was filtered off. The solbent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (40 mg, 58%).

[0219] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.79-0.96 (1H, m), 1.44-1.86 (7H, m), 1.93-2.07 (3H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.12-3.31 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98 (1H, d, J=14.8Hz), 4.08-4.20 (1H, m), 6.83 (1H, t, J=7.3Hz), 6.93-7.14 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 413 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 14.5 minutes

Example 5

[2-(4-Chlorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-chlorophenyl)-

methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 10.3 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (6.0 g, 22.8 mmol) in THF (228 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-chlorobenzaldehyde (2.67 g, 19.0 mmol) in THF (76 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hour and further more at 0°C for one hour. Water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (4.76 g, 77%).

[0220] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.94 (1H, s), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.92-7.00 (22H, m), 7.17-7.41 (11H, m)

(2) Synthesis of 1-Benzyloxy-2-(4-chlorobenzyl)benzene

In a nitrogen stream, triethylsilane (2.8 mL, 17.6 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (1.84 mL, 14.6 mmol) were added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-chlorophenyl)methanol (4.76 g, 14.6 mmol) in acetonitrile (150 mL) at -40°C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours and furthermore at 0°C for one hour. Water was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a

saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (3.85 g, 85%).

[0221] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.08-7.37 (11H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Chlorobenzyl)phenol

In a nitrogen stream, dimethylsulfide (105.1 μL, 2.43 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (51.3 μL, 0.4 mmol) were added to a solution of 1-benzyloxy-2-(4-chlorobenzyl)benzene (50.0 mg, 0.16 mmol) in methylene chloride (2.0 mL) under cooling with ice, and the reaction mixture was stirred for 19 hours while gradually raising its temperature to room temperature. Thereafter water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (33.4 mg, 94%).

[0222] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 4.60 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.07-7.27 (6H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Chlorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-ph sphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-chlorobenzyl)phenol (304 mg, 1.55 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.29 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated with silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in methylene chloride (8 mL), and dimethyl sulfide (2.17 mL, 50.2 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (1.08 mL, 8.51 mmol) were added thereto under cooling with ice. The reaction mixture was stirred for 25 hours while gradually raising its temperature to room temperature, and then water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (122.6 mg, 35%).

[0223] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=13.2, 11.1Hz), 1.53 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=8.7Hz), 3.25 (1H, d, J=5.1Hz), 3.43-3.51 (2H, m), 3.68-3.71 (1H, dd, J=3.9,

3.9Hz), 3.91 (1H, d, J=14.7Hz), 3.99 (1H, d, J=15Hz), 4.15-4.23 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.08-7.23 (6H, m)

MS (ESI$^+$): 379 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 11.7 minutes

Example 6

(2-Benzylphenyl)-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-Benzylphenol

To a solution of 2-(4-chlorobenzyl)phenol (618.5 mg, 2.83 mmol) in methanol (20 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (240 mg) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for three days, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (348.4 mg, 67%).

[0224] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.99 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 6.89 (1H, t, J=7.5Hz), 7.09-7.31 (6H, m)

(2) Synthesis of (2-Benzylphenyl)-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-benzylphenol (256.5 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodi-carboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 21 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction

mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:1) mixed solution (14 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (118.8 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (84 mg, 26%).

[0225] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=12.0, 11.7Hz), 1.49-1.59 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=9.0Hz), 3.25 (1H, d, J=5.7Hz), 3.34 (4H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=3.9, 4.2Hz), 3.94 (1H, d, J=15Hz), 4.0 (1H, d, J=15Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=6.3Hz), 7.03 (1H, d, J=6.3Hz), 7.06-7.24 (7H, m)

MS (ESI^+): 345 $[M+H]^+$

HPCL Retention Time: 10.6 minutes

Example 7

[2-(4-Isopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-isopropyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 5.14 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (3.0 g, 11.4 mmol) in THF (114 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred at the same

temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-isopropylbenzaldehyde (1.41 g, 9.49 mmol) in THF (38 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour and furthermore at 0°C for one hour. Water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.63 g, 84%).

[0226] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, d, J=7.8Hz), 2.84-2.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.34 (11H, m)

(2) Synthesis of 2-(4-Isopropylbenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-isoprpylphenyl)methanol (2.63 g, 7.92 mmol) in methanol (50 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (263 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.4 mL) was added thereto, and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off . The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.31 g, 73%).

[0227] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, d, J=7.8Hz), 2.82-2.92 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9.0Hz),

6.88 (1H, t, J=8.4Hz), 7.10-7.15 (6H, m)

(3) Synthesis of [2-(4-Isopropylbenzyl)phenyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-isopropylbenzyl)phenol (315.1 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:1) mixed solution (14 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (127.8 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (97.1 mg, 27%).

[0228] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.94 (1H, dd, J=12.9, 12.0Hz), 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 1.48-1.58 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, dt, J=3.9, 4.2Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.89 (1H, d, J=14.4Hz), 4.01 (1H, d, J=14.7Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 6.84 (1H, t,

J=6.3Hz), 7.02 (1H, d, J=6.3Hz), 7.06-7.15 (6H, m)

MS (ESI^+): 387 $[M+H]^+$

HPCL Retention Time: 13.1 minutes

Example 8

[2-(4-Cyclopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-cyclopropyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.6 M, 3.5 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.2 g, 8.3 mmol) in THF (83 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-cyclopropylbenzaldehyde (1.1 g, 6.9 mmol) in THF (280mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour. Water was added theret and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.7 g, 75%).

[0229] ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65-0.69 (2H, m), 0.92-0.97 (2H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=6Hz), 5.03 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=6Hz), 7.17-7.26 (5H, m), 7.32-7.35 (4H, m)

MS (ESI^+): 315 $[M+Na]^+$

(2) Synthesis of 1-Benzyloxyphenyl-2-(4-cyclopropyl-benzyl)benzene

In a nitrogen stream, triethylsilane (0.73 mL, 4.6 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.5 mL, 4.0 mmol) were added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-cyclopropylphenyl)methanol (1.3 g, 4.0 mmol) in acetonitrile (7 mL) at -40°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 1.5 hours and furthermore at 0°C for 30 minutes. Water was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:7)] to obtain the title compound (1.2 g, 95%).

[0230] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.63-0.67 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 1.84-1.87 (1H, m), 3.98 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.87-6.97 (4H, m), 7.08-7.26 (4H, m), 7.31-7.37 (5H, m)

MS (ESI$^+$): 332 $[M+H_2O]^+$

(3) Synthesis of 2-(4-Cyclopropylbenzyl)phenol

In a nitrogen stream, dimethyl sulfide (2.2 mL, 51.7 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (1.1 mL, 8.8 mmol) were added to a solution of 1-benzyloxy-2-(4-cyclo-propylbenzyl)benzene (1.1 g, 3.5 mmol) in methylene chloride (24 mL) under cooling with ice, and the reaction mixture was stirred for 23 hours while gradually raising its temperature to room temperature. Water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a

saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (620.7 mg, 79%).

[0231] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65-0.67 (2H, m), 0.90-0.94 (2H, m), 1.85-1.86 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.90 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 6.88 (1H, t, J=7.7Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20 (4H, d, J=7.7Hz)

MS (ESI^+): 247 $[M+Na]^+$

(4) Synthesis of [2-(4-Cyclopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (557 mg, 1.03 mmol) and tributyl-phosphine (0.37 mL, 1.55 mmol) were added to a solution of 2-(4-cyclopropylbenzyl)phenol (348 mg, 1.55 mmol) in toluene (3.5 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 267 mg, 1.55 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 15 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated with silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in methylene chloride (3.5 mL), and dimethyl sulfide (1.3 mL, 30.3 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.65 mL, 5.1 mmol) were added thereto. The reaction

mixture was stirred for 14 hours while gradually raising its temperature to room temperature, and then water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (9:1)] to obtain the title compound (97.8 mg, 25%).

[0232] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.57-0.61 (2H, m), 0.81-0.95 (3H, m), 1.50 (1H, s), 1.79-1.85 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, q, J=14.7Hz), 4.41-4.85 (1H, m), 6.80-7.15 (8H, m)

MS (ESI$^+$): 407 $[M+Na]^+$

HPCL Retention Time: 12.3 minutes

Example 9

[2-(4-n-Propylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-n-Propylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

1-Benzyloxy-2-(4-cyclopropylenzyl)benzene (640.8 mg, 2.0 mmol) as synthesized in Example 8 was dissolved in 2,2-dimethylpropanol (12 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (64 mg) was added thereto and the mixture was stirred for two hours under a hydrogen atmosphere, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl

acetate:n-hexane (1:4)]. To a solution of the obtained crude product (348 mg) in toluene (3.5 mL), 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (557 mg, 1.03 mmol) and tributylphosphine (0.39 mL, 1.55 mmol) were added under cooling with ice, and then tetramethylazodi-carboxamide (TMAD, 267 mg, 1.55 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated with silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)]. The obtained crude product was dissolved in 2,2-dimethylpropanol (15 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (159 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 17 hours, and the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (9:1)] to obtain the title compound (164.4 mg).

[0233] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.88-0.94 (4H, m), 1.48-1.63 (3H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.52 (2H, t, J=7.7Hz), 3.13-3.30 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.87 (1H, d, J=15Hz), 3.98 (1H, d, J=15Hz), 4.60-4.88 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 7.00-7.16 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 387 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 13.3 minutes

Example 10

[2-(4-Trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-

pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 4.0 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.6 g, 9.9 mmol) in THF (100 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, 4-trifluoromethylbenzaldehyde (1.6 g, 9.0 mmol) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.6 g, 82%).

[0234] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.01 (1H, d, J=6.3Hz), 5.02 (2H, dd, J=11.4, 4.8Hz), 6.05 (1H, d, J=6.3Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 6.96-7.16 (2H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.44 (2H, d, J=7.1Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz)

MS (ESI$^+$): 359 $[M+H]^+$

(2) Synthesis of 2-(4-Trifluoromethylbenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-trifluoromethylphenyl)-methanol (2.46 g, 6.85 mmol) in methanol (68.5 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (246 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.59 mL) was added

thereto, and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 3.5 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:8)] to obtain the title compound (1.49 g, 86%).

[0235] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.03 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=6.0Hz), 6.89 (1H, t, J=4.8Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=6.0Hz), 7.52 (2H, d, J=6.0Hz)

MS (ESI$^+$): 275 $[M+Na]^+$

(3) Synthesis of [2-(4-Trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-trifuoromethylbenzyl)phenol (351 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:1) mixed solution (5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (20 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 2 hours, and then the catalyst was filtered off.

The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (74 mg, 19%).

[0236] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.89 (1H, dd, J=11.7, 12.9Hz), 1.48-1.61 (1H, m), 2.05 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 3.15-3.34 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=3.9, 10.5Hz), 3.96-4.15 (2H, dd, J=14.7, 28.2Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 6.87 (1H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.02-7.20 (3H, m), 7.38 (2H, d, J=8.1Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz)

MS (ESI$^+$): 435 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 12.3 minutes

Example 11

[2-(4-Methylsulfanylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-methylsulfanyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 6.92 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.89 g, 11.0 mmol) in THF (38 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-methylsulfanylbenzaldehyde (1.67 g, 11.0 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium

chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.14 g, 58%).

[0237] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 2.92 (1H, d, J=6.0Hz), 5.03 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=6.0Hz), 6.92-7.00 (2H, m), 7.21-7.34 (11H, m)

(2) Synthesis of 1-Benzyloxy-2-(4-methylsulfanyl-benzyl)benzene

In a nitrogen stream, triethylsilane (1.23 mL, 7.72 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.88 mL, 5.48 mmol) were added to a solution of (2-benzyloxy-phenyl)-(4-methylsulfanylphenyl)-methanol (2.13 g, 6.3 mmol) in acetonitrile (15 mL) at -40°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 1.5 hours and further at 0°C for 30 minutes, and then water was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (1.9 g, 95%).

[0238] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.46 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.10-7.35 (11H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Methylsulfanylbenzyl)phenol

In a nitrogen stream, dimethylsulfide (7.25 mL, 138

mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (2.1 mL, 8.8 mmol) were added to a solution of 1-benzyloxy-(4-methylsulfanylbenzyl)benzene (1.9 g, 5.9 mmol) in methylene chloride (15 mL) under cooling with ice, and the reaction mixture was stirred for 48 hours while gradually raising its temperature to room temperature. Water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.19 g, 91%).

[0239] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.46 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.65-4.75 (1H, br s), 6.78 (1H, d, J=7.6Hz), 6.89 (1H, t, J=7.6Hz), 7.09-7.21 (6H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Methylsulfanylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methylsulfanybenzyl)phenol (320 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was

concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in methylene chloride (10 mL), and dimethylsulfide (3.28 mL, 63 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.94 mL, 5.9 mmol) were added thereto under cooling with ice. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature, and then water was added under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (102 mg, 28%).

[0240] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.80-0.95 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.12-3.33 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=15Hz), 4.00 (1H, d, J=15Hz), 4.15-4.23 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=7.0Hz), 7.00-7.18 (7H, m)

MS (ESI^+): 391 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 11.6 minutes

Example 12

[3-Fluoro-2-(4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxy-6-fluorophenyl)-(4-

methoxyphenyl)methanol

To a THF solution (50 mL) of 2-benzyloxy-6-fluoro-benzaldehyde (2.25.g, 9.8 mmol) as described in International Publication WO 04/048335, a 4-methoxyphenyl-magnesium bromide THF solution (0.5 M, 21.5 mL) was added dropwise in a nitrogen stream at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.82 g, 85%).

[0241] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (1H, d, J=12Hz), 3.80 (3H, s), 4.98 (1H, d, J=12Hz), 5.05 (1H, d, J=12Hz), 6.20 (1H, d, J=12Hz), 6.74-6.84 (4H, m), 7.11-7.31 (8H, m)

(2) Synthesis of 3-Fluoro-2-(4-methoxy)phenol

To a solution of (2-benzyloxy-6-fluorophenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol (2.54, 7.51 mmol) in methanol (20 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (381 mg) was added and furthermore 2N-HCl (2 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title

compound (1.48 g, 85%).

[0242] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.90 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.67 (1H, t, J=8.0Hz), 6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz)

(3) Synthesis of [3-Fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 3-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenol (323 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetra-methylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:4) mixed solution (5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (63 mg) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (86 mg, 24%).

[0243] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.90-1.05 (1H, m), 1.45-1.60 (1H,

m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 6.67 (1H, t, J=8.0Hz), 6.76 (2H, d, J=9.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.18 (3H, m)

MS (ESI$^-$): 391 $[M-H]^-$

HPLC Retention Time: 10.8 minutes

Example 13

[2-(3-Trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(3-trifluoromethyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.7 M, 3.4 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.0 g, 7.6 mmol) in THF (50 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, 4-trifluoromethylbenzaldehyde (2.0 g, 11.4 mmol) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for three hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. Th organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (2.2 g, 80%).

[0244] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.03 (1H, d, J=6.3Hz), 4.97-5.07 (2H, m), 6.06 (1H, d, J=6.3Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16-7.20

(2H, m), 7.26 (1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.7Hz), 7.46-7.55 (2H, m), 7.67 (1H, s)

(2) Synthesis of 2-(3-Trifluoromethylbenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(3-trifluoromethylphenyl)methanol (3.32 g, 9.3 mmol) in methanol (50 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (166 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.2 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 72 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (2.26 g, 96%).

[0245] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.04 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=2.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, s).

(3) Synthesis of [2-(3-Trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(3-trifluoromethylbenzyl)phenol (351 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated

by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (45 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (56 mg, 14%).

[0246] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.88-1.02 (1H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.10 (1H, dt, J=13.4, 3.9Hz), 3.20-3.38 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J=4.1, 10.8Hz), 3.99 (1H, d, J=14.7Hz), 4.18 (1H, d, J=15.4Hz), 4.20-4.32 (1H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.42-7.58 (4H, m)
MS (ESI$^+$): 413 $[M+H]^+$
HPLC Retention Time: 12.0 minutes

Example 14

[2-(4-Methoxybenzyl)-4-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 1-Benzyloxy-2-bromo-4-methylbenzene

To a solution of 2-bromo-4-methylphenol (1.5 g, 8.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 mL), potassium carbonate (1.32 g, 9.6 mmol) was added and furthermore benzyl bromide (1.05 mL, 8.8 mmol) was added thereto. The mixture solution was stirred at room temperature for 12 hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium

chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate: n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.72 g, 77%).

[0247] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.4Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.28-7.41 (4H, m), 7.45-7.48 (2H, m)

(2) Synthesis of (2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.7 M, 2.75 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromo-4-methylbenzene (1.72 g, 6.2 mmol) in THF (50 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, 4-methoxybenzaldehyde (1.27 g, 9.3 mmol) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.46 g, 70%).

[0248] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, s), 2.88 (1H, d, J=9.2Hz), 3.80 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=5.6Hz), 6.80-6.88 (3H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=1.8Hz),

7.19-7.34 (7H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-4-methylphenol

To a solution of (2-benzyloxy-5-methoxyphenyl)-(4-methoxyphenyl)- methanol (1.46 g, 4.3 mmol) in methanol (20 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (73 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.1 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 72 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (0.8 g, 80%).

[0249] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.24 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.55-4.56 (1H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.80-6.86 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-4-methylphenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-4-methylphenol (317 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetra-methylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl

acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (44 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 4 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (88 mg, 24%).

[0250] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.88-1.02 (1H, m), 1.42-1.60 (1H, m), 2.04 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 2.21 (3H, s), 3.17-3.32 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=4.1, 10.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=14.7Hz), 3.92 (1H, d, J=14.7Hz), 4.06-4.16 (1H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 6.86-6.96 (3H, m), 7.06-7.15 (2H, m)

MS (ESI$^+$): 389 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 11.2 minutes

Example 15

[2-(3-Methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(3-methoxyphenyl)-methanol

To a solution of 2-benzyloxybenzaldehyde (3.0 g, 14.1 mmol) in THF (50 mL), a solution of 4-methoxyphenyl-magnesium bromide in THF (1.0 M, 17.0 mL) was added dropwise in a nitrogen stream under cooling with ice. The mixture was stirred at room temperature for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl

acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (4.92 g, 100%).

[0251] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.97 (1H, dd, J=1.1, 6.0Hz), 3.73 (3H, s), 4.98-5.10 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=6.0Hz), 6.77-6.82 (1H, m), 6.88-7.01 (4H, m), 7.19-7.35 (9H, m)

(2) Synthesis of 2-(3-Methoxybenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(3-methoxyphenyl)methanol (1.68 g, 5.24 mmol) in methanol (50 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (168 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.2 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.29 g, 100%).

[0252] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.69 (1H, s), 6.73-6.92 (5H, m), 7.10-7.23 (3H, m)

(3) Synthesis of [2-(3-Methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(3-methoxybenzyl)phenol (298 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL)

under cooling with ice, and then tetramethylazodi-carboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (55 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for four hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (111 mg, 32%).

[0253] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.97-1.11 (1H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.12 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 3.22-3.39 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.92 (1H, d, J=14.8Hz), 4.05 (1H, d, J=14.8Hz), 4.18-4.27 (1H, m), 6.72-6.92 (4H, m), 7.05-7.22 (4H, m)

MS (ESI^+): 375 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.6 minutes

Example 16

[2-(4-Methoxybenzyl)-4-methoxyphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 2-Benzyloxy-5-methoxybenzaldehyde

To a solution of 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (3.0 g,

19.7 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL), potassium carbonate (3.27 g, 23.6 mmol) was added and furthermore benzyl bromide (2.6 mL, 21.7 mmol) was added thereto. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (4.8 g, 100%).

[0254] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=9.0Hz), 7.11 (1H, dd, J=3.4, 9.1Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 10.50 (1H, s)

(2) Synthesis of (2-Benzyloxy-5-methoxyphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, to a solution of 2-benzyloxy-5-methoxy-benzaldehyde (2.0 g, 8.25 mmol) in THF (50 mL), a solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide in THF (0.5 M, 19.8 mL) was added dropwise under cooling with ice. The mixture solution was stirred at room temperature for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing

solution= ethyl acetate: n-hexane (1:1)] to obtain the title compound (2.9 g, 100%).

[0255] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (1H, d, J=5.4Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=5.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 6.81-6.87 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=4.1Hz), 7.19-7.36 (7H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-4-methoxyphenol

To a solution of (2-benzyloxy-5-methoxyphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol (2.54 g, 7.25 mmol) in methanol (50 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (250 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.25 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 14 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.62 g, 91%).

[0256] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.41 (1H, br s), 6.64-6.86 (5H, m), 7.11-7.16 (2H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-4-methoxyphenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-4-methoxyphenol (340 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was

stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 6 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (128 mg, 34%).

[0257] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.94-1.08 (1H, m), 1.45-1.62 (1H, m), 2.06 (1H, dt, J=13.0, 4.0Hz), 3.20-3.34 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=14.8Hz), 3.96 (1H, d, J=14.8Hz), 4.04-4.14 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=3.1Hz), 6.74 (1H, dd, J=3.1, 8.7Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.7Hz), 7.12-7.18 (2H, m)

MS (ESI$^+$): 405 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.2 minutes

Example 17

[2-(4-Methoxybenzyl)-6-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 2-Benzyloxy-3-methtylbenzaldehyde

To a solution of 2-hydroxy-3-methylbenzaldehyde (3.0 g, 22.07 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL), potassium carbonate (3.65 g, 26.4 mmol) was added and furthermore benzyl

bromide (2.9 mL, 24.2 mmol) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 26 hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (5.0 g, 100%).

[0258] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.16 (1H, t, J=7.4Hz), 7.36-7.49 (6H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 10.26 (1H, d, J=0.5Hz)

(2) Synthesis of (2-Benzyloxy-3-methylphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, to a solution of 2-benzyloxy-3-methyl-benzaldehyde (1.87 g, 8.25 mmol) in THF (50 mL), a solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide in THF (0.5 M, 19.8 mL) was added dropwise under cooling with ice. The mixture was stirred at room temperature for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.76 g, 100%).

[0259] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 2.63 (1H, d, J=5.0Hz), 3.78 (3H, s), 4.64-4.73 (2H, m), 6.02 (1H, d, J=5.0Hz), 6.77-6.86 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.34-7.40 (5H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-6-methylphenol

To a solution of (2-benzyloxy-3-methylphenyl)-(4-methoxyphenyl)-methanol (2.76 g, 8.25 mmol) in methanol (30 ml), a 20% palladium hydroxide catalyst (276 mg) was added and furthermore concentrated hydrochloric acid (0.27 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 18 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.75 g, 93%).

[0260] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.63 (1H, br s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-6-methylphenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-6-methylphenol (318 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 48 hours while gradually raising its temperature

to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (72 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 4 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (180 mg, 50%).

[0261] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.16-1.35 (2H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.16-3.26 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=15.3Hz), 6.77-6.83 (2H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m)

MS (ESI^+): 411 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.8 minutes

Example 18

[2-(4-Methoxybenzyl)-4-fluorophenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxy-5-fluorophenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 2.4 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromo-4-fluorobenzene (1.5 g, 5.33 mmol) in THF (60 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same

temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-methoxybenzaldehyde (0.6 g, 4.42 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (0.98 g, 66%).

[0262] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.66 (1H, dd, J=0.8, 4.9Hz), 3.80 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=4.9Hz), 6.83-6.90 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J=3.0, 9.0Hz), 7.20-7.34 (7H, m)

(2) Synthesis of 4-Fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxy-5-fluorophenyl)-(4-methoxyphenyl)-methanol (0.98 g, 2.90 mmol) in methanol (18.6 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (98 mg) was added and furthermore 2N-HCl (1 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:6)] to obtain the title compound (0.55 g, 82%).

[0263] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.65 (1H, br s), 6.68-6.73 (1H, m), 6.77-6.87 (4H, m), 7.11-7.12

(2H, m)

(3) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-4-fluorophenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-4-fluorophenol (323 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 48 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (22 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for four hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to btain the title compound (103 mg, 29%).

[0264] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.99-1.13 (1H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 2.08 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 3.22-3.35 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J=4.0, 10.7Hz), 3.79 (3H, s), 3.87-4.02 (2H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=3.1, 9.4Hz), 6.83-6.92 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.7, 8.9Hz), 7.12-7.20 (2H, m)

MS (ESI$^+$): 415 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.9 minutes

Example 19

[2-(3-Fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(3-fluorophenyl)-methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 5.65 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (3.3 g, 12.5 mmol) in THF (40 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of 3-fluorobenzaldehyde (1.40 g, 11.3 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (2.26 g, 65%).

[0265] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.00 (1H, d, J=6.3Hz), 5.57 (1H, d, J=11.5Hz), 5.60 (1H, d, J=11.5Hz), 6.01 (1H, d, J=6.3Hz), 6.85-7.15 (5H, m), 7.17-7.4 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 308 $[M]^+$

(2) Synthesis of 2-(3-Fluorobenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(3-fluorophenyl)methanol (2.54 g, 7.51 mmol) in methanol (30 ml),

a 20% palladium hydroxide catalyst (300 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.3 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for five days, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (620 mg, 42%).

[0266] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.75-7.3 (8H, m)

MS (ESI^-): 201 $[M-H]^-$

(3) Synthesis of [2-(3-Fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (400 mg, 0.743 mmol) and tributyl-phosphine (0.278 mL, 1.11 mmol) were added to a solution of 2-(3-fluorobenzyl)phenol (225 mg, 1.11 mmol) in toluene (2.5 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 192 mg, 1.11 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 14 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (5:2) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then

the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (76 mg, 28%).

[0267] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.99 (1H, dd, J=24.7, 13.2Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.09 (1H, dt, J=12.6, 4Hz), 3.16-3.3 (2H, m), 3.4-3.55 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 3.8Hz), 3.93 (1H, d, J=14.9Hz), 4.05 (1H, d, J=14.9Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 6.8-6.95 (3H, m), 7.0-7.06 (2H, m), 7.08-7.27 (3H, m).

MS (ESI$^+$): 363 $[M+H]^+$, 385 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.9 minutes

Example 20

[2-(3-Methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(3-Methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranose (413 mg, 0.743 mmol) and tributyl-phosphine (0.233 mL, 1.15 mmol) were added to a toluene (2.5 mL) solution of 2-(3-methylbenzyl)phenol (228 mg, 1.15 mmol) as described in Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal (1984), *6*, 31-4 and the like under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 198 mg, 1.15 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 15 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing

solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (2:5) mixed solution (7 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for six hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (109 mg, 40%).

[0268] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=24.4, 12.9Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.06 (1H, dt, J=13.1, 4.0Hz), 2.27 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 3.9Hz), 3.87 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98 (1H, d, J=14.8Hz), 4.1-4.25 (1H, m), 6.81-6.88 (1H, m), 6.9-7.2 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 376 $[M+NH_4]^+$, 359 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 11.4 minutes

Example 21

[5-Fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 2-Benzyloxy-1-bromo-4-fluorobenzene

Potassium carbonate (2.61 g, 18.8 mmol) was added to a solution of 2-bromo-5-fluorophenol (3.0 g, 15.7 mmol) in DMF (15.7 mL) and the mixture was stirred in a nitrogen stream at room temperature for 15 minutes. To this solution, benzyl bromide (2.69 g, 15.7 mmol) was added dropwise at the same temperature and the mixture solution was stirred at the same temperature overnight. To the reaction mixture was added a

potassium hydrogensulfate aqueous solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduce pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (developing solution=n-hexane) to obtain the title compound (4.31 g, 98%) as a colorless oil.

[0269] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.14 (2H, s), 6.56-6.72 (2H, m), 7.31-7.52 (6H, m)

(2) Synthesis of (2-Benzyloxy-4-fluorophenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 3.14 mL) was added dropwise to a solution of 2-benzyloxy-1-bromo-4-fluorobenzene (1.4 g, 5.0 mmol) in THF (50 ml) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 15 minutes. To this solution, a solution of 4-methoxybenzaldehyde (680 mg, 4.99 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= n-hexane:dichloro-methane:acetone (12:3:1)] to obtain the title compound (1.41 g, 83%) as a colorless oil.

[0270] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.67 (1H, d, J=5.0Hz), 3.79 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.8Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.19-7.38 (8H, m)

(3) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-5-fluorophenol

To a solution of (2-benzyloxy-4-fluorophenyl)-(4-methoxyphenyl)-methanol (2.095 g, 6.19 mmol) in methanol (20 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (200 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.3 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 16 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (489 mg, 34%).

[0271] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.88 (1H, s), 6.50-6.40 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=6.6, 8.2Hz), 7.08-7.15 (2H, m)

MS (ESI^-): 231 $[M-H]^-$

(4) Synthesis of [5-Fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranose (500 mg, 0.928 mmol) and tributyl-phosphine (0.346 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-5-fluorophenol (323 mg, 1.39 mmol) in toluene (2.5 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 240 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 17 hours while gradually raising its

temperature t room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (2:5) mixed solution (7 mL), and a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 22 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (59 mg, 16%).

[0272] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.00 (1H, dd, J=24.4, 12.9Hz), 1.5-1.65 (1H, m), 2.04 (1H, dt, J=13.4, 4.1Hz), 3.17-3.35 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=15.1Hz), 3.90 (1H, d, J=15.1Hz), 4.1-4.22 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=8.5, 2.7Hz), 6.75-6.88 (3H, m), 7.0-7.13 (3H, m)

MS (ESI$^+$): 415 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.0 minutes

Example 22

[2-(4-Methylsulfonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-methylsulfanyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, a solution of 4-methylsulfanyl-phenylmagnesium bromide in THF (0.5 M, 35 mL) was added

dr pwise to a solution of 2-benzyloxybenzaldehyde (2.60 g, 12.2 mmol) in THF (24 mL) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for two hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography[developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (3.91 g, 95%).

[0273] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 2.91 (1H, d, J=5.8Hz), 5.03 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=6.0Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.35 (11H, m)

(2) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)methanol

In a nitrogen stream, m-chloroperbenzoic acid (4.40 g, 22.2 mmol) was added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-methyl-sulfanylphenyl)methanol (3.00 g, 8.92 mmol) in methylene chloride (25 mL) at 0°C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The precipitate was removed by filtration and the filtrate was washed with a 2N sodium hydroxide aqueous solution. The washed solution was extracted with methylene chloride, and the combined organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure to obtain the title compound (3.18 g, 97%).

[0274] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H, s), 3.03 (1H, d, J=6.3Hz), 5.00 (1H, J=11.4Hz), 5.04 (1H, d, J=11.5Hz), 6.09 (1H, d, J=6.2Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.24-7.38 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.1Hz), 7.84 (2H, d, J=8.6Hz)

(3) Synthesis of 2-(4-Methanesulfonylbenzyl)phenol

In a nitrogen stream, a 20% palladium hydroxide catalyst (299 mg) and 36% HCl (150 μL, 1.78 mmol) were added to a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-methanesulfonylphenyl)methanol (3.00 g, 8.14 mmol) in a mixture of methanol (30 mL) and ethyl acetate (30 mL), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for six hours. To the reaction mixture was added sodium hydrogencarbonate and the mixture was stirred for 30 minutes to be neutralized, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:2)] to obtain the title compound (1.81 g, 85%).

[0275] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.00 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 6.89 (1H, dt, J=7.5, 1.2Hz), 7.08-7.17 (2H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz)

(4) Synthesis of [2-(4-Methanesulfonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-gluco-pyranose (500mg, 0.928 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methylsulfanylbenzyl)phenol (365 mg, 1.39 mmol) in a mixture

of toluene (2 mL) and THF (1 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 242 mg, 1.41 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 25 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4 to 1:2)]. The obtained crude product was dissolved in a mixture of methanol (3 mL) and THF (2 mL), and a 20% palladium hydroxide catalyst (27.2 mg) and one drop of 2N hydrochloric acid were added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours. To the reaction mixture was added a sodium hydrogencarbonate aqueous solution to neutralize the mixture, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (8:1)] to obtain the title compound (120 mg, 31%).

[0276] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.91 (1H, ddd, J=13.0, 13.0, 13.0Hz), 1.53 (1H, m), 2.03 (1H, ddd, J=13.0, 4.0, 4.0Hz), 3.07 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 3.28 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.50 (1H, dd, J=10.7, 6.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 4.02 (1H, d, J=14.5Hz), 4.16 (1H, d, J=14.5Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=6.2Hz), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.17 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (ESI$^+$): 423 $[M+H]^+$, 440 $[M+NH_4]^+$, 445 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 9.0 minutes

Example 23

[2-(4-Fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-(4-Fluorobenzyl)phenol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 4.9 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.04 g, 7.75 mmol) in THF (60 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes. To this solution, a solution of 4-fluorobenzaldehyde (801 mg, 6.45 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure to obtain a crude product (2.35 g) of the title compound. To a solution of the obtained crude product in methanol (15 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (186 mg) was added and furthermore 2N-HCl (400 μL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for three hours, and then the catalyst was filtered. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (996 mg, 77%).

[0277] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 4.72 (1H, s), 7.77

(1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 6.88 (1H, td, J=7.5, 1.1Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.7, 8.7Hz), 7.06-7.20 (4H, m)

(2) Synthesis of [2-(4-Fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.928 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.40 mmol) were added to a solution of 2-(4-fluorobenzyl)phenol (284 mg, 1.40 mmol) in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 241 mg, 1.40 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 21 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:8 to 1:3)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol (4 mL)-THF (2 mL) mixed solvent and a 20% palladium hydroxide catalyst (18.4 mg) and a drop of 2N hydrochloric acid were added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 1.5 hours. To the reaction mixture was added a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution to neutralize the mixture, and the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1 to 8:1)] to obtain the title compound (153 mg, 46%).

[0278] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.99 (1H, ddd, J=12.9, 12.9,

12.9Hz), 1.55 (1H, m), 2.08 (1H, ddd, J=13.2, 3.9, 3.9Hz), 3.22 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.30 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.48 (1H, dd, J=8.7, 8.7Hz), 3.51 (1H, dd, J=10.8, 6.0Hz), 3.70 (1H, dd, J=10.8, 4.2Hz), 3.90 (1H, d, J=14.7Hz), 4.02 (1H, d, J=14.7Hz), 4.20 (1H, ddd, J=11.4, 9.0, 4.8Hz), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.06-7.23 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 363 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.9 minutes

Example 24

[2-(3,4-Dimethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 2-(3,4-Dimethoxybenzyl)phenol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 4.4 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (1.74 g, 6.61 mmol) in THF (30 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for one hour. To this solution, a solution of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (1.00 g, 6.02 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure to obtain a crude product (2.38 g). The obtained crude product was dissolved in methanol (20 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (196 mg) was added and furthermore 2N-HCl (30 μL) was added thereto.

The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 23 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (653 mg, 44%).

[0279] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.74-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.89 (1H, td, J=7.5, 1.1Hz), 7.08-7.17 (2H, m)

(2) Synthesis of [2-(3,4-Dimethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (504 mg, 0.936 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.40 mmol) were added to a solution of 2-(3,4-dimethoxybenzyl)phenol (342 mg, 1.40 mmol) in a mixture of toluene (2.5 mL) and THF (1.0 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 242 mg, 1.41 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 22 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:3)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol (2 mL)-THF (2 mL) mixed solvent and a 20% palladium hydroxide catalyst (21.9 mg) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for five hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure

and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1)] to obtain the title compound (108 mg, 38%).

[0280] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.01 (1H, ddd, J=13.1, 13.1, 11.6Hz), 1.55 (1H, m), 2.08 (1H, ddd, J=13.3, 3.8, 3.8Hz), 3.21 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.29 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 3.48 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.49 (1H, dd, J=10.7, 6.3Hz), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (1H, d, J=14.8Hz), 3.96 (1H, d, J=14.8Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11.5, 9.0, 4.6Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.81 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 6.84 (1H, td, J=7.5, 1.2Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.14 (1H, td, J=7.2, 1.7Hz)

MS (ESI$^+$): 405 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 9.7 minutes

Example 25

[2-(4-Ethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-Ethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (400 mg, 0.74 mmol) and tributyl-phosphine (0.28 mL, 1.11 mmol) were added to a toluene (2.5 mL) solution of 2-(4-ethylbenzyl)phenol (236 mg, 1.11 mmol) as described in International Publication Nos. WO04/052902, WO01/074834 and the like under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 191 mg, 1.11 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 25 hours while gradually raising its

temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:2) mixed solution (4 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (20 mg) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 1.5 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by TLC [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (40 mg, 14%).

[0281] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.86-1.00 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.16-3.30 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.6, 4.1Hz), 3.84-4.02 (2H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 6.83 (1H, t, J=7.4Hz), 6.99-7.16 (7H, m)

MS (ESI^+): 395 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 12.3 minutes

Example 26

[2-(4-Hydroxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-Hydroxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

Under a nitrogen atmosphere, a solution of boron tribromide in dichloromethane (1.0 M, 0.80 mL, 0.80 mmol) was added to a solution of [2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside (100 mg, 0.27 mmol) as obtained in Example 1 in dichloromethane (1.3 mL) at -78°C. The cooling bath was

removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by HPLC (developing solution=methanol:20 mM ammonium acetate aqueous solution) to obtain the title compound (45 mg, 47%).

[0282] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.92-1.06 (1H, m), 1.47-1.67 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.79-3.95 (2H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99-7.16 (5H, m)

MS (ESI$^+$): 361 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 8.9 minutes

Example 27

[2-(4-Cyanobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-Cyanobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-cyanobenzyl)phenol (291 mg, 1.39 mmol) in a mixture of toluene (2 mL) and THF (1 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 14 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing

solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] and preparative TLC [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:3)] to obtain a crude product (130 mg). The obtained crude product (55 mg) was dissolved in methylene chloride (0.50 mL), and dimethylsulfide (0.19 mL, 4.4 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.095 mL, 0.75 mmol) were added thereto under cooling with ice. The reaction mixture was stirred at room temperature for five hours, and then water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by TLC [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (17.5 mg, 12%).

[0283] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.83-0.96 (1H, m), 1.44-1.60 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 3.14-3.32 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.93-4.13 (2H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=7.3Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9Hz), 7.11-7.18 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI$^+$): 392 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.2 minutes

Example 28

[2-(3-Trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-(3-Trifluoromethoxybenzyl)phenol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 4.3 mL) was added dropwise to a solution of 1-

benzyloxy-2-bromobenzene (2.5 g, 9.5 mmol) in THF (95 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of 3-trifluoromethoxybenzaldehyde (1.5 g, 7.9 mmol) in THF (32 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hours and furthermore at 0°C for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)]. The obtained crude product was dissolved in methanol (20 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (200 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.187 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 13 hours. Potassium carbonate (850 mg) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.40 g, 99%).

[0284] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.99 (2H, s), 4.71 (1H, br s), 6.76 (1H, d, J=7.9Hz), 6.92-6.86 (1H, m), 7.02-7.15 (5H, m), 7.29 (1H, d, J=7.3Hz)

(2) Synthesis of [2-(3-Trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-

5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(3-trifluoromethoxybenzyl)phenol (373 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:2) mixed solvent (10 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (100 mg) was added thereto, and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 13 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by TLC [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (104 mg, 26%).

[0285] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.86-1.00 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 3.15-3.31 (2H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.88-4.11 (2H, m), 4.13-4.95 (1H, m), 6.82-6.87 (1H, m), 7.00-7.30 (7H, m)

MS (ESI^+): 429 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 12.4 minutes

Example 29

[2-(4-Aminomethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyran side acetic acid salt

(1) Synthesis of [2-(4-Aminomethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside acetic acid salt

The crude product (63 mg) of [2-(4-cyanobenzyl)-phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside as obtained in Example 27 was dissolved in a methanol-THF (1:2) mixed solvent (1 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst was added thereto and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 23 hours. The catalyst was filtered, and the solvent was distilled under reduced pressure to obtain a crude product of [2-(4-aminomethylbenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside. This crude product was dissolved in methylene chloride (0.55 mL) and dimethyl sulfide (0.22 mL, 5.1 mmol) and a boron tri-fluoride-diethyl ether complex (0.11 mL, 0.86 mmol) were added thereto under cooling with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 22 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by HPLC (developing solution= methanol:20 mM ammonium acetate aqueous solution) to obtain the title compound (19 mg).

[0286] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85-0.99 (1H, m), 1.42-1.58 (1H, m), 1.88 (3H, s), 1.93-2.01 (1H, m), 3.14-3.67 (5H, m), 3.87-4.07 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.11-4.20 (1H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=4.1H), 7.01-7.16 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz)

MS (ESI$^+$): 374 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 7.3 minutes

Example 30

[5-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [5-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenol (340 mg, 1.39 mmol) as described in International Publication Nos. WO04/058682, WO02/064606, WO02/044192 or the like in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 17 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:3)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:2) mixed solvent (5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (50 mg) was added thereto, and the reaction mixture was stirred under a hydr gen atmosphere for three hours, and then the catalyst was filtered ff. The solvent was distilled under reduced pressure and the btained residue was purified by TLC [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1)] to obtain the title compound (119 mg, 32%).

[0287] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.84-0.98 (1H, m), 1.44-1.60 (1H,

m), 1.98-2.06 (1H, m), 3.13-3.47 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.71-3.88 (2H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 6.58 (1H, d, J=2.1Hz), 6.75 (2H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI$^+$): 405 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.7 minutes

Example 31

[2-(4-Methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 4-[(2-Benzyloxyphenyl)hydroxymethyl]-benzoic Acid Methyl Ester

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.71 M, 12.1 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (7.84 g, 29.8 mmol) in THF (300 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of 4-methyl ester-benzaldehyde (4.78 g, 29.1 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (4.15 g, 41%).

[0288] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.06 (1H, d, J=6.2Hz), 3.91 (3H, s), 5.02 (2H, dd, J=5.8, 11.4Hz), 6.07 (1H, d, J=6.2Hz), 6.94-

7.00 (2H, m), 7.18-7.42 (9H, m), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz)

(2) Synthesis of 4-(2-Benzyloxybenzyl)benzoic Acid Methyl Ester

In a nitrogen stream, triethylsilane (2.27 mL, 13.5 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (1.52 mL, 11.88 mmol) were added to a solution of 4-[(2-benzyloxyphenyl)-hydroxymethyl]benzoic acid methyl ester (4.15 g, 11.9 mmol) in acetonitrile (22.7 mL) at -40°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 1.5 hours and further at 0°C for 30 minutes. Water was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (2.39 g, 62%).

[0289] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.02 (2H, d, J=5.8Hz), 6.92 (2H, d, J=7.9Hz), 7.12-7.36 (9H, m), 7.91 (2H, d, J=8.0Hz)

MS (ESI^+): 333 $[M+H]^+$

(3) Synthesis of 4-(2-Hydroxybenzyl)benzoic Acid Methyl Ester

To a solution of 4-(2-benzyloxybenzyl)benzoic acid methyl ester (2.39 g, 7.19 mmol) in methanol (70 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (239 mg) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for five hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled

under reduced pressure to obtain the title compound (1.16 g, 96%).

[0290] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 6.89 (1H, t, J=7.3Hz), 7.13 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz)
MS (ESI$^+$): 243 $[M+H]^+$

(4) Synthesis of [2-(4-Methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (1.10 g, 2.04 mmol) and tributyl-phosphine (0.77 mL, 3.06 mmol) were added to a solution of 4-(2-hydroxybenzyl)benzoic acid methyl ester (741.4 mg, 3.06 mmol) in toluene (6.9 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 526.5 mg, 3.06 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (429.0 mg, 28%).

[0291] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.40 (1H, dd, J=12.0, 12.0Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.32-3.92 (8H, m), 6.91 (1H, t, J=8.0Hz), 7.04-7.32 (25H, m), 7.87 (2H, d, J=8.0Hz)

(5) Synthesis of [2-(4-Methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

[2-(4-Methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-

benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranose (38.1 mg, 0.05 mmol) was dissolved in a methanol-THF (2:1) mixed solvent (1.5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (5 mg) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (12.9 mg, 65%).

[0292] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.89-1.00 (1H, m), 1.47-1.62 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.51-3.87 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.00-4.17 (2H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=7.4Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz)
MS (ESI$^+$): 403 $[M+Na]^+$

Example 32

[2-(4-Carbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-Carboxybenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

Under a nitrogen atmosphere, a 5N-sodium hydroxide aqueous solution (0.15 mL) was added to a solution of [2-(4-methoxycarbonyl-benzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranose (100.0 mg, 0.13 mmol) in ethanol-THF (4:1) mixed solvent (1.5 mL) at room temperature and the mixture solution was stirred for 22 hours. Thereafter, to the reaction mixture was added a 5N-hydrochloric acid aqueous solution under cooling with ice to neutralize the mixture. The resulting mixture was extracted with methylene chloride

and dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure to obtain the title compound (91.3 mg, 94%).

[0293] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (1H, ddd, J=12.4, 12.4, 12.4Hz), 1.55-1.67 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 3.41-3.61 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.35-3.92 (8H, m), 6.92 (1H, t, J=7.3Hz), 7.05-7.32 (25H, m), 7.92 (2H, d, J=7.7Hz)

MS (ESI^+): 749 $[M+H]^+$

(2) Synthesis of [2-(4-Carbamoylbenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

Under a nitrogen atmosphere, 1-hydroxybenzotrizole monohydrate (9.0 mg, 0.07 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (12.0 mg, 0.07 mmol) were added to a solution of [2-(4-hydroxycarbonylbenzyl)-phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside (45.0 mg, 0.06 mmol) in N,N-dimethylformamide (1.2 mL) at room temperature and the reaction mixture was stirred for one hour, and then ammonia water (0.5 mL) was added thereto under cooling with ice and the mixtuere was stirred for 27 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by TLC (developing solution= methanol:methylene chloride=1:10) to obtain the title compound (39.1 mg, 89%).

[0294] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31-1.49 (1H, m), 1.62-1.76 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 3.39-3.66 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.33-4.96 (8H, m), 6.88-6.97 (1H, m), 7.04-7.39 (25H, m), 7.54-7.61 (2H, m)

MS (ESI^+): 748 $[M+H]^+$

(3) Synthesis of [2-(4-Carbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

To a solution (3 mL) of [2-(4-carbamolybenzyl)-phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside (39.1 mg, 0.05 mmol) in methanol-THF (2:1) solvent (3 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (5 mg) was added. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:5)] to obtain the title compound (19.2 g, 99%).

[0295] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.92 (1H, dd, J=11.7, 11.7Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 3.16-3.33 (4H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.93-4.26 (3H, m), 6.87 (1H, t, J=7.3Hz), 7.02-7.21 (3H, m), 7.31 (2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI$^+$): 388 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 8.0 minutes

Example 33

[2-(4-N,N-Dimethylcarbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of [2-(4-N,N-Dimethylcarbamoylbenzyl)-phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

Under a nitrogen atmosphere, 1-hydroxybenzotrizole monohydrate (9.0 mg, 0.07 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (12.0 mg, 0.07 mmol) were added to a solution of [2-(4-carboxybenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside (45.0 mg, 0.06 mmol) as obtained in Example 32 in N,N-dimethylformamide

(1.2 mL) at room temperature and the reaction mixture was stirred for one hour. A N,N-dimethylamine aqueous solution (0.5 mL) was added thereto under cooling with ice and the mixture was stirred for 27 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC (developing solution= methanol:methylene chloride=1:10) to obtain the title compound (44.1 mg, 96%).

[0296] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42-1.52 (1H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.44-3.68 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.35-4.53 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.83-4.94 (3H, m), 6.91 (1H, t, J=7.3Hz), 7.04-7.36 (27H, m)
MS (ESI$^+$): 776 $[M+H]^+$

(2) Synthesis of [2-(4-N,N-Dimethylcarbamoylbenzyl)-phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

To a methanol-THF (2:1) solution (3 mL) of [2-(4-N,N-dimethylcarbamolybenzyl)phenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside (44.1 mg, 0.06 mmol), a 20% palladium hydroxide catalyst (5 mg) was added. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by TLC [developing solution=methanol: methylene chloride (1:5)] to obtain the title compound (20.1 mg, 87%).

[0297] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.86-1.00 (1H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.13-3.49 (5H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.88-4.21 (3H, m), 6.91 (1H, t, J=7.2Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.26 (4H, s)
MS (ESI$^+$): 416 $[M+H]^+$

HPLC Retenti n Time: 8.9 minutes

Example 34

[2-(4-Ethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-(4-Ethyoxybenzyl)phenol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.71 M, 3.8 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.5 g, 9.5 mmol) in THF (90 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of 4-ethoxybenzaldehyde (1.29 mL, 1.86 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)]. To a methanol solution (26.8 mL) of the obtained crude product, a 20% palladium hydroxide catalyst (147 mg) was added and furthermore 36% HCl (0.4 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (828.1 mg, 38%).

[0298] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H,

s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 6.77-6.90 (4H, m), 7.09-7.14 (4H, m)

(2) Synthesis of [2-(4-Ethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-ethoxybenzyl)phenol (319.6 mg, 1.4 mmol) in toluene (3.2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in methanol (5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (56 mg) was added thereto, and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (133.5 mg, 36%).

[0299] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.89-1.03 (1H, m), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 3.18-3.33 (3H, m), 3.35 (2H, s), 3.44-3.52 (2H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.81-4.02 (4H, m), 4.13-4.23 (1H, m), 6.74-6.87 (4H, m), 6.99-

7.17 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 411 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.4 minutes

Example 35

[2-(4-Difluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 2-(4-Difluoromethoxybenzyl)phenol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.71 M, 3.8 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.5 g, 9.5 mmol) in THF (90 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-difluoromethoxybenzaldehyde (1.23 mL, 1.86 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two hours, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain a crude product. To a solution of the obtained crude product in methanol (26.8 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (147 mg) was added and furthermore concentrated hydrochloric acid (0.4 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained

residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.03 g, 42%).

[0300] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, s), 6.46 (1H, t, J=74.4Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 6.87-6.91 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz)

(2) Synthesis of [2-(4-Difluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-difluoromethoxybenzyl)phenol (350.0 mg, 1.4 mmol) in toluene (3.2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in methanol (5 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (69 mg) was added thereto, and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the

title compound (153.1 mg, 40%).

[0301] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.87-1.01 (1H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.17-3.34 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.96 (2H, dd, J=22.9, 14.7Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.72 (1H, t, J=74.5Hz), 6.83-7.25 (8H, m)

MS (ESI$^+$): 433 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.6 minutes

Example 36

[2-(4-tert-Butylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(4-tert-butylphenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 5.65 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (3.3 g, 12.5 mmol) in THF (126 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 4-tert-butylbenzaldehyde (1.68 g, 10.4 mmol) in THF (42 mL) was added at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.17 g, 60%).

[0302] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (9H, s), 2.86 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.03-7.00 (2H, m), 7.13-7.39 (11H,

m)

(2) Synthesis of 2-(4-tert-Butylbenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-(4-tert-butylphenyl)methanol (2.17 g, 6.26 mmol) in methanol (27 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (217 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.52 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (1.3 g, 86%).

[0303] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (9H, s), 3.96 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.75-6.91 (2H, m), 7.09-7.32 (6H, m)

(3) Synthesis of [2-(4-tert-Butylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-tert-butylbenzyl)phenol (334 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazo-dicarboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:1) mixed solvent (12 mL) and a 20% palladium

hydroxide catalyst (60 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (57 mg, 15%).

[0304] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.89-1.01 (1H, m), 1.29 (9H, s), 1.53-1.59 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 3.19-3.34 (2H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.8, 4.5Hz), 3.95 (2H, m), 4.19 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.01-7.17 (5H, m), 7.26-7.28 (2H, m)

MS (ESI^+): 401 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 13.7 minutes

Example 37

[2-(4-Methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-p-tolylmethanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 5.65 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (3.3 g, 12.54 mmol) in THF (126 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this mixture, a solution of 4-methylbenzaldehyde (1.28 g, 10.6 mmol) in THF (42 mL) was added at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained

residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.3 g, 71%).

[0305] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.33 (3H, s), 2.87 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.09-6.99 (2H, m), 7.09-7.34 (11H, m)

(2) Synthesis of 2-(4-Methylbenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxyphenyl)-p-tolylmethanol (1.5 g, 4.43 mmol) in methanol (27 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (150 mg) was added and furthermore 2N-HCl (0.37 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (617 mg, 70%).

[0306] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.75-6, 90 (2H, m), 7.09-7.25 (6H, m)

(3) Synthesis of [2-(4-Methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributyl-phosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added to a solution of 2-(4-methylbenzyl)phenol (275 mg, 1.39 mmol) in toluene (2 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodi-carboxamide (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure,

and the obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:1) mixed solvent (8 mL) and a 20% palladium hydroxide catalyst (44 mg) was added thereto, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (20 mg, 6%).

[0307] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.84-0.97 (1H, m), 1.44-2.03 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.13-3.30 (2H, m), 3.39-3.46 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=10.8, 4.5Hz), 3.95 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 6.92-7.03 (5H, m), 7.06-7.11 (2H, m)

MS (ESI^+): 381 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.4 minutes

Example 38

[2-(4-Methoxybenzyl)-5-trifluoromethylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 3-Benzyloxy-2-(4-methoxybenzyl)-5-trifluoromethylthiophene

To a solution of (3-benzyloxy-5-trifluoromethylthiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)methanone (220.2 mg, 0.56 mmol) as synthesized by the method described in International Publication No. WO04/007517 and triethylsilane (1.34 mL, 8.41 mmol) in dichloromethane (1.1 mL), trifluoroacetic acid (3 mL)

was added at 0°C in a nitrogen stream over five minutes. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 6.75 hours, and then triethylsilane (0.9 mL, 5.61 mmol) was added thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 16.75 hours, and then concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (108.8 mg, 51%).

[0308] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.79 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m)

(2) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-5-trifluoromethyl-thiophen-3-ol

To a solution of (3-benzyloxy-2-(4-methoxybenzyl)-5-trifluoromethylthiophene (170.5 mg, 0.45 mmol) in dichloromethane (4.5 mL), a solution of boron tribromide-dimethylsulfide complex in dichloromethane (0.47 mL, 0.47 mmol) was added at -78°C in a nitrogen stream. The reaction mixture was stirred at the same temperature for five minutes and then at 0°C for 11 hours. To the reaction mixture, water was added and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl

acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (117.0 mg, 90%).

[0309] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.47 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz)

(3) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-5-trifluoromethyl-thiophen-3-yl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (146 mg, 0.27 mmol) and tributyl-phosphine (0.10 mL, 0.41 mmol) were added to a solution of 2-(4-methylbenzyl)-5-trifluoromethylthiophen-3-ol (117 mg, 0.41 mmol) in toluene (0.85 mL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 70 mg, 0.41 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18.5 hours. The reaction mixture was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:10 to 1:8)]. The obtained product was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:8)] to obtain the title compound (47.2 mg).

[0310] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56-1.80 (2H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.96-4.16 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.53 (1H, d, J=11.0Hz), 4.70-5.00 (5H, m), 6.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06-7.38 (23H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-5-trifluoromethyl-thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, [2-(4-methoxybenzyl)-5-tri-

fluoromethylthiophen-3-yl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-β-D-glucopyranoside (45.2 mg, 0.056 mmol) was dissolved in methylene chloride (0.5 mL), and dimethylsulfide (0.145 mL, 3.35 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.07 mL, 0.56 mmol) were added thereto under cooling with ice. The reaction mixture was stirred at the same temperature for five minutes and then at room temperature for 19 hours, and then a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and water were added thereto under cooling with ice and extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by TLC [developing solution=n-hexane:acetone (1:1)] to obtain the title compound (12.2 mg, 49%).

[0311] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.15-1.35 (1H, m), 1.40-1.65 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.90-4.06 (1H, m), 4.01 (2H, m), 6.84 (2H, d, J=8.3Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3Hz), 7.40 (1H, s)
MS (ESI$^+$): 448 $[M]^+$
HPLC Retention Time: 12.4 minutes

Example 39

[3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-Benzyloxy-6-methoxybenzoic Acid Benzyl Ester

While stirring a mixture of 6-methoxysalicylic acid (5.07 g, 30.15 mmol) and sodium hydride (60% w/w, 3.02 g,

75.38 mmol) under c oling with ice, DMF (30 mL) was added thereto. The mixture solution was stirred at the same temperature for 10 minutes, and then benzyl bromide (8.95 mL, 75.38 mmol) was added thereto over 5 minutes and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes and at room temperature for 2.5 hours. To the reaction mixture was added a saturated ammonium chloride aqueous solution and water under cooling with ice, and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with water and a saturated ammonium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10 to 1:5)] to obtain the title compound (6.24 g, 59%).

[0312] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.81 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.9Hz), 6.58 (1H, d, J=5.9Hz), 7.15-7.45 (11H, m)

(2) (2-Benzyloxy-6-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, to a suspension of lithium aluminum hydride (0.88 g, 23.14 mmol) in ether (35 mL), a solution of 2-benzyloxy-6-methoxybenzoic acid benzyl ester (6.2 g, 17.80 mmol) in ether (20 mL) was added at room temperature over 15 minutes. The reaction mixture was stirred for two hours under heating to reflux. Ethyl acetate (2 mL) was added dropwise to the reaction mixture under cooling with ice and then a saturated Rochelle salt aqueous solution (20 mL) was added dropwise thereto and the mixture was stirred at

room temperature for 20 hours. The reaction mixture was subjected to Celite filtration and to the filtrate was added a saturated Rochelle salt aqueous solution (15 mL) and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ether: n-hexane (1:1)] to obtain the title compound (4.75 g, 100%).

[0313] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.48 (1H, t, J=6.8Hz), 3.85 (3H, s), 4.84 (2H, d, J=6.8Hz), 5.10 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=8.4Hz), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 8.2Hz), 7.28-7.47 (5H, m)

(3) Synthesis of (2-Benzyloxy-6-methoxyphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, a solution of (2-benzyloxy-6-methoxyphenyl)- methanol (3.52 g, 14.41 mmol) and N-methylmorpholine N-oxide (NMO, 2.53 g, 21.61 mmol) in dichloromethane (14.5 mL) was cooled in a water bath, and tetra-n-propylammonium perruthenate (TPAP, 152 mg, 0.43 mmol) was added thereto. The reaction mixture was stirred for 20 minutes at the same temperature and at room temperature for 1.75 hours, and then subjected to Celite filtration and the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:3 to 1:2.5)]. The obtained compound was dissolved in THF and cooled in a

water bath, and a solution of 4- methoxyphenylmagnesium bromide in THF (0.5 M, 30.3 mL) was added dropwise thereto in a nitrogen stream. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.25 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto at room temperature and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated ammonium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduce pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:4 to 1:3.5)] to obtain the title compound (3.66 g, 72%).

[0314] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 (1H, d, J=11.7Hz), 4.99 (1H, d, J=11.5Hz), 5.06 (1H, d, J=11.5Hz), 6.33 (1H, d, J=11.7Hz), 6.61 (1H, d, J=7.6Hz), 6.64 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.40 (8H, m)

(4) 3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenol

To a solution of (2-benzyloxy-6-methoxyphenyl)-(4-methoxyphenyl)-methanol (2.13 g, 6.08 mmol) in methanol (50 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (0.32 g) was added and furthermore 2N-HCl (1.8 mL) was added thereto. The reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (1.31 g, 89%).

[0315] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.98

(2H, s), 4.67 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8.1Hz), 6.52 (1H, d, J=8.2Hz), 6.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.1, 8.2Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6Hz)

(5) Synthesis of [3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, to a solution of 3-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenol (343 mg, 1.40 mmol) in toluene-THF mixed solvent (toluene 2.5 mL, THF 0.3 mL), 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (504 mg, 0.94 mmol) and tributylphosphine (0.35 mL, 1.40 mmol) were added under cooling with ice, and tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 1.25 hours under cooling with ice and then at room temperature for 22 hours. The reaction mixture was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10 to 1:5)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:4) mixed solution (10 mL), and a 20% palladium hydroxide catalyst (94 mg) was added thereto and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 5 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (15:1 to 10:1)] to obtain the title compound (121 mg, 32%).

[0316] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.40-1.65 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (2H, s),

4.05-4.25 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=8.2Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m)

MS (ESI$^+$): 405 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.6 minutes

Example 40

[2-(4-Methoxybenzyl)-3-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxy-6-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, to a suspension of lithium aluminum hydride (0.82 g, 21.50 mmol) in ether (30 mL), a solution of 2-benzyloxy-6-methyl-benzoic acid ethyl ester (4.47 g, 16.54 mmol) in ether (15 mL) was added at room temperature over 10 minutes. The reaction mixture was stirred under heating to reflux for one hour. Ethyl acetate (2 mL) was added dropwise to the reaction mixture under cooling with ice, and then a saturated Rochelle salt aqueous solution (20 mL) was added thereto dropwise and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was subjected to Celite filtration. To the filtrate was added a saturated Rochelle salt aqueous solution (10 mL) and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (3.84 g, 100%).

[0317] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.20 (1H, d, J=6.6Hz), 2.40 (3H,

s), 4.79 (2H, d, J=6.6Hz), 5.11 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, t, J=7.9Hz), 7.25-7.50 (5H, m)

(2) Synthesis of 2-Benzyloxy-6-methylbenzaldehyde

In a nitrogen stream, a solution of (2-benzyloxy-6-methoxyphenyl)-methanol (3.46 g, 15.16 mmol) and N-methylmorpholine N-oxide (NMO, 2.66 g, 22.73 mmol) in dichloromethane (10 mL) was cooled in a water bath and tetra-n-propyl-ammonium perruthenate (TPAP, 152 mg, 0.43 mmol) was added thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.75 hours, and then subjected to Celite filtration and the solvent was distilled under reduce pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (3.08 g, 90%).

[0318] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.50 (6H, m), 10.73 (1H, s)

(3) Synthesis of (2-Benzyloxy-6-methylphenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, a solution of 2-benzyloxy-6-methoxybenzaldehyde (3.08 g, 13.6 mmol) in THF (10 mL) was cooled in a water bath, and a solution of 4-methoxyphenyl-magnesium bromide THF (0.5 M, 30.3 mL) was added dropwise thereto. The mixture solution was stirred at room temperature for 1.75 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated ammonium chloride aqueous solution and

dried (anhydrous sodium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:6 to 1:5)] to obtain the title compound (4.75 g, 100%).

[0319] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.09 (1H, d, J=11.2Hz), 4.88 (1H, d, J=11.5Hz), 5.00 (1H, d, J=11.5Hz), 6.03 (1H, d, J=11.2Hz), 6.75-6.90 (4H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.10-7.35 (6H, m)

(4) Synthesis of 2-(4-Methoxybenzyl)-3-methylphenol

To a solution of (2-benzyloxy-6-methylphenyl)-(4-methoxyphenyl)-methanol (2.39 g, 7.15 mmol) in methanol (50 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (0.36 g) was added and furthermore 36% HCl (0.36 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 11 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.40 g, 86%).

[0320] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.61 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=8.1Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 6.95-7.15 (3H, m)

(5) Synthesis of [2-(4-Methoxybenzyl)-3-methylphenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, to a solution of 2-(4-methoxybenzyl)-3-methylphenol (318 mg, 1.39 mmol) toluene-THF mixed solvent (toluene 1 mL, THF 0.1 mL), 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-

carba-α-D-gluc pyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributylphosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added under cooling with ice, and tetramethylazodicarboxamide (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 10 minute under cooling with ice and then at room temperature for 23 hours. The reaction mixture was treated by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:7 to 1:6)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:3) mixed solvent (4 mL), and a 20% palladium hydroxide catalyst (66 mg) was added thereto and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 6.5 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained reside was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1)] to obtain the title compound (55 mg, 15%).

[0321] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=15.0Hz), 4.06 (1H, d, J=15.0Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 6.70-6.80 (3H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95-7.10 (3H, m)

MS (ESI^+): 411 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.2 minutes

Example 41

[2-(3-Fluoro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-α-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-(3-fluoro-4-

methoxyphenyl)methanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.54 M, 6.79 mL) was added dropwise to a solution of 1-benzyloxy-2-bromobenzene (2.5 g, 9.50 mmol) in THF (30 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To this solution, a solution of 3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde (1.32 g, 8.56 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (2.79 g, 96%).

[0322] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.92 (1H, d, J=5.8Hz), 3.87 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=6.0Hz), 6.85-7.10 (5H, m), 7.21-7.35 (7H, m)

(2) Synthesis of 2-(3-Fluoro-4-methoxybenzyl)phenol

To a (2-benzyloxyphenyl)-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-methanol (1.50 g, 4.43 mmol) methanol solution (29 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (150 mg) was added, and furthermore 2N-HCl (2 mL) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by

silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (0.95 g, 92%).

[0323] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.85 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.69 (1H, br s), 6.77 (1H, dd, J=1.1, 8.0Hz), 6.84-6.97 (4H, m), 7.09-7.16 (2H, m)

(3) Synthesis of [2-(3-Fluoro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, to a solution of 2-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)phenol (323 mg, 1.39 mmol) in toluene (3 mL), 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (500 mg, 0.93 mmol) and tributylphosphine (0.35 mL, 1.39 mmol) were added under cooling with ice, and tetramethylazodi-carboxamide (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 40.5 hours while gradually raising its temperature to room temperature. The reaction mixture was treated by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:6)]. The obtained crude product was dissolved in a methanol-THF (1:2) mixed solvent (6 mL), and a 20% palladium hydroxide catalyst (65 mg) was added thereto and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for two hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained reside was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title compound (78 mg, 21%).

[0324] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.40-1.65 (1H,

m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.60-4.00 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.25 (1H, m), 6.70-7.20 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 392 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 10.7 minutes

Example 42

[4-(4-Cyclopropylbenzyl)pyridin-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

(1) Synthesis of 3-(2-Trimethylsilylethoxymethoxy)-pyridine

Sodium hydride (3.85 g, 96.3 mmol) was washed with hexane and dimethoxyethane (90 mL) was added thereto. 3-Hydroxypyridine (4.97 g, 52.3 mmol) was added to the obtained mixture under cooling with ice over 10 minutes and the reaction mixture was stirred for 10 minutes, and then 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (10.0 mL, 56.5 mmol) was added thereto under cooling with ice over 25 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 14.5 hours. Under cooling with ice, to the reaction mixture was added water and the mixture was extracted with ether and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel flash column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (3:1)] to obtain the title product (10.8 g, 92%).

[0325] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.18-7.23 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J=4.7, 1.4Hz), 8.40 (1H, dd, J=3.0, 0.6Hz)

(2) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)pyridin-4-yl]methanol

In a nitrogen stream, a t-butyllithium n-pentane solution (1.47 M, 6.20 mmol) was added dropwise to a solution of 3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)pyridine (1.77 g, 7.85 mmol) in anhydrous THF (31 mL) at -78°C over 25 minutes. The mixture was stirred at -70°C for one hour, and then a solution of 4-cyclopropylbenzaldehyde (1.49 g, 10.19 mmol) in ether (10 mL) was added thereto over 25 minutes, and the reaction mixture was stirred at -70°C for two hours and at room temperature for two hours. To the reaction mixture was added a saturated ammonium chloride aqueous solution, and the mixture was extracted with ether, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel flash column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (2:1)] to obtain the title product (2.17 g, 74%).

[0326] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.04 (9H, s), 0.61-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (4H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 5.13 (2H, dd, J=22.8, 6.9Hz), 6.00 (1H, s), 6.97-6.99 (2H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=4.9Hz), 8.18 (1H, d, J=4.9Hz), 8.27 (1H, s)

(3) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)pyridin-4-yl]methanone

In a nitrogen stream, Dess-Martin Periodinane (2.71 g, 6.39 mmol) was added to a solution of (4-cyclopropyl-phenyl)-[3-(2-trimethysilylethoxy-methoxy)pyridin-4-yl]methanol (2.17

g, 5.84 mmol) in methylene chloride (31 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Furthermore, the Dess-Martin Periodinane (0.27 g, 0.64 mmol) was added to the reaction mixture and the obtained mixture was stirred for 1.5 hours. Insolubles were filtered and the filtrate was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and a saturated sodium chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by amino silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:1)] to obtain the title product (1.96 g, 91%).

[0327] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.04 (9H, s), 0.76-0.90 (4H, m), 1.05-1.12 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.40 (1H, d, J=4.67Hz), 8.65 (1H, s)

(4) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-(3-hydroxy-pyridin-4-yl)methanone

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (3.03 g, 15.9 mmol) was added to a solution of (4-cyclopropylphenyl)-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)pyridin-4-yl]methanone (1.96 g, 5.30 mmol) in THF (49 mL) and the mixture solution was stirred at 65°C for one hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added threreto and the mixture was extracted with ether, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was

purified by silica gel flash column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (2:3)] to obtain the title product (1.10 g, 87%).

[0328] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.80-0.86 (2H, m), 1.09-1.16 (2H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 7.63-7.68 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=5.2Hz), 8.59 (1H, d, J=0.6Hz), 11.15 (1H, s)

(5) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-[3-((1R,2S,3S,4R, 5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)pyridin-4-yl]methanone

In a nitrogen stream, diisopropylazodicarboxylate (0.14 mL, 0.72 mmol) was slowly added dropwise to a mixture of (4-cyclopropylphenyl)-(3-hydroxypyridin-4-yl)methanone (0.18 g, 0.74 mmol), (1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexanol (0.20 g, 0.37 mmol), triphenylphosphine (0.19 g, 0.74 mmol) and toluene (1.3 mL) under cooling with ice. The reaction mixture was stirred at room temperature for three hours, and then the solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel flash column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (2:3)] to obtain the title product (0.20 g, 71%).

[0329] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67-0.73 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.39-1.47 (1H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 3.37-3.58 (5H, m), 4.36-4.51 (6H, m), 4.76-4.86 (3H, m), 6.98-7.07 (4H, m), 7.13-7.35 (19H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=4.9Hz), 8.54 (1H, s)

(6) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-[3-((1R,2S,3S,4R,

5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)pyridin-4-yl]methanol

Sodium borohydride (40 mg, 1.06 mmol) was added to a solution of (4-cyclo-propylphenyl)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)pyridin-4-yl]methanone (0.20 g, 0.26 mmol) in THF (1.37 mL) and water (0.67 mL) under cooling with ice and the reaction mixture was stirred at room temperature for 14.5 hours. To the reaction mixture, THF was added, and concentrated sulfuric acid (0.2 mL) was added thereto under cooling with ice and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. To the obtained reaction mixture was added a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (3:2)] to obtain the title product (0.20 g, 100%) as a diastereomeric mixture.

[0330] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.53 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.80-0.92 (2H, m), 1.09-1.27 (2H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 3.32-3.64 (5H, m), 4.34-4.53 (4H, m), 4.70-4.88 (5H, m), 5.84 (0.5H, s), 5.96 (0.5H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.05-7.35 (21H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.20-8.24 (2H, m)

MS (ESI$^+$): 762 $[M+H]^+$

(7) Synthesis of 4-[Chloro-(4-cyclopropylphenyl)methyl-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-

benzyloxymethylcyclohexyloxy)pyridine

In a nitrogen stream, thionyl chloride (0.05 mL, 0.68 mmol) was added to a solution of (4-cyclopropylphenyl)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-cyclohexyloxy)pyridin-4-yl]methanol (0.20 g, 0.26 mmol) in methylene chloride (3.0 mL) under cooling with ice and the mixture was stirred at room temperature for two hours. To the reaction mixture was added a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and the mixture was extracted with methylene chloride and the organic layer was dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:1)] to obtain the title product (0.20 g, 100%) as a diastereomeric mixture.

[0331] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.53 (1H, m), 0.61-0.64 (1H, m), 0.83-0.93 (2H, m), 1.10-1.18 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 3.30-3.66 (5H, m), 4.38-4.55 (4H, m), 4.83-4.91 (4H, m), 6.23 (0.5H, s), 6.39 (0.5H, s), 6.85-6.96 (3H, m), 7.11-7.33 (21H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.26-8.42 (2H, m)
MS (ESI$^+$): 780[M+H]$^+$

(8) Synthesis of 4-(4-Cyclopropylbenzyl)-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)pyridine

In a nitrogen stream, zinc (0.14 g, 2.14 mmol) was added to a solution of 4-[chloro-(4-cyclopropylphenyl)-methyl]-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-cyclohexyloxy)pyridine (0.22 g, 0.28 mmol) in methylene

chloride (4.1 mL) and acetic acid (12.4 mL), and the mixture solution was stirred at room temperature for 14 hours. To the reaction mixture was added ethyl acetate and the mixture was washed with a saturated hydrogencarbonate aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:1)] to obtain the title product (0.14 g, 67%).

[0332] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.57-0.62 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J=9.1, 2.5Hz), 3.53-3.70 (4H, m), 3.87 (2H, d, J=1.6Hz), 4.42-4.54 (4H, m), 4.71 (2H, dd, J=17.6, 10.7Hz), 4.83-4.93 (3H, m), 6.90-7.34 (25H, m), 8.11 (1H, d, J=4.7Hz), 8.35 (1H, s)

(9) Synthesis of [4-(4-Cyclopropylbenzyl)pyridin-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, entamethylbenzene (0.40 g, 2.70 mmol) and a solution of boron trichloride in methylene chloride (1.0 M, 1.00 mL, 1.00 mmol) was added to a solution f of 4-(4-cyclopropylphenyl)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-cyclohexyloxy)pyridine (136 mg, 0.18 mmol) in methylene chloride (7.1 mL) at -78°C and the mixture was stirred at -78°C for 3.5 hours. To the reaction mixture, methanol (1.7 mL) was added, and then a sodium methoxide methanol solution (1.0 M, 4 mL) was added thereto and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Insolubles were filtered and the filtrate was

concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methylene chloride: methanol (5:1)] to obtain the title product (66 mg, 95%).

[0333] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.60-0.65 (2H, m), 0.88-0.95 (2H, m), 1.06-1.19 (1H, m), 1.56-1.61 (1H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J=10.7, 3.8Hz), 3.90-4.03 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 6.97 (2H, td, J=8.2, 1.9Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=4.7Hz), 8.30 (1H, s)

MS (ESI$^+$): 386 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 8.40 minutes

Example 43

[2-(4-Carboxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

To a methanol-THF solution (10 mL-5 mL) of [2-(4-methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside (72.0 mg, 0.1 mmol) as obtained in Example 31, a 20% palladium hydroxide catalyst (7.2 mg) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 15 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure to obtain the title compound (38.2 mg, 100%).

[0334] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ:0.86-1.00 (1H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.16-3.34 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.95-4.88 (3H, m), 6.87 (1H, t, J=13.5Hz), 7.03 (1H, d, J=7.4Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI$^+$): 389 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.6 minutes

Example 44

[2-(4-Vinylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 2-(4-Bromobenzyl)phenol

In a nitrogen stream, dimethylsulfide (1.83 mL, 42.46 mmol) and boron trifluoride-diethyl ether complex (0.9 mL, 7.07 mmol) were added to a solution of 1-benzlyoxy-2-(4-bromobenzyl)benzene (1.0 g, 2.83 mmol) in methylene chloride (30.0 mL) under cooling with ice. The reaction mixture was stirred for 19 hours while gradually raising its temperature to room temperature, and then water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (527 mg, 70.8%).

[0335] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 6.85-6.99 (1H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.35-7.40 (2H, m)

(2) Synthesis of Trifluoromethanesulfonic acid (1S,2R,3S, 4R,5R)-Trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexyl Ester

Pyridine (205 μL, 2.53 mmol) was added to a solution of (1S,2R,3S,4R,5R)-tris-benzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexanol (300 mg, 0.557 mmol) in methylene chloride (5.5 mL) and the mixture was cooled to 0°C, and then trifluoromethanesulfonic acid anhydride (210 μL, 1.25 mmol)

was added thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The combined organic layer was washed with a saturated potassium hydrogensulfate aqueous solution and a saturated sodium chloride aqueous solution, and dried over magnesium sulfate. The solvent was distilled to obtain a crude product (380 mg).

[0336] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.83 (1H, dd, J=15.9, 14.0Hz), 2.00-2.14 (2H, m), 3.39 (1H, dd, J=9.2, 2.3Hz), 3.50 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 3.56 (1H, dd, J=10.2, 9.3Hz), 3.75 (1H, dd, J=9.2, 3.4Hz), 3.86 (1H, dd, J=9.5, 9.3Hz), 4.40 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=10.8Hz), 4.62 (1H, d, J=11.4Hz), 4.79 (1H, dd, J=10.7Hz), 4.82 (1H, d, J=11.5Hz), 4.89 (1H, d, J=10.7Hz), 4.92 (1H, d, J=10.7Hz), 5.33 (1H, br), 7.15-7.30 (20H, m)

(3) Synthesis of [2-(4-Bromobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, a solution of 1-benzyloxy-2-(4-bromo-benzyl)benzene (386 mg, 1.46 mmol) in DMF (1 mL) was cooled in an ice bath, and NaH (60%, 52 mg) was added thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes, and then this reaction mixture was added dropwise to a suspension of trifluoromethane-sulfonic acid (1S,2R,3S,4R,5R)-trisbenzyloxy-5-(benzyloxy- methyl)cyclohexyl ester (655 mg, 0.97 mmol) in DMF (2.5 mL) at -40°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two minutes, at from -40°C to 0°C for 30 minutes and then at 0°C for one hour. To the reaction mixture was added a saturated

s dium chloride aqueous solution and water. The resulting solution was extracted with ether, and the organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent was roughly purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain a crude product (200 mg). The obtained crude product was dissolved in methylene chloride (2.5 mL) in a nitrogen stream. Dimethylsulfide (0.6 mL, 13.48 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (284 μL, 2.2 mmol) were added thereto under cooling with ice. The reaction mixture was stirred for 25 hours while gradually raising its temperature to room temperature, then water was added thereto under cooling with ice and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride:methanol (10:1)] to obtain the title product (40.0 mg, 42.9%).

[0337] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.85 (1H, q, J=13.2, J=11.1Hz), 1.44-1.59 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 3.13 (1H, d, J=8.7Hz), 3.19 (1H, d, J=5.1Hz), 3.23-3.26 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, dd, J=10.6, 3.9Hz), 3.81 (1H, d, J=14.4Hz), 4.10 (1H, d, J=14.4Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 6.79 (1H, t, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=9.0Hz), 7.03-7.13 (4H, m), 7.27-7.32 (2H, m)

(4) Synthesis of [2-(4-Vinylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, [2-(4-bromobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside (40 mg, 0.094 mmol) was dissolved in toluene (2 mL), and tributylvinyltin (36 mg, 0.11 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (2.7 mg) and 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol were added thereto, and the mixture was refluxed at 110°C for 15 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title product (9 mg, 25.7%).

[0338] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.86 (1H, q, J=12.0, 11.7), 1.42-1.55 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.63 (1H, dd, J=10.6, 4.1Hz), 3.81-4.08 (2H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 5.07 (1H, dd, J=11.0, 1.2Hz), 5.63 (1H, dd, J=18.0, 1.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=18.0, 11.0Hz), 6.78 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (1H, d, J=6.3Hz), 7.02-7.24 (6H, m)

MS (ESI$^+$): 370 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 11.8 minutes

Example 45

{2-[4-(2,2-Difluorovinyl)benzyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 1-Diethoxymethyl-4-(2,2-difluorovinyl)-benzene

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 9.94 mL) was added dropwise to diiso-propylamine

(3.40 mL, 24.2 mmol) cooled in an ice bath and then THF (20 mL) was added thereto. The obtained mixture was cooled to -78°C, and diethyl (difluoromethyl)-phosphonate (3.62 mL, 23.1 mmol) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for five minutes, and then terephthalaldehyde monodiethylacetal (4.2 mL, 21.0 mmol) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 50 minutes, at room temperature for 20 minutes and at a temperature of 70°C to 75°C for 34 hours. After cooling the reaction mixture, a saturated ammonium chloride aqueous solution and water were added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated ammonium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:20)] to obtain the title compound (1.10 g, 22%).

[0339] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, t, J=7.1Hz), 3.45-3.68 (4H, m), 5.27 (1H, dd, J=26.4, 3.8Hz), 5.49 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4Hz)

(2) Synthesis of 4-(2,2-Difluorovinyl)benzaldehyde

In a nitrogen stream, a 2M hydrochloric acid aqueous solution (2.5 mL) was added to a solution of 1-diethoxymethyl-4-(2,2-difluorovinyl)benzene (998.1 mg, 4.12 mmol) in ether (4 mL) cooled in an ice bath and the reaction mixture was stirred at the same temperature for three minutes and at room temperature for 3.75 hours. The reaction mixture was

extracted with ether and the organic layer was washed with a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution and a saturated sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. The solvent was distilled under reduced pressure to obtain a crude compound.

[0340] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.37 (1H, dd, J=25.7, 3.5Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 9.98 (1H, s)

(3) Synthesis of (2-Benzyloxyphenyl)-[4-(2,2-difluoro-vinyl)phenyl]methanol

In a nitrogen stream, a solution of 2-benzyloxybromobenzene (1.63 g, 6.18 mmol) in THF (4mL) was cooled to -78°C, and an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 2.66 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 25 minutes, and then a solution of 4-(2,2-difluorovinyl)benzaldehyde previously prepared in THF (1 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.25 hours, and then a saturated ammonium chloride aqueous soluti n and water was added thereto. The resulting mixture was extracted with ether and the organic layer was washed with a saturated ammonium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (1.17 g, 81%).

[0341] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.94 (1H, d, J=6.1Hz), 4.98-5.04 (2H, m), 5.26 (1H, dd, J=26.4, 3.8Hz), 6.03 (1H, d, J=6.1Hz), 6.88-7.04 (2H, m), 7.14-7.38 (11H, m)

(4) Synthesis of 1-Benzyloxy-2-[4-(2,2-difluorovinyl)-benzyl]benzene

In a nitrogen stream, a solution of (2-benzyloxyphenyl)-[4-(2,2-fluorovinyl)-phenyl]methanol (1.14 g, 3.24 mmol) in methylene chloride (10 mL) was cooled to -78°C, and triethylsilane (5.17 mL, 32.35 mmol) was added thereto. A boron trifluoride-diethyl ether complex (0.49 mL, 3.88 mmol) was added dropwise to the reaction mixture over five minutes and the reaction mixture was stirred at -78°C for five minutes and then under cooling with ice for 10 minutes. A saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and water were added thereto and the resulting mixture solution was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:30)] to obtain the title compound (984.5 mg, 90%).

[0342] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.00 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J=26.2, 3.8Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.40 (11H, m)

(5) Synthesis of 2-[4-(2,2-Difluorovinyl)benzyl]phenol

In a nitrogen stream, a solution of 1-benzyloxy-2-[4-(2,2-Difluorovinyl)benzyl]benzene (984.5 mg, 2.93 mmol) in methylene chloride (12 mL) was cooled to -78°C, and a boron tribromide-dimethylsulfide methylene chloride solution (1.0 M, 7.32 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two minutes and under cooling with ice for two hours, and furthermore the boron

trifluoride-dimethylsulfide methylene chloride solution (4.39 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 3.5 hours, then a sodium hydroxide aqueous solution and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:7)] to obtain the title compound (647.5 mg, 90%).

[0343] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.62 (1H, s), 5.24 (1H, dd, J=26.2, 3.8Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.84-6.94 (1H, m), 7.04-7.32 (6H, m)

(6) Synthesis of {2-[4-(2,2-Difluorovinyl)benzyl]-phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, a solution of 2-[4-(2,2-difluorovinyl)benzyl]phenol (80 mg, 0.324 mmol) in DMF (1 mL) was cooled in an ice bath, and NaH (60%, 13 mg) was added thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes, and then this reaction mixture was added dropwise to a suspension of trifluoromethane-sulfonic acid (1S,2R,3S,4R,5R)-trisbenzyloxy-5-(benzyloxy-methyl)cyclohexyl ester (181 mg, 0.270 mmol) in DMF (2.5 mL) at -40°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for two minutes, at -40°C to 0°C for 30 minutes and at 0°C for one hour. To the reaction mixture was added a

saturated sodium chloride aqueous s lution and water and the mixture was extracted with ether, and the organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:7)] to obtain a target product (180.7 mg). In a nitrogen stream, 65 mg (0.0848 mmol) out of the product was mixed with pentamethylbenzene (188 mg, 1.27 mmol) in a nitrogen stream and dissolved in methylene chloride (2.5 mL). After cooling the mixture solution to -78°C, a boron trichloride-methylene chloride solution (1.0 M, 0.42 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2.25 hours, and then methanol (0.5 mL) was added dropwise thereto. At the same temperature, a sodium methoxide methanol solution (1 M, 1.26 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title product (22.1 mg, 64%).

[0344] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.82-1.04 (1H, m), 1.44-1.64 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.89 (1H, d, J=14.8Hz), 4.02 (1H, d, J=14.8Hz), 4.10-4.26 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J=27.0, 4.0Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.96-7.30 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 406 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 18.51 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Examples 46 to 58

The target compound was obtained by performing the same operation as in the above-described Examples with the use of the corresponding starting materials and reagents, respectively.

[0345] Example 46

[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.93 (1H, q, J=13.2Hz, J=11.4Hz), 1.49-1.58 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, dt, J=13.2, 4.5Hz), 3.12 (1H, t, J=8.4Hz), 3.20 (1H, d, J=9.3Hz), 3.25 (1H, d, J=4.8Hz), 3.30-3.53 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.85 (1H, d, J=15Hz), 3.91 (1H, d, J=15Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 4.47 (2H, t, J=8.7Hz), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, t, J=7.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.1Hz), 6.99-7.15 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 386 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 10.5 minutes

Example 47

[2-(3-Fluoro-4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.99 (1H, q, J=12.6Hz), 1.48-1.59 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 2.18 (3H, s), 3.18-3.32 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.9, 3.9Hz), 3.89 (1H, d, J=15Hz), 3.97 (1H, d, J=15Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 6.81-6.90 (3H, m), 7.00-7.17 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 376.4 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 11.7 minutes

Example 48

[2-(4-Methoxy-3-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.94 (1H, q, J=12.9, 11.7Hz), 1.47-1.57 (1H, m), 2.01-2.08 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 2.12 (3H, s), 3.18-3.34 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=14.7Hz), 3.90 (1H, d, J=14.7Hz), 4.14-4.21 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.7Hz), 6.83 (1H, t, J=7.5Hz), 6.95-7.15 (5H, m)

MS (ESI$^+$):389 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 11.5 minutes

Example 49

[2-(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, q, J=12.9, 11.4Hz), 1.49-1.59 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, dt, J=12.3, 4.2Hz), 3.20 (1H, d, J=9.0Hz), 3.23 (1H, d, J=6.3Hz), 3.43-3.53 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.98 (1H, d, J=14.7Hz), 4.07 (1H, d, J=15Hz), 4.16-

4.24 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.87 (1H, t, J=7.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz), 7.14 (2H, d, J=7.5Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, s)

MS (ESI^+): 411 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.5 minutes

Example 50

[2-(3-Chloro-4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 0.94 (1H, dd, J=24.4, 13.2Hz), 1.5-1.65 (1H, m), 2.05 (1H, dt, J=13.5, 4.1Hz), 3.18-3.35 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.82 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=14.8Hz), 3.97 (1H, d, J=14.8Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 6.86 (1H, td, J=7.4, 1.1Hz), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.2 (5H, m)

MS (ESI^+):409 $[M+H]^+$, 431 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.25 minutes

Example 51

[2-(3,4-Methylenedioxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 1.01 (1H, q, J=12.7Hz), 1.45-1.64 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 3.19-3.35 (4H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.89 (2H, q, J=16.1Hz), 4.15-4.22 (1H, m), 5.86 (2H, s), 6.68 (3H, s), 6.85 (1H, t,J=6.1Hz), 7.00-7.18 (3H, m)

MS (ESI^+): 389 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 10.6 minutes

Example 52

[2-(4-Cyclobutylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 0.81-0.96 (1H, m), 1.45-1.61 (1H, m), 1.78-2.37 (7H, m), 3.15-3.34 (5H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.66-4.76

(1H, m), 3.95 (2H, q, J=13.7Hz), 4.13-4.24 (1H, m), 6.87 (1H, t, J=8.1Hz), 6.97-7.17 (7H, m)

MS (ESI^+): 425 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 13.6 minutes

Example 53

[2-(4-Acetylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 0.84-0.98 (1H, m), 1.50-1.56 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.15-3.32 (3H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.94-4.24 (3H, m), 4.89 (2H, s), 6.86 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 386$[M+1]^+$

HPLC Retention Time: 9.8 minutes

Example 54

[2-(4-Methoxybenzyl)-5-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 0.92-1.06 (1H, m), 1.51-1.66 (1H, m), 2.08 (1H, dt, J=13.2, 4.0Hz), 2.32 (3H, s), 3.21-3.40 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=14.2Hz), 3.95 (1H, d, J=14.2Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.68-6.72 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.10-7.16 (2H, m)

MS (ESI^+): 388 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 11.26 minutes

Example 55

[2-(4-Ethylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 1.20 (1H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.80 (1H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.59 (2H, q, J=7.58Hz), 3.19-3.55 (5H, m),

3.88-3.96 (1H, m), 3.99 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=5.4Hz), 7.06-7.15 (5H, m)

MS (ESI$^+$): 378 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 11.9 minutes

Example 56

[(Benzothiophen-2-yl)methylphenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.04 (1H, m), 1.40-1.80 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 3.14-3.67 (5H, m), 4.14 (1H, d, J=15.7Hz), 4.19-4.27 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=15.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.1, 6.6Hz), 7.02 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.1Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=7.6Hz), 7.71 (1H, d, J=7.6Hz)

MS (ESI$^+$): 400 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 12.0 minutes

Example 57

{2-[1-(4-Cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside [less polar-isomer isolated by preparative TLC (developing solution:methanol:methylene chloride= 1: 10)]

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.40 (1H, dd, J=9.3, 9.0Hz), 0.56-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (2H, m), 1.36-1.54 (1H, m), 1.52 (3H, d, J=6.6Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, dd, J=10.8, 9.9Hz), 3.25 (1H, t, J=10.8Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, t, J=9.9Hz), 3.64 (1H, dd, J=10.4, 4.8Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=12.0, 6.3Hz), 6.84-6.99 (4H, m), 6.99-7.06 (2H, m), 7.06-7.28 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 399 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 12.7 minutes

Example 58

{2-[1-(4-Cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside [more polar-isomer isolated by preparative TLC (developing solution:methanol:methylene chloride=1: 10)]

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.56-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (2H, m), 1.10 (1H, dd, J=9.6, 9.0Hz), 1.44-1.64 (1H, m), 1.53 (3H, d, J=6.6Hz), 1.76-1.88 (1H, m), 2.13 (1H, ddd, J=12.2, 4.5, 3.3Hz), 3.20-3.28 (2H, m), 3.44 (1H, t, J=10.5Hz), 3.53 (1H, dd, J=11.4, 6.6Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.4, 2.4Hz), 4.06-4.22 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=12.0, 6.3Hz), 6.82-7.03 (4H, m), 7.06-7.16 (4H, m)

MS (ESI^+): 399 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 12.7 minutes

Example 59

[2-(4-Cyclopropylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-(3-methoxy-5-methylthiophen-2-yl)methanone

Methyl iodide (2.53 mL, 40.6 mmol) was added to a solution of (4-cyclopropylphenyl)-(3-methoxy-5-thiophen-2-yl)methanone (1.05 g, 4.06 mmol) as synthesized in the same manner as in Example 38 in THF (20 mL) under a nitrogen atmosphere. This solution was cooled to -78°C, and a lithium diisopropylamide heptane-THF-ethylbenzene solution (2.0 M, 2.44 mL, 4.88 mmol) was added thereto over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at the same temperature for three hours. To this solution, furthermore the lithium diisopropylamide heptane-THF-ethylbenzene solution (2.0 M, 2.44 mL, 4.88 mmol) was added over 20 minutes and the reaction

mixture was stirred for two hours, and a saturated ammonium chloride solution was added thereto. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5)] to obtain the title compound (589 mg, 53%).

[0346] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.74-0.80 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=7.9Hz), 7.68 (2H, d, J=8.3Hz)

(2) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-(3-hydroxy-5-methylthiophen-2-yl)methanone

In a nitrogen stream, a boron trichloride methylene chloride solution (1.0 M, 6.4 mL, 6.4 mmol) was added to a solution of (4-cyclopropylphenyl)-(3-methoxy-5-methylthiophen-2-yl)methanone (582 mg, 2.14 mmol) in methylene chloride (12 mL) at -15°C and the reaction mixture was stirred for one hour. Water was added thereto and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methanol:methylene chloride (1:100)] to obtain the title compound (497 mg, 90%).

[0347] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.82 (2H, m), 1.03-1.10 (2H,

m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.49 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 12.80 (1H, s)

(3) Synthesis of (4-Cyclopropylphenyl)-[5-methyl-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)thiophen-2-yl]methanone

In a nitrogen stream, diisopropylazodicarboxylate (0.27 mL, 1.39 mmol) was added dropwise to a mixture of (4-cyclopropylphenyl)-(3-hydroxy-5-methylthiophen-2-yl)methanone (360 mg, 1.39 mmol), (1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexanol (500 mg, 0.93 mmol), triphenylphosphine (365 mg, 1.39 mmol) and toluene (3.1 mL) under cooling with ice. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours, and then the solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel flash column chromatography [developing solution=n-hexane: ethyl acetate (4:1)] to obtain the title compound (237 mg, 33%).

[0348] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.70-0.73 (2H, m), 0.99-1.02 (2H, m), 1.35-1.50 (1H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.07-2.14 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.36-3.56 (5H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.33-4.88 (8H, m), 6.61 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=7.9Hz), 7.05-7.35 (22H, m), 7.62 (2H, d, J=8.2Hz)

(4) Synthesis of 2-(4-Cyclopropylbenzyl)-5-methyl-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexyloxy]thiophene

In a nitrogen stream, chlorotrimethylsilane (0.46 mL, 3.56 mmol) and sodium cyanoborohydride (230 mg, 3.65 mmol) were added to an solution of (4-cyclopropylphenyl)-[5-methyl-

3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethylcyclohexyloxy)thiophen-2-yl]methanone (237 mg, 0.30 mmol) in acetonitrile(5 mL) under cooling with ice and the reaction mixture was stirred at 0°C for one hour. Methylene chloride was added thereto and the mixture was subjected to Celite filtration, and the solvent of the filtrate was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain the title compound (135 mg, 58%).

[0349] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.58-0.65 (2H, m), 0.86-0.94 (2H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.43-3.65 (5H, m), 3.93 (2H, s), 3.98-4.08 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.51 (1H, d, J=10.8Hz), 4.75-4.97 (5H, m), 6.55 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.10 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18-7.37 (20H, m)

(5) Synthesis of [2-(4-Cyclopropylbenzyl)-5-methyl-thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

In a nitrogen stream, pentamethylbenzene (390 mg, 2.63 mmol) and a boron trichloride methylene chloride solution (1.0 M, 0.88 mL, 0.88 mmol) were added to a solution of 2-(4-cyclopropylbenzyl)-5-methyl-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexyloxy]thiophene (134 mg, 0.18 mmol) in methylene chloride (6 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred at -78°C for one hour. Methanol was added to the reaction mixture and the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing

solution-methylene chloride:ethanol (20:1)] to obtain the title compound (35 mg, 49%).

[0350] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.62-0.68 (2H, m), 0.90-0.97 (2H, m), 1.10-1.21 (1H, m), 1.43-1.56 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.90 (6H, m), 3.94 (2H, m), 6.63 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=7.9Hz)
MS (ESI$^-$): 403 $[M-H]^-$

Example 60

[2-(4-Ethylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

The target compound was obtained by performing the same operation as in Example 59 with the use of the corresponding starting material and reagents.

[0351] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ:1.10-1.22 (4H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.58 (2H, d, J=7.6Hz), 3.22-3.25 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=10.7, 6.2Hz), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2Hz)
MS (ESI$^+$): 393 $[M+H]^+$, 415 $[M+Na]^+$

Example 61

[5-Chloro-2-(4-cyclopropylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

(1) Synthesis of 4-Cyclopropyl-N-methoxy-N-methyl-benzamide

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.6 M, 6.0 mL, 9.59 mmol) was added dropwise to an solution of 1-bromo-4-cyclopropylbenzene (1.8 g, 9.13 mmol) in

anhydrous THF (30 mL) at -78°C over 15 minutes. This solution was stirred at -78°C for 10 minutes, and a solution of N,N'-dimethoxy-N,N'-dimethylurea (1.42 g, 9.59 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction mixture was added a saturated ammonium chloride aqueous solution and the mixture was extracted with ether, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (4:1)] to obtain the title compound (875 mg, 95%).

[0352] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.73-0.78 (2H, m), 0.97-1.03 (2H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.08 (2H, d, J=8.3Hz), 7.60 (2H, d, J=8.3Hz)

(2) Synthesis of (5-Chloro-3-methoxythiophen-2-yl)-(4-cyclopropylphenyl)methanone

In a nitrogen stream, an n-butyllithium n-hexane solution (1.6 M, 2.43 mL, 3.88 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromo-5-chloro-3-methoxythiophene (882 mg, 3.88 mmol) as synthesized by the method described in a document [L. Org. Chem., *58*, 4629-4633 (1993)] in anhydrous THF (15 mL) at -78°C. This mixture was stirred at -78°C for ten minutes, and a solution of 4-cyclopropyl-N-methoxy-N-methylbenzamide (875 mg, 4.26 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with

ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=n-hexane:ethyl acetate (4:1)] to obtain the title compound (714 mg, 63%).

[0353] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75-0.81 (2H, m), 1.02-1.08 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.3Hz), 7.68 (2H, d, J=8.3Hz)

(3) Synthesis of [5-Chloro-2-(4-cyclopropylbenzyl)-thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside

The target compound was obtained by performing the same operation as in Example 59 with the use of the synthesized (5-chloro-3-methoxythiophen-2-yl)-(4-cyclo-propylphenyl)methanone and the corresponding reagents.

[0354] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.63-0.66 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m), 1.15-1.21 (1H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.22-3.57 (4H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.87-3.91 (1H, m), 3.92 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.1Hz), 7.09 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 425 $[M+H]^+$

Example 62

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-Cyclopropylbenzyl)phenoxy]-4-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 1-(4-Cyclopropylphenyl)methyl-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)-cyclohex-2-enyloxy]benzene

In a nitrogen stream, 2-(4-cycloprpylbenzyl)phenol and

tributylphosphine (70 μL, 0.28 mmol) were added to a solution of (1S,4R,5S,6S)-4,5,6-tris(benzyloxy)-3-(benzyloxymethyl)cyclohex-2-enol (51 mg, 0.095 mmol) as described in a document [J. Org. Chem., *63*, 5668-5671 (1998)] in toluene (300 μL) under cooling with ice, and then tetramethylazodicarboxamide (48 mg, 0.28 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 20 hours and then hexane was added thereto and the precipitate was filtered and the solvent of the filtrate was distilled. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5) to obtain the title compound (44 mg, 62%).

[0355] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.54 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.75 (1H, m), 3.82-3.92 (3H, m), 3.93 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=12.5Hz), 4.35 (1H, br), 4.41 (1H, d, J=11.7Hz), 4.46 (1H, d, J=11.8Hz), 4.61 (1H, d, J=10.7Hz), 4.68 (1H, d, J=10.2Hz), 4.72 (1H, d, J=10.5Hz), 4.79 (1H, d, J=10.8Hz), 4.85 (1H, d, J=10.7Hz), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.04 (1H, br), 5.65 (1H, s), 6.8-7.4 (28H, m)

(2) Synthesis of (1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-Cyclopropyl-benzyl)phenoxy]-4-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

In a nitrogen stream, a boron trichloride 1.0 M methylene chloride solution (160 μL, 0.16 mmol) was added to a solution of 1-(4-cyclopropylphenyl)methyl-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-tris-benzyloxy-3-(benzyloxymethyl)-cyclohex-2-enyloxy]benzene (12 mg, 0.016 mmol) and pentamethylbenzene

(24 mg, 0.17 mmol) in methylene chloride (300 μL) at -78°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. After addition of methanol, the temperature of the resulting solution was raised to room temperature and the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:8)] to obtain the title compound (4.1 mg, 70%).

[0356] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.61 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=10.5, 7.8Hz), 3.72 (1H, dd, J=10.5, 7.8Hz), 3.89 (1H, d, J=14.8Hz), 3.93 (1H, d, J=14.9Hz), 4.11 (2H, br s), 4.15 (1H, d, J=7.8Hz), 4.80 (1H, d, J=7.6Hz), 5.60 (1H, t, J=1.5Hz), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 6.93 (2H, d, J=8.1Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.18 (3H, m)

MS (ESI^+): 405 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 12.5 minutes

Example 63

(1R,2S,3R,6R)-4-Hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxybenzyl)-phenoxy]cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 1-(4-Methoxyphenyl)methyl-2-[(1R,4R, 5S,6S)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)-cyclohex-2-enyloxy]benzene

In a nitrogen stream, 2-(4-methoxybenzyl)phenol (299 mg, 1.40 mmol) and tributylphosphine (380 μL, 1.53 mmol) were added to a solution of (1S,3S,4S,5R,6R)-4,5,6-trisbenzyloxy-1-(benzyloxymethyl)cyclohane-1,3-diol (561 mg, 1.01 mmol) as described in a document [Tetrahedron, *56*, 7109-7122 (2000)] in toluene (3 mL) under cooling with ice, and then

tetramethylazodicarboxamide (261 mg, 1.52 mmol) was added thereto at the same temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 20 hours and then hexane was added thereto, and the precipitate was filtered and the solvent of the filtrate was distilled.

The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:7 to 1:1) to obtain the title compound (312 mg, 42%).

[0357] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.64 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=13.6Hz), 4.36 (1H, br), 4.41 (1H, d, J=11.9Hz), 4.46 (1H, d, J=11.8Hz), 4.64 (1H, d, J=11.0Hz), 4.69 (1H, d, J=10.8Hz), 4.71 (1H, d, J=10.8Hz), 4.79 (1H, d, J=10.8Hz), 4.85 (1H, d, J=11.0Hz), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.05 (1H, br), 5.67 (1H, s), 6.71 (2H, d, J=8.7Hz), 6.80-7.40 (26H, m)

MS (ESI^+): 755 $[M+Na]^+$

(2) Synthesis of (1R,2S,3R,6R)-4-Hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxybenzyl)phenoxy]cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

In a nitrogen stream, a boron trichloride 1.0 M methylene chloride solution (6.0 mL, 6.0 mmol) was added to a solution of 1-(4-methoxyphenyl)methyl-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)cyclohex-2-enyloxy]benzene (312 mg, 0.426 mmol) in methylene chloride (12 mL) at -78°C, and the mixture was stirred at the temperature for 1.5 hours. After addition of methanol, the temperature of the resulting solution was raised to room temperature and the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing

solution= methanol:methylene chloride (1:8)] to obtain the title compound (37.9 mg, 24%).

[0358] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 3.56 (1H, dd, J=10.5, 8.0Hz), 3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=14.9Hz), 3.92 (1H, d, J=14.9Hz), 4.11 (2H, br s), 4.16 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.61 (1H, t, J=1.7Hz), 6.77 (2H, d, J=8.7Hz), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99 (1H, d, J=8.1Hz), 7.04 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.9Hz), 7.13 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 395 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.8 minutes

Example 64

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-Ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 3-(4-Ethylbenzyl)phenylboronic Acid

In a nitrogen stream, a solution of 1-bromo-3-(4-ethylbenzyl)benzene (2.19 g, 7.96 mmol) in THF (20 mL) was cooled to -78°C, and an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 3.42 mL) was added dropwise thereto and the mixture solution was stirred at the same temperature for 20 minutes. After addition of trimethyl borate (2.68 mL, 23.87 mmol), the reaction mixture was stirred at the temperature for five minutes and at room temperature for 12.5 hours. After cooling the reaction mixture in an ice bath, concentrated sulfuric acid (10 mL) was added dropwise thereto and the mixture solution was stirred at the same temperature for one hour. The mixture was extracted with ether and the organic layer was washed with water and then dried over sodium sulfate. To a white solid obtained by distilling the solvent under reduced

pressure was added hexane-ethyl acetate (10:1)(5 mL), the mixture was filterated and then the obtained solid was washed with hexane-ethyl acetate (10:1). The obtained white powder was dried under reduced pressure to obtain the title compound (604.2 mg, 32%).

[0359] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 4.07 (2H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

(2) Synthesis of Trifluoromethanesulfonic Acid (3R,4R,5S, 6R)-4,5,6-Trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)cyclohex-1-enyl Ester

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (322 μL, 0.787 mmol) was added dropwise to diisopropylamine (113 μL, 0.806 mmol) cooled in an ice bath, and THF (0.8 mL) was added thereto. The obtained solution was cooled to -78°C, and a solution of (2R,3S,4R,5R)-2,4,5-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexanone (205.9 mg, 0.384 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at the same temperature for 12 minutes. A solution of N-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide (452 mg, 1.15 mmol) in THF (1.2 mL) was added dropwise thereto and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2.5 hours. A saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and water were added thereto to stop the reaction and the resulting mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The solvent was distilled under reduces pressure and the obtained residue was purified by silica gel

column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10 to 1:8) to obtain the title compound (161.4 mg, 63%).

[0360] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60-2.70 (1H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=9.9, 9.7Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.7, 7.1Hz), 4.32-4.54 (4H, m), 4.70-4.94 (5H, m), 5.76-5.83 (1H, m), 7.10-7.40 (20H, m)

(3) Synthesis of 1-(4-Ethylbenzyl)-3-[(3R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)cyclohex-1-enyl]-benzene

In a nitrogen stream, dioxane-water (10:1)(12 mL) was added to a mixture of trifluoromethanesulfonic acid (3R,4R,5S,6R)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)cyclohex-1-enyl ester (656 mg, 0.981 mmol), K_3PO_3 (250 mg, 1.18 mmol), KBr (140 mg, 1.18 mmol), 3-(4-ethylbenzyl)phenylboronic acid (283 mg, 1.18 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (56.6 mg, 0.049 mmol), and the reaction mixture was heated and stirred at a temperature of 100°C to 105°C for 26 hours. After cooling the reaction mixture, a saturated sodium chloride aqueous solution and water were added thereto. The resulting solution was extracted with ether, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The solvent was distilled under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10 to 1:8) to obtain the title compound (510.0 mg, 73%).

[0361] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H,

q, J=7.6Hz), 2.64-2.75 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=8.9, 5.9Hz), 3.64 (1H, dd, J=8.9, 3.5Hz), 3.68-3.79 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.07 (1H, dd, J=9.7, 7.3Hz), 4.31 (1H, d, J=10.6Hz), 4.45 (2H, s), 4.48 (1H, d, J=10.6Hz), 4.54 (1H, d, J=10.9Hz), 4.79-5.00 (4H, m), 5.85-5.92 (1H, m), 6.73-6.82 (2H, m), 6.98-7.42 (26H, m)

(4) Synthesis of (1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-Ethylbenzyl)-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol

In a nitrogen stream, a solution of 1-(4-ethylbenzyl-3-[(3R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenzyloxy-3-(benzyloxymethyl)-cyclohex-2-enyloxy]benzene (494.5 mg, 0.692 mmol) and pentamethylbenzene (1.05 g, 7.06 mmol) in methylene chloride (38 mL) was cooled to -78°C, and a BCl_3 methylene chloride solution (1.0 M, 7.54 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the temperature for ten minutes and at -70°C for 1.5 hours, and then methanol (20 mL) was added thereto. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was roughly purified by silica gel column chromatography [developing solution=methanol:methylene chloride (1:20 to 1:10) and then purified by preparative TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title compound (46.2 mg, 19%).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.27-2.44 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.44-3.68 (3H, m), 3.76-3.94 (3H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 5.74-5.84 (1H, m), 6.95-7.25 (8H, m)

MS (ESI$^+$): 372 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 18.37 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 65

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-Ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

(1) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol and (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.70 M, 1.03 mL) was added dropwise to a solution of 4-bromo-2-(4-ethylbenzyl)-1-methoxybenzene (908 mg, 2.98 mmol) in THF (10 mL) while being cooled to -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes. To this solution, a solution of (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyoxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexanone (1.00 g, 1.86 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred

at -78°C for 30 minutes. The reaction was stopped by addition of a saturated ammonium chloride aqueous solution and water. The obtained solution was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and then dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:5 to 1:1) to obtain (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol (0.32 g, 23%) and (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol (0.89 g, 64%).

[0362] (1R)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 2.55 (2H, d, J=7.6Hz), 2.91 (1H, d, J=2.0Hz), 3.35-3.42 (1H, m), 3.65-4.05 (10H, m), 4.41-4.45 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=10.7Hz), 4.81 (1H, d, J=10.7Hz), 4.87 (1H, d, J=10.7Hz), 4.90 (1H, d, J=10.7Hz), 6.78-6.84 (3H, m), 6.99-7.20 (6H, m), 7.20-7.40 (18H, m)

(1S)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.54 (2H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 2.35 (1H, dd, J=3.3, 13.7Hz), 2.43 (1H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.34 (1H, dd, J=0.9, 8.9Hz), 3.53-3.72 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.86-3.93 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.49 (1H, d, J=10.7Hz), 4.67-4.79 (2H, m), 4.83 (1H, d, J=10.7Hz), 5.02 (1H, d, J=11.7Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00 (2H, d, J=7.9Hz), 7.10 (2H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (18H, m), 7.56-7.63 (2H, m)

(2) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-Ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohenane-1,2,3,

4-tetraol

To a solution of (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol (50.0 mg, 0.067 mmol) in THF (0.5 mL) and methanol (2 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (10 mg) was added and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 15 hours. After filtering the catalyst, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title compound (20 mg, 74%).

[0363] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.84 (2H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.60 (2H, q, J=7.6Hz), 3.39-3.46 (1H, m), 3.62-3.75 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.13 (2H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.38 (2H, m)

MS (ESI$^+$): 420 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 17.70 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength

of 230 to 400 nm

Example 66

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 2-(4-Ethylbenzyl)-1-methoxy-4-[(1S,2S, 3R,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexyl]benzene

A solution of the (1S,2R,3S, 4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanol (124 mg, 0.16 mmol) as obtained in Example 65 in methylene chloride (2 mL) was cooled to -5°C, and triethylsilane (0.39 mL, 2.44 mmol) was added thereto. To the mixture, triofluoroacetic acid (0.12 mL, 1.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -5°C for one hour, and then a saturated sodium hydrogen-carbonate was added thereto. The resulting mixture was extracted with methylene chloride and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and then dried over sodium sulfate. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:9)] to obtain the title compound (10 mg, 8%).

[0364] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.58-1.96 (3H, m), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 2.55-2.70 (1H, m), 3.43-3.62 (5H, m), 3.78-4.00 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.44 (1H, d, J=9.9Hz), 4.56 (1H, d, J=10.8Hz), 4.82-4.93 (3H, m), 6.75-6.82 (3H, m), 6.99-7.18 (9H, m), 7.20-7.38 (15H, m)

(2) Synthesis of (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Ethylbenzyl)-

4-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

To a solution of 2-(4-ethylbenzyl)-1-methoxy-4-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]benzene (10 mg, 0.013 mmol) in THF (0.2 mL) and methanol (1 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (10 mg) was added and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 13 hours. After filtering the catalyst, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution= methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title compound (3.9 mg, 75%).

[0365] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.23 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34-1.48 (1H, m), 1.60-1.76 (1H, m), 1.83 (1H, dt, J=13.5, 3.5Hz), 2.48-2.66 (3H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d, J=4.0Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 7.02-7.14 (6H, m)

MS (ESI$^+$): 406 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 12.53 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 67

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-Ethyl-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

(1) Synthesis of (3-Bromo-4-ethoxyphenyl)-(4-ethylphenyl)methanol

THF (10 mL) was added to magnesium (353 mg, 14.5 mmol), and furthermore 1-bromo-4-ethylbenzene (2 mL, 14.5 mmol) was added dropwise thereto and the mixture was heated to reflux for one hour. The reaction mixture was cooled to 0°C, and a solution of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde (2.21 g, 9.68 mmol) in THF (5 mL) was added thereto and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. To the reaction mixture, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=n-hexane to n-hexane:ethyl acetate (3:1)] to obtain the title compound (2.83 g, 88%).

[0366] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 2.14 (1H, d, J=3.5Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5Hz), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 5.74 (1H, d, J=3.5Hz), 6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=2.1Hz)

(2) Synthesis of 2-Bromo-1-ethoxy-4-(4-ethylbenzyl)-

benzene

Triethylsilane (2.7 mL, 16.9 mmol) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (1.2 mL, 9.47 mmol) were added to a solution of (3-bromo-4-ethoxyphenyl)-(4-ethylphenyl)methanol (2.83 g, 8.44 mmol) in methylene chloride (20 mL) at 0°C and the mixture was stirred for three hours. Methanol (50%)-water (4 mL) was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. The extract was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then dried over magnesium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography {developing solution=n-hexane to n-hexane-ethyl acetate [4%(v/v)]} to obtain the title compound (2.69 g, 100%).

[0367] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 3.85 (2H, s), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 6.79 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=2.1Hz)

(3) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)- and (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]cyclohexanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (1.59 M, 2.30 mL, 3.66 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromo-1-ethoxy-4-(4-ethyl-benzyl)benzene (1.18 g, 3.70 mmol) in THF (9 mL) while being cooled to -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for one hour, and then a solution of (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexanone (1.50 g, 2.80 mmol) in THF

(4.5 mL) was added dropwise thereto and the reaction mixture was stirred at -78°C for 10 minutes. A saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto to stop the reaction. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and then dried over magnesium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain a (1R)-isomer (884 mg, 41%) and a (1S)-isomer (740 mg, 34 %).

[0368] (1R)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70 (1H, dd, J=14.3, 4.1Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 2.67-2.82 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, br), 3.43 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 3.71 (1H, dd, J=9.8, 9.8Hz), 3.83 (1H, dd, J=8.9, 4.0Hz), 3.86-4.10 (3H, m), 3.91 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.48 (1H, d, J=10.3Hz), 4.58 (1H, br), 4.63 (1H, d, J=10.3Hz), 4.85 (1H, d, J=11.0Hz), 4.88 (1H, d, J=11.0Hz), 4.95 (1H, d, J=10.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.4Hz), 6.79 (2H, d, J=7.0Hz), 7.00-7.40 (24H, m), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz)

(1S)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.55 (1H, m), 1.76 (1H, dd, J=13.3, 13.3Hz), 2.50 (2H, q, J=7.6Hz), 2.74 (1H, dd, J=13.7, 3.2Hz), 3.38 (1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 3.54 (1H, dd, J=9.0, 5.3Hz), 3.64 (1H, dd, J=10.8, 8.7Hz), 3.86 (1H, dd, J=9.5, 9.5Hz), 3.89 (2H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.53 (1H, dd, J=11.0Hz), 4.64-4.72 (3H, m), 4.77 (1H, d, J=11.7Hz), 4.79 (1H, d, J=10.5Hz),

4.87 (1H, d, J=10.8Hz), 4.98 (1H, d, J=11.7Hz), 6.98-7.42 (25H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz)

(4) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-Ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

To a solution of (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyl-oxy-5-(benzyloxymethyl)-1-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)-phenyl]cyclohexanol (600 mg, 0.772 mmol) in THF (6 mL) and methanol (3 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (60 mg) was added and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours. After filtering the catalyst, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography {developing solution=methylene to methylene chloride methanol [12%(v/v)]} to obtain the title compound (197 mg, 61%).

[0369] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60 (1H, dd, J=14.3, 4.1Hz), 2.01 (1H, m), 2.43 (1H, dd, J=14.0, 13.0Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.39 (1H, dd, J=10.5, 9.3Hz), 3.60-3.68 (3H, m), 3.85 (2H, s), 4.03 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=9.2Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.45 (1H, d, J=2.3Hz)

MS (ESI^+): 434 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 18.71 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to

10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 68

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

(1) Synthesis of (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

To a solution of the (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)-phenyl]cyclohexanol (402 mg, 0.517 mmol) in THF (4 ml) and methanol (2 mL) as obtained in Example 67, a 20% palladium hydroxide catalyst (78 mg) was added and the mixture solution was stirred under a hydrogen atmosphere for 19 hours. After filtering the catalyst, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (10:1)] to obtain the title compound (42 mg, 20%).

[0370] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.50 (1H, m), 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.62 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 2.95-3.15 (1H, br), 3.25-3.33 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J=10.8, 6.1Hz), 3.73 (1H, dd, J=10.8, 3.8Hz),

226

3.65-3.85 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.00 (2H, q, J=7.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 7.04 (1H, d, J=1.7Hz), 7.06 (4H, s)

MS (ESI^+):401$[M]^+$

HPLC Retention Time: 12.98 minutes

Examples 69 to 74

The target compounds were obtained by performing the same operation as in Example 67 or Example 68 with the use of the corresponding starting materials and reagents, respectively.

[0371] Example 69

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ethylbenzyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

^1H-NMR (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.61 (1H, dd, J=13.9, 3.8Hz), 1.90-2.10 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J=13.9, 13.2Hz), 2.55 (2H, q, J=7.6Hz), 3.32-3.42 (1H, m), 3.58-3.70 (3H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.19 (1H, d, J=9.1Hz), 6.58 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.2Hz), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.35 (1H, s)

MS (ESI^+): 455 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 17.83 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

227

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 70

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Ethylbenzyl)-2,4-dimethoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.48 (1H, m), 1.52-1.82 (2H, m), 2.56 (2H, d, J=7.6Hz), 2.86-3.08 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 3.68-3.84 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI^+): 416 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 18.26 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 71

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

228

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.70 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.40 (1H, d, J=9.2Hz), 3.67 (2H, d, J=4.6Hz), 3.73 (1H, d, J=9.2Hz), 3.87 (2H, s), 4.01 (1H, d, J=9.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=7.6, 1.5Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6Hz), 7.07 (4H, m), 7.42 (1H, s)

MS (ESI^+): 409 $[M+Na]^+$

Example 72

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.37 (1H, m), 1.59-1.81 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 2.93 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.50-3.63 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J=10.7, 4.2Hz), 3.86 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz, 2.1Hz), 7.07 (4H, s), 7.11 (1H, s)

MS (ESI^-): 369 $[M-H]^-$

Example 73

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 1.56 (1H, dd, J=14.1, 3.9Hz), 1.94-2.04 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=13.9, 13.2Hz), 2.51 (2H, q, J=7.5Hz), 3.24-3.37 (1H, m), 3.57-3.63 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.22 (1H, d, J=9.1Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.01 (5H, m), 7.41 (1H, d, J=1.2Hz)

MS (ESI^+): 425 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.69 minutes

Example 74

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-6-

(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.50 (1H, m), 1.54-1.85 (2H, m), 2.57 (2H, d, J=7.6Hz), 2.90-3.18 (1H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J=10.7, 5.9Hz), 3.60-3.78 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.01-7.11 (5H, m)

MS (ESI^+): 404 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 12.33 minutes

Example 75

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

The target compound was obtained by performing the same operation as in Example 67 with the use of the corresponding staring material and reagents.

[0372] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.73 (1H, d, J=10.1Hz), 2.00-2.12 (2H, m), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 3.35 (1H, dd, J=9.3, 9.3Hz), 3.58-3.72 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.93 (2H, s), 3.99 (1H, d, J=8.9Hz), 7.09 (4H, s), 7.13 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz)

MS (ESI^+): 474 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 13.09 minutes

Examples 76 to 78

The target compounds were obtained by performing the same operation as in Example 68 with the use of the corresponding staring raw materials and reagents, respectively.

[0373] Example 76

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Isopropylbenzyl)-2-methoxy-phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.29-1.42 (1H, m), 1.59-1.81 (2H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J=10.7, 6.0Hz), 3.62-3.85 (5H, m), 3.84 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.05-7.11 (5H, m)

MS (ESI$^+$): 400 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 13.07 minutes

Example 77

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.24 (3H, t, J=7.5Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 1.61-1.78 (1H, m), 1.85 (1H, dt, J=13.4, 3.7Hz), 2.56-2.68 (3H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.80 (1H, dd, J=10.9, 3.9Hz), 3.94 (2H, s), 7.04-7.27 (8H, m)

MS (ESI$^+$): 357 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 12.12 minutes

Example 78

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Hydroxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.43-1.52 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.85 (1H, dt, J=12.5, 3.7Hz), 2.55-2.66 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.88 (2H, s), 6.68-6.74 (2H, m), 7.00-7.14 (5H, m), 7.20-7.25 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 362 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 13.70 minutes

Example 79

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-hydroxyphenyl-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

In a nitrogen stream, a solution of the (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (40 mg, 0.1 mmol) as obtained in Example 74 in methylene chloride (1 mL) was cooled to -78°C and a BBr_3 methylene solution (1.0 M, 0.31 mL) was added dropwise thereto and the mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes and under cooling with ice for two hours. Furthermore the BBr_3 methylene chloride solution (0.2 mL) was added dropwise thereto and the mixture solution was stirred at the same temperature for 3.5 hours, and then a sodium hydroxide methanol solution (0.93 mL) was added thereto. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (3.5 mg, 9.1%).

[0374] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.87-0.98 (1H, s), 1.19 (3H, t, J=7.8Hz), 1.39-1.52 (1H, m), 1.59-1.66 (1H, m), 1.78-1.83 (1H, dt, J=13.5, 3.6Hz), 2.56 (2H, q, J=7.8, 7.5Hz), 2.96-3.07 (1H, m), 3.34 (1H, s), 3.54-3.59 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.6, 3.9Hz), 3.80 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.05 (4H, s)

MS (ESI$^+$): 372 $[M]^+$

HPLC Retention Time: 11.2 minutes

Example 80

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Cyclopropylbenzyl)phenyl-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetramethyl-hexahydro[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo-

[1,2-d][1,3]dioxin-4-yl)benzyl]phenol

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Hydroxybenzyl)phenyl-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (47 mg, 0.136 mmol) as obtained in Example 78 was dissolved in N,N-dimethylformamide (1 mL) and the resulting mixture was stirred under cooling with ice. 2,2-Dimethoxypropane (142 mg, 1.36 mmol) and successively p-toluenesulfonic acid hydrate (2 mg) were added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and a saturated ammonium chloride aqueous solution was added thereto to stop the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate. The residue obtained distilling the solvent under reduced pressure was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate: n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (34 mg, 59%).

[0375] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.24 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.73 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (1H, m), 2.94 (1H, dt, J=4.0, 11.0Hz), 3.59-3.92 (7H, m), 4.85 (1H, s), 6.71-6.76 (2H, m), 7.00-7.08 (5H, m), 7.19-7.23 (1H, m)

(2) Synthesis of Trifluoromethanesulfonic Acid 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetramethyl-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4-yl)benzyl]phenyl Ester

4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-Tetramethyl-hexahydro[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4-yl)benzyl]phenol (34 mg, 0.08 mmol) was dissolved in methylen

chl ride (0.8 mL) and the mixture was stirred under cooling with ice. Pyridine (15 mg, 0.19 mmol), 2-[N,N-bis(trifluoromethanesulfonyl)amino]pyridine (34 mg, 0.096 mmol), and successively N,N-dimethylaminopyridine (1 mg) were added thereto and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and water was added thereto to stop the reaction. The mixture was extracted with methylene chloride and the organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain the title compound (37 mg, 83%).

[0376] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.24 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.43 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.74 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (1H, m), 2.96 (1H, dt, J=11.1, 3.6Hz), 3.59-3.92 (5H, m), 3.98 (2H, s), 7.00-7.03 (2H, m), 7.10-7.35 (6H, m)

(3) Synthesis of (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-Cyclopropylbenzyl)phenyl]-2,2,8,8-tetramethyl-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin

In a nitrogen stream, toluene (0.5 mL)-water (0.017 mL) was added to a mixture of trifluoromethanesulfonic acid 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetramethyl-hexahydro[1,3]dioxole[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4-yl)benzyl]phenyl ester (38 mg, 0.068 mmol), K_3PO_4 (65 mg, 0.31 mmol), sodium bromide (7 mg, 0.068 mmol), cyclo-propylboronic acid (9 mg, 0.10 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (8.0 mg, 0.007 mmol), and the reaction mixture was heated at 100°C and stirred for six hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and water was

added thereto. The resulting solution was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by preparative TLC [developing solution=ethyl acetate:n-hexane(1:4)] to obtain the title compound (10 mg, 33%).

[0377] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.62-0.68 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.10-1.24 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.74 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 2.94 (1H, dt, J=10.9, 3.6Hz), 3.59-3.96 (8H, m), 6.96-7.07 (7H, m), 7.16-7.25 (1H, m)

(4) Synthesis of (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Cyclopropyl-benzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

A solution of (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-cyclo-propylbenzyl)phenyl]-2,2,8,8-tetramethyl-hexahydro[1,3]-dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin (10 mg, 0.022 mmol) in dioxane (0.2 mL) was cooled to 0°C and a 2N hydro-chloric acid solution (0.2 mL) was added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at the same temperature for three hours, and then a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was addad thereto. The resulting solution was extracted with methylene chloride and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by preparative TLC [developing solution= methanol:methylene chloride (1:10)]

to obtain the title compound (4.5 mg, 51%).

[0378] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.63-0.68 (2H, m), 0.91-0.98 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.62-1.78 (1H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.68 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J=10.9, 3.9Hz), 3.93 (2H, s), 6.85-7.16 (7H, m), 7.21-7.26 (1H, m)

MS (ESI^+): 386 $[M+H_2O]^+$

HPLC Retention Time: 18.49 minutes

Measurement Conditions of HPLC

Column: YMC-Pack ODS-A 6.0×150 mm, 5 μm

Mobile Phase: Elution by applying a gradient of from 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) plus 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) to 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) for 20 minutes, and thereafter under the same condition [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] for five minutes

Flow Rate: 1.5 mL/minute

Column Temperature: Room temperature

Detection Condition: Total plot of the entire wavelength of 230 to 400 nm

Example 81

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ehylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

(1) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)- and (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]cyclohexanol

In a nitrogen stream, an n-butyllithium hexane solution (2.44 M, 0.368 mL) was added dropwise to an solution of 2-bromo-4-(4-ethylbenzyl)-1-fluorobenzene (0.263 g, 0.9000 mmol)

in ether (3.0 mL) at -78°C and the mixture solution was stirred at the same temperature for two hours. To this solution, a solution of 2,3,4-tris-benzyloxy-5-methylcyclohexane (0.483 g, 0.900 mmol) in THF (1.5 mL) was added thereto and the reaction mixture was stirred for two hours. The reaction was stopped by addition of a saturated ammonium chloride aqueous solution and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:4)] to obtain a (1R)-isomer (0.117 g, 17.3%) and a (1S)-isomer (0.311 g, 46.1%) of the title compound.

[0379] (1R)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.32 (3H, m), 1.81-1.92 (1H, br), 2.20-2.38 (2H, br), 2.62 (2H, q, J=9.8Hz), 3.07 (1H, br), 3.40-3.55 (1H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.84-4.06 (4H, m), 4.28 (1H, d, J=12.3Hz), 4.45 (2H, s), 4.58 (2H, t, J=12.1Hz), 4.80-4.96 (3H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 6.86-7.00 (1H, m), 7.02-7.44 (23H, m), 7.52-7.60 (1H, m)

(1S)-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, t, J=1.5Hz), 1.34-1.55 (1H, br), 1.84 (1H, t, J=2.4Hz), 2.50 (2H, q, J=1.5Hz), 2.75 (1H, dd, J=2.4, 0.9Hz), 2.93 (1H, d, J=0.9Hz), 3.37 (1H, dd, J=10.5, 6.6Hz), 3.57-3.78 (3H, m), 3.86-4.06 (3H, m), 4.40-5.00 (8H, m), 6.80-7.60 (26H, m), 7.72-7.84 (1H, m)

(2) Synthesis of (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ehylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-

tetraol

To a mixture solution of (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]cyclohexanol (271 mg, 0.361 mmol) in methanol-THF (1:1) mixed solvent (20 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (40 mg) was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 30 minutes, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methanol: methylene chloride (1:10)] to obtain the title compound (44.6 mg, 31.6%).

[0380] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.15-1.26 (1H, m), 1.48 (1H, dd, J=13.5, 13.2Hz), 2.57 (2H, q, J=7.8Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.5, 3.0Hz), 3.30-3.80 (1H, m), 3.50 (1H, dd, J=9.9, 5.7Hz), 3.53-3.66 (2H, m), 3.83-3.92 (3H, m), 6.94 (1H, dd, J=12.3, 8.1Hz), 7.00-7.25 (5H, m), 7.95 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz)

MS (ESI$^+$): 413 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 10.9 minutes

Example 82

(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

To a solution of (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]cyclohexanol (33 mg, 0.044 mmol) as obtained in Example 81 in methanol-THF (1:1) mixture(1.4 mL), a 20% palladium hydroxide catalyst (7.5 mg) was added. The mixture

was stirred under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours, and then the catalyst was filtered off. The solvent was distilled under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution= methanol:methylene chloride (1:10)] to obtain the title compound (17.5 mg, 100%).

[0381] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.79 (1H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.57 (2H, q, J=7.8Hz), 3.32-3.45 (1H, m), 3.60-3.71 (3H, m), 3.90 (2H, s), 3.94 (1H, d, J=9.0Hz), 6.91 (1H, dd, J=12.3, 8.1Hz), 7.02-7.12 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz)

MS (ESI$^+$): 413 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 11.7 minutes

Example 83

(1R,2R,3S,4R,5R)-5-Hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

The target compound was obtained by performing the same operation as in Example 81 with the use of the corresponding starting material and reagents.

[0382] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.62-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J=10.5, 8.7Hz), 3.62-3.72 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.70-6.82 (2H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.8Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 375 $[M+H]^+$

HPLC Retention Time: 9.53 minutes

Example 84

(1S,2R,3S,4R,5R)-5-Hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-

phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol

The target compound was obtained by performing the same operation as in Example 81 with the use of the corresponding starting material and reagents.

[0383] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.28-1.44 (1H, m), 1.56 (1H, t, J=13.2Hz), 2.35 (1H, dt, J=13.5, 3.0Hz), 3.45 (1H, dd, J=11.1, 6.0Hz), 3.60-3.70 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.77-6.82 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.06-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 397 $[M+Na]^+$

HPLC Retention Time: 14.6 minutes

Example 85

4-[1-(4-Ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]-6-(hydroxymethyl)-cyclohexane-1,2,3-triol

(1) Synthesis of 1-(4-Ethylbenzyl)-1H-indole

To a solution of indole (4.0 g, 34.1 mmol), potassium hydroxide (2.40 g, 42.6 mmol) in ethanol (200 mL) was added and the mixture solution was stirred at room temperature for two hours. The solvent was distilled under reduced pressure. The residue was dissolved in acetone (200 mL), and 1-chloromethyl-4-ethylbenzene (5.28 g, 34.1 mmol) was added thereto. The reaction mixture was stirred at room temperature a whole day and night, and then subjected to Celite filtration and the filtrate was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:500)] to obtain the title compound (3.8 g, 47%).

[0384] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.60 (2H,

q, J=7.6Hz), 5.27 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=3.1, 0.7Hz), 7.03 (2H, d, J=7.6Hz), 7.07-7.22 (5H, m), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=6.8Hz)

(2) Synthesis of 3-Bromo-1-(4-ethylbenzy)-1H-indole

A solution of 1-(4-ethylbenzyl)-1H-indole (2.0 g, 8.50 mmol) in DMF (20 mL) was added dropwise to a solution of bromine (0.46 mL, 8.93 mmol) in DMF (20 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for two hours, and then poured into an ice-cooled sodium pyrosulfurous acid aqueous solution. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), and then the solvent was distilled under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate and n-hexane to obtain the title compound (1.68 g, 63%).

[0385] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 5.23 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J=8.0Hz), 7.11-7.22 (5H, m), 7.30 (1H, dd, J=6.5, 1.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=6.5, 1.9Hz)

(3) Synthesis of (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbnezyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[1-(4-ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]-cyclohexanol

In a nitrogen stream, a solution of 3-bromo-1-(4-ethylbenzyl)-1H-indole (427 mg, 1.36 mmol) in THF (8 mL) was cooled to -78°C, and an n-butyllithium hexane solution (1.6 M, 0.89 mL, 1.43 mmol) was added thereto. The reaction mixture

was stirred at the same temperature for five minutes. To this solution, a solution of (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)-cyclohexanone (875 mg, 1.63 mmol) in THF (5.6 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for two hours. The reaction was stopped by addition of a saturated ammonium chloride aqueous solution. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and then dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent was purified by silica gel column chromatography [developing solution=ethyl acetate:n-hexane (1:10)] to obtain a less polar-isomer (354 mg, 34%) and a more polar-isomer (115 mg, 11%) of the title compound.

[0386] Less Polar-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.93 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.61 (2H, q, J=7.2Hz), 3.40-5.22 (15H, m), 7.02-7.40 (28H, m), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz) More Polar-Isomer: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.41-5.24 (15H, m), 6.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03-7.34 (27H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6Hz)

(4) Synthesis of 1-(4-Ethylbenzyl)-3-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-trisbenzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-1H-indole

In a nitrogen stream, triethylsilane (0.21 mL, 1.22 mmol) was added dropwise to a solution of (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbnezyloxy-5-benzyloxymethyl-1-[1-(4-ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]cyclohexanol (469 mg, 0.61 mmol) in methylene chloride (6 mL) at 0°C. A boron trifluoride-diethyl ether complex (0.093

mL, 0.73 mmol) was added dropwise thereto over five minutes and the reaction mixture was stirred at 0°C for two hours. A saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained by distilling the solvent under reduced pressure was purified by silica gel column chromatography [developing solution= ethyl acetate: n-hexane (1:15)] to obtain the title compound (232 mg, 51%).

[0387] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.87 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.36 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 3.59-3.70 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.12 (1H, t, J=8.6Hz), 4.38 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=11.4Hz), 4.54 (1H, d, J=2.7Hz), 4.58 (1H, d, J=3.1Hz), 4.80 (1H, d, J=10.7Hz), 4.89 (1H, d, J=10.7Hz), 4.98 (1H, d, J=10.7Hz), 5.25 (2H, d, J=4.9Hz), 6.97 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.0Hz), 7.08-7.35 (24H, m), 7.62 (1H, d, J=7.2Hz)

(5) Synthesis of (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[1-(4-Ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol

In a nitrogen stream, dimethylsulfide (0.72 mL) and a boron trifluoride-diethyl ether complex (0.36 mL, 2.8 mmol) were added to a solution of 1-(4-ethylbenzyl)-3-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-1H-indole (213 mg, 2.28 mmol) in methylene chloride (4.7 mL) under cooling with ice. The mixture solution was stirred at room temperature for 64 hours, and then water was added thereto under cooling with ice and the resulting solution was

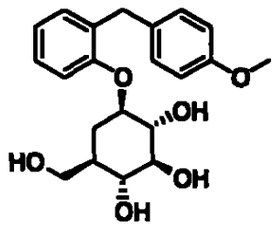
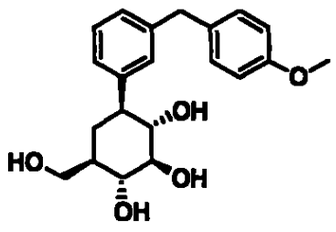
extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate) and then the solvent was distilled under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography [developing solution=methylene chloride: methanol (50:1)] to obtain the title compound (45 mg, 41%).

[0388] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.66 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.33 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=10.7, 6.1Hz), 3.69 (1H, dd, J=10.7, 4.2Hz), 3.76-3.88 (3H, m), 5.29 (2H, s), 6.98-7.11 (6H, m), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=7.6Hz)
MS (ESI$^+$): 396 $[M+H]^+$

The structural Formulae of the compounds of the above-described Examples are shown in Table 1 to Table 10.

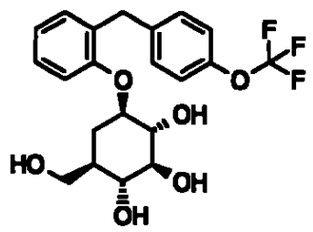
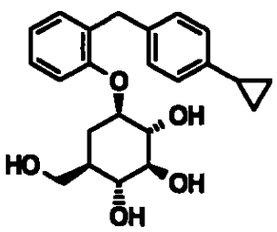
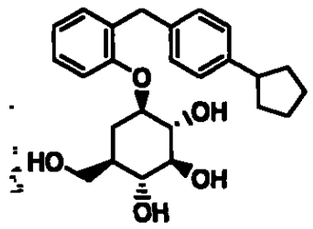
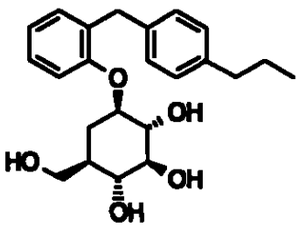
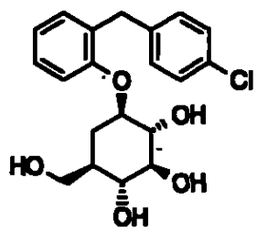
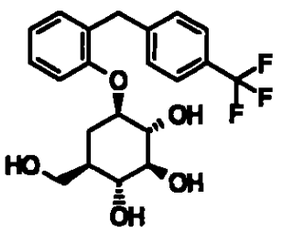
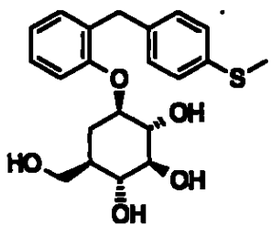
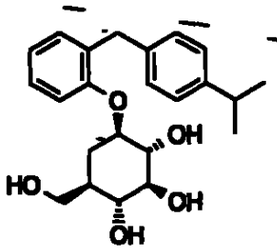
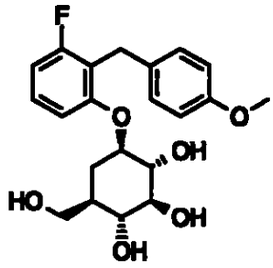
[0389] [Table 1]

Table 1

Example	Structural Formula
Example 1	
Example 2	

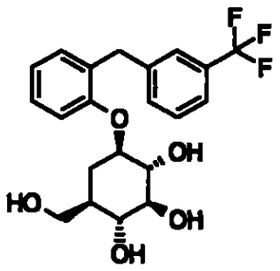
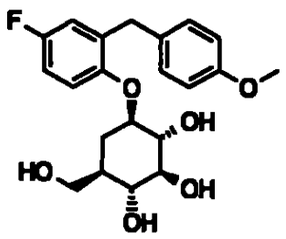
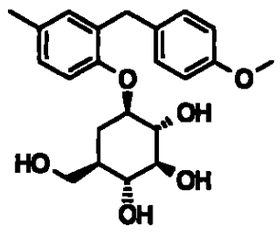
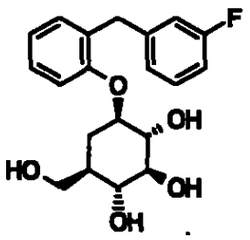
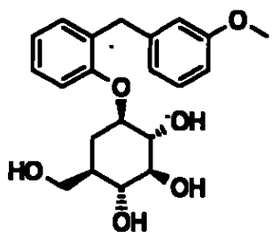
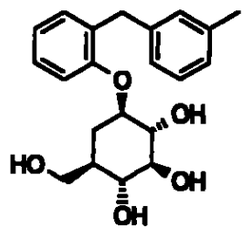
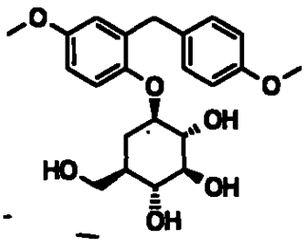
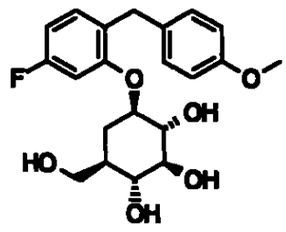
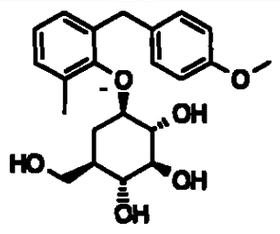
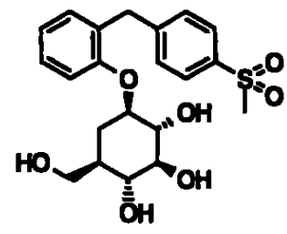
[0390] [Table 2]

Table 2

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 3		Example 8	
Example 4		Example 9	
Example 5		Example 10	
Example 6		Example 11	
Example 7		Example 12	

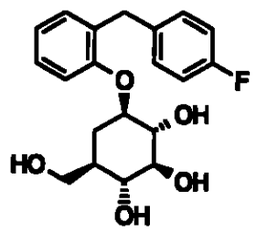
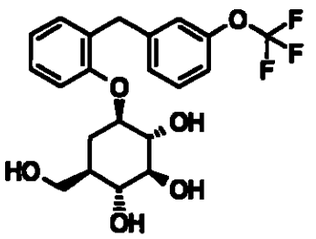
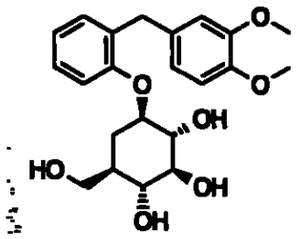
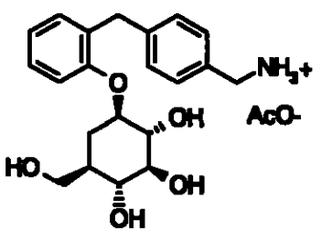
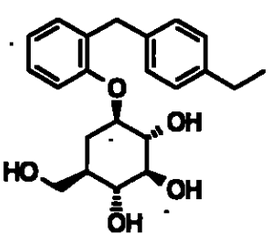
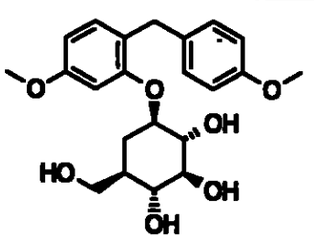
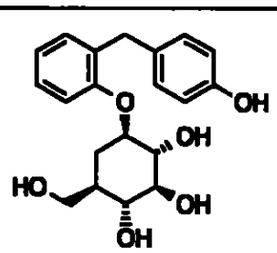
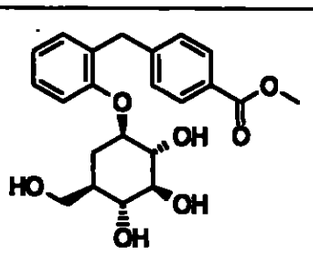
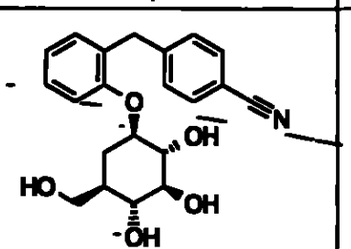
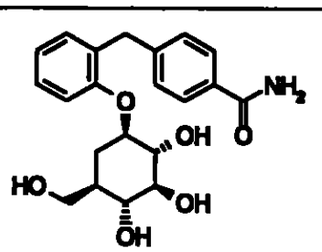
[0391] [Table 3]

Table 3

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 13		Example 18	
Example 14		Example 19	
Example 15		Example 20	
Example 16		Example 21	
Example 17		Example 22	

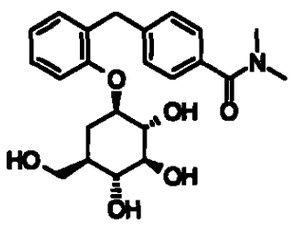
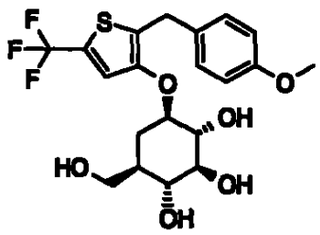
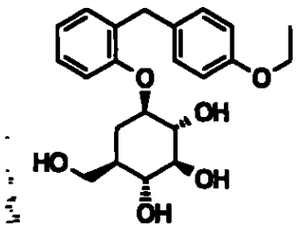
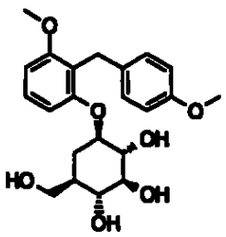
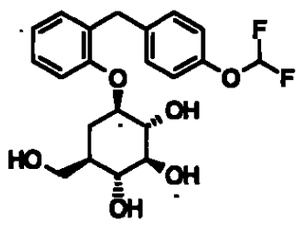
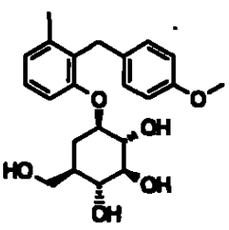
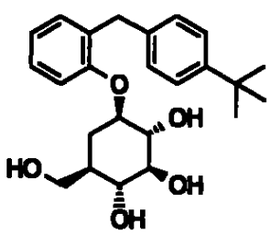
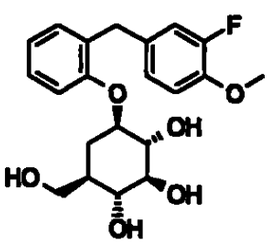
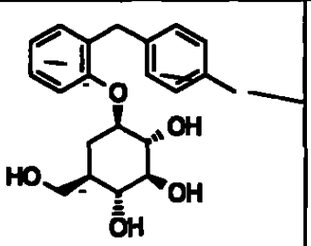
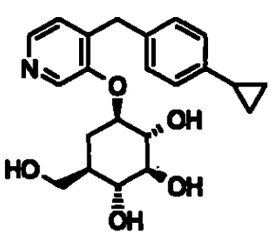
[0392] [Table 4]

Table 4

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 23		Example 28	
Example 24		Example 29	
Example 25		Example 30	
Example 26		Example 31	
Example 27		Example 32	

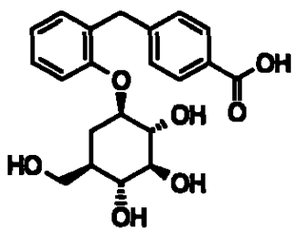
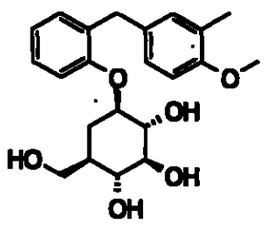
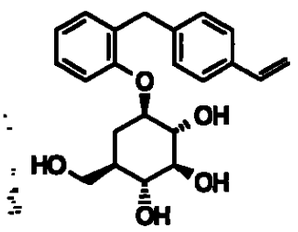
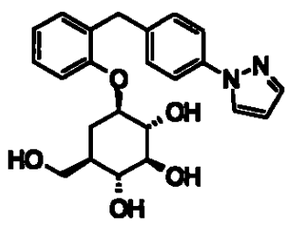
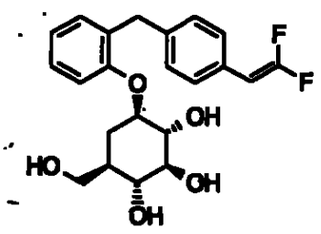
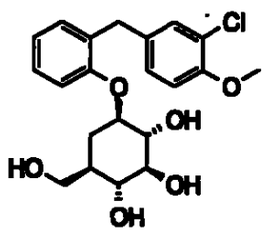
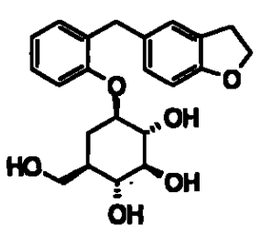
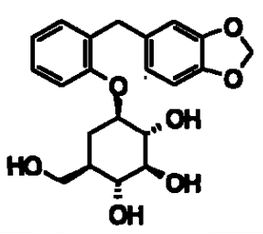
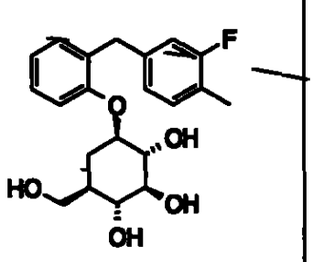
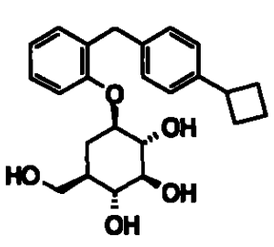
[0393] [Table 5]

Table 5

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 33		Example 38	
Example 34		Example 39	
Example 35		Example 40	
Example 36		Example 41	
Example 37		Example 42	

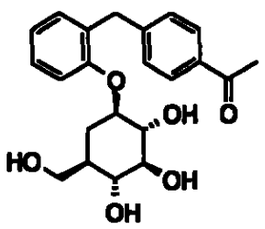
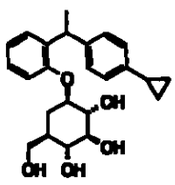
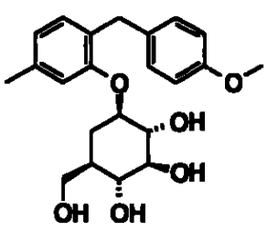
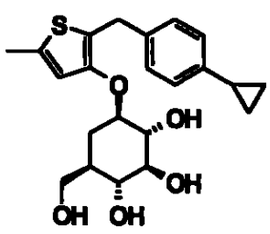
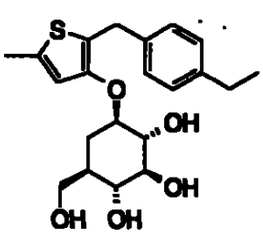
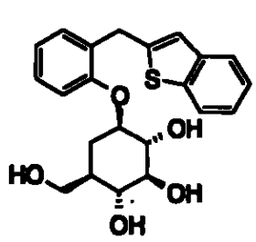
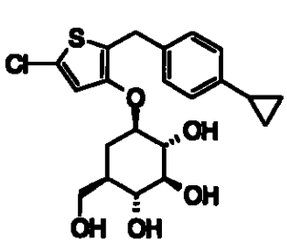
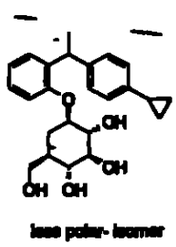
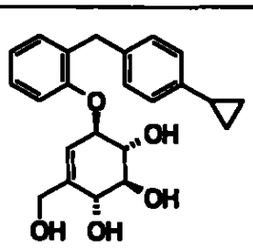
[0394] [Table 6]

Table 6

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 43		Example 48	
Example 44		Example 49	
Example 45		Example 50	
Example 46		Example 51	
Example 47		Example 52	

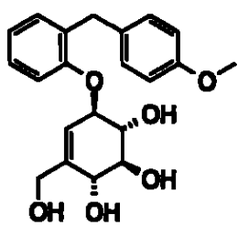
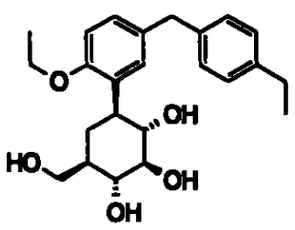
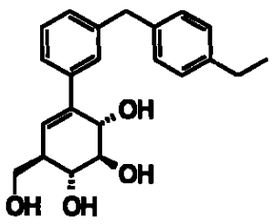
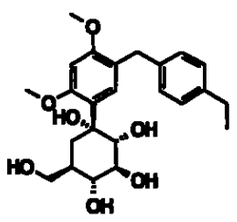
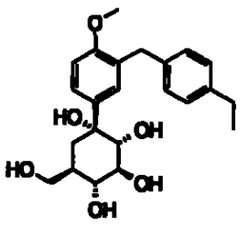
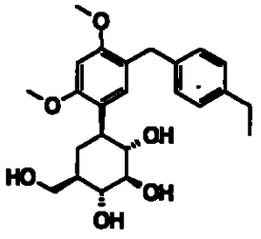
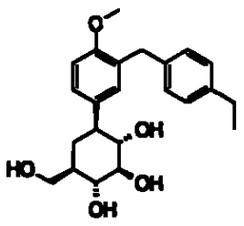
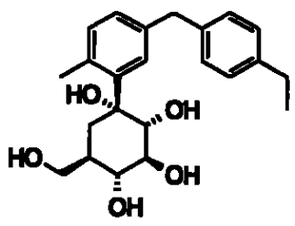
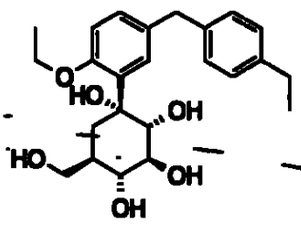
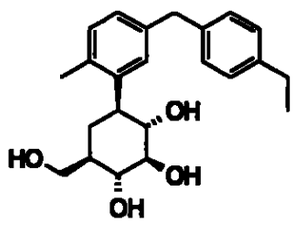
[0395] [Table 7]

Table 7

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 53		Example 58	 more polar- isomer
Example 54		Example 59	
Example 55		Example 60	
Example 56		Example 61	
Example 57	 less polar- isomer	Example 62	

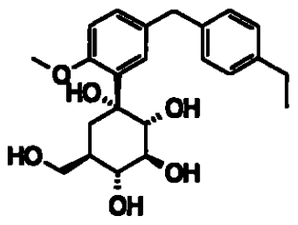
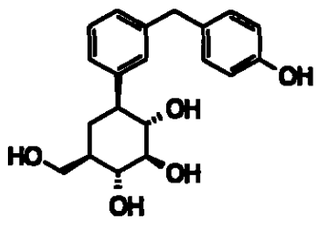
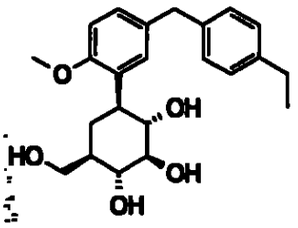
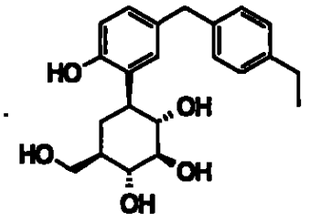
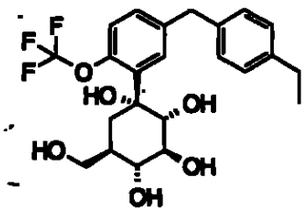
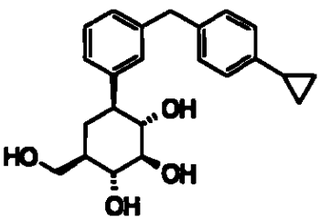
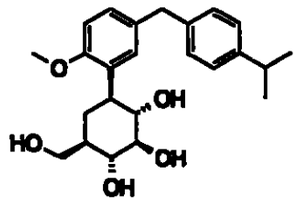
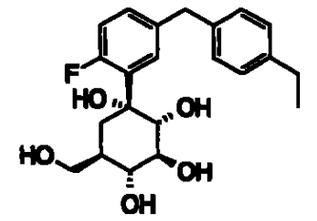
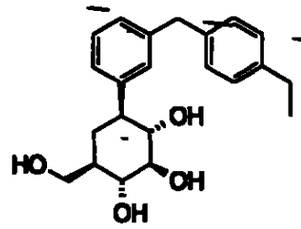
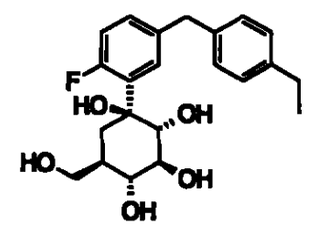
[0396] [Table 8]

Table 8

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 63		Example 68	
Example 64		Example 69	
Example 65		Example 70	
Example 66		Example 71	
Example 67		Example 72	

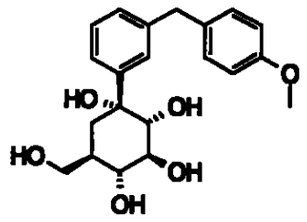
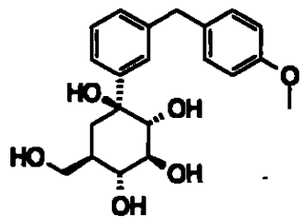
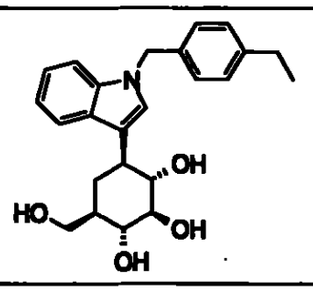
[0397] [Table 9]

Table 9

Example	Structural Formula	Example	Structural Formula
Example 73		Example 78	
Example 74		Example 79	
Example 75		Example 80	
Example 76		Example 81	
Example 77		Example 82	

[0398] [Table 10]

Table 10

Example	Structural Formula
Example 83	
Example 84	
Example 85	

[0399] Experimental Example 1

Test for Confirming Action of Inhibiting Human Na^+-Glucose Co-transporters (SGLT1 and SGLT2)

(1) Preparation of Human SGLT1 Expression Vector

PCR was performed by KOD+DNA polymerase (a product of Toyobo Co., Ltd.) by taking a human small intestine-derived cDNA library (a product of Clontech) as a template with the use of a synthesized DNA primer to amplify human SGLT1 cDNA. Then, the amplified fragment was cloned to pcRII-Topo vector with the use of a Topo TA Cloning Dual Promoter kit (a product of Invitrogen) and introduced into *E. coli* competent cells

(TOP10, a product of Invitrogen) and clones which exhibited resistance to ampicillin were proliferated in an LB medium containing ampicillin (50 mg/L). From the proliferated *E. coli*, a plasmid was purified according to the usual way (see Maniatis et al., Molecular Cloning). By taking this plasmid as a template, PCR was performed by KOD+DNA polymerase with the use of a synthetic DNA primer into which restriction enzyme recognition sites had been introduced to amplify human SGLT1 cDNA (a fragment added with an Eco RI recognition site on the upstream side and a Hind III recognition site on the downstream side). This amplified fragment was subjected to Eco RI and Hind III digestion, and the digested fragments were connected to the recognition sites of expression vector pcDNA 3.1(-) (a product of Invitrogen) with the use of a Rapid DNA Ligation kit (a product of Roche Diagonostic). The connected expression vector was introduced into *E. coli* competent cells (DH5α, a product of Invitrogen) and proliferated in an ampicillin-containing LB medium to obtain a human SGLT1 expression vector according to the usual way.

[0400] (2) Preparation of Human SGLT2 Expression Vector

PCR was performed by KOD+DNA polymerase by taking a human kidney-derived cDNA library (a product of Clontech) as a template with the use of a synthesized DNA primer to amplify human SGLT2 cDNA. Then, the amplified fragment was cloned to pcRII-Topo vector with the use of the Topo TA Cloning Dual Promoter kit and then introduced into *E. coli* competent cells (TOP10) and clones which exhibited resistance to ampicillin were proliferated in an LB medium containing ampicillin (50

mg/L). From the proliferated *E. coli*, a plasmid was purified according to the usual way. By taking this plasmid as a template, PCR was performed by KOD+DNA polymerase with the use of a synthetic DNA primer into which restriction enzyme recognition sites had been introduced to amplify human SGLT2 cDNA (a fragment added with Xho I recognition site on the upstream side and a Hind III recognition site on the downstream side). This amplified fragment was subjected to Xho I and Hind III digestion, and the digested fragments were connected to their recognition sites of the expression vector pcDNA 3.1(-) with the use of the Rapid DNA Ligation kit. The connected expression vector was introduced into *E. coli* competent cells (DH5α) and proliferated in an ampicillin-containing LB medium to obtain a human SGLT2 expression vector according to the usual way.

[0401] (3) Preparation of Human SGLT1 Stable Expression Cell and Human SGLT2 Stable Expression Cell

The human SGLT1 expression vector or the human SGLT2 expression vector which was digested with restriction enzyme Pvu I was introduced into CHO-K1 cells with the use of FuGene (a product of Roche Diagonostics). After introduction of the gene, the cells were incubated in a DMEM medium (a product f Gibco) containing penicillin (50 U/mL, a product of Sigma), streptomycin (50 mg/L, a product of Sigma), Geneticin (200 mg/L, a product of Nakalai Tesque) and 20% bovine fetal serum in the presence of 5% CO_2 at 37°C for about three weeks to obtain Genticin-resistant clones. From these clones, cells capable of stably expressing human SGLT1 or the human SGLT2

were selected and obtained by using sodium dependent sugar (methyl-α-D-glucopyranoside) intake activity as an index.

[0402] (4) Measurement of Methyl-α-D-glucopyranoside Intake Inhibition Activity

The human SGLT1 stable expression CHO cells or the human SGLT2 stable expression CHO cells was seeded in a 96-well plate to a density of 30,000 to 40,000 cells/well and incubated for four to six days. Next, the medium of the culture plate was removed, and a pretreatment buffer (a buffer containing 140 mM of choline chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of calcium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 10 mM of 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid and tris(hydroxymethyl)-aminomethane and having a pH of 7.4) was added in an amount of 150 μL per well and then left to stand at 37°C for 20 minutes. The pretreatment buffer was removed and the pretreatment buffer was again added in an amount of 50 μL per well and then left to stand at 37°C for 20 minutes. To 100 mL of a buffer (a buffer containing 140 mM of sodium chloride, 1 mM of potassium chloride, 1mM of magnesium chloride, 1 mM of methyl-α-D-glucopyranoside, 10 mM of 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid and tris(hydroxymethyl)aminomethane and having a pH of 7.4), there was added and mixed 6.3 mL of methyl-α-D-(U-^{14}C)glucopyranoside (200 mCi/L, a product of Amersham Pharmacia Biotech) to prepare an intake buffer, and a test compound was dissolved in this intake buffer and the resulting solution was used as a buffer for determining inhibition activity. Further, as a control, a test compound-free intake buffer was used.

Furthermore, in order to determine a basic intake in the absence of the test compound and sodium, a basic intake buffer containing 140 mM of choline chloride instead of the sodium chloride was prepared in the same manner and used in the determina-tion. The pretreatment buffer was removed from the wells of the culture plate and a buffer for determining inhibition activity was added in an amount of 35 μL per well and was left to stand at 37°C for 45 minutes. Then, the buffer for determining inhibition activity was removed and a washing buffer (a buffer solution containing 140 mM of choline chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of calcium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 10 mM of methyl-α-D-glucopyranoside, 10 mM of 2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid and tris-(hydroxymethyl)aminomethane and having a pH of 7.4) was added in an amount of 300 μL per well and immediately removed. This washing operation was repeated again and a cell solubilizing solution (1 M of sodium hydroxide and 0.1% of sodium lauryl sulfate) was added in an amount of 30 μL per well to solubilize cells. Thereto was added 15 μL of 2 M hydrochloric acid, and 40 μL of the obtained solution was transferred to a Luma-plate (a product of Packard) and was left to stand overnight at room temperature to evaporate the solvent. The radioactivity of the sample on the plate was determined on a Topcount (manufactured by Packard). The test compound concentration (IC_{50} value) which inhibited 50% of intake, when the value obtained by deducting a basic intake from the intake of the control was taken as 100%, was calculated from the

concentration-inhibition curve by using an arithmetic software (ELfit ver.3). As a result, the compounds of the present invention exhibited remarkable SGLT2 inhibition action. The IC_{50} values for the SGLT2 inhibition of the representative compounds of the present invention are shown in Table 11.

[0403] [Table 11]

Table 11

Test Compound	IC_{50} Value (nM)	Test Compound	IC_{50} Value (nM)
Example 1	61	Example 59	8.9
Example 2	111	Example 62	7.1
Example 8	7	Example 64	6.6
Example 11	14	Example 68	18
Example 12	18	Example 69	5.1
Example 25	31	Example 70	7.4
Example 42	7.7	Example 73	11
Example 44	16	Example 54	14
Example 55	17		

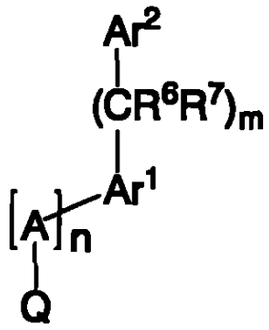
INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0404] By the present invention, cyclohexane compounds which exhibit the action of inhibiting SGLT2 activity or their pharmaceutically acceptable salts can be provided. The compounds of the present invention are useful as prophylactic or therapeutic agents for diabetes, diabetes-related diseases or diabetic complications.

CLAIMS

1. A compound represented by formula (I)

[Formula 1]



(I)

wherein

A is -O-, -CH_2-, or -NH-;

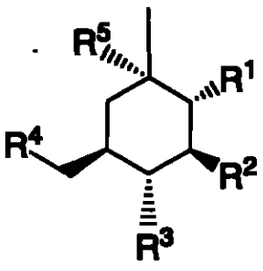
n is an integer selected from 0 and 1;

R^6 and R^7 are each independently a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group

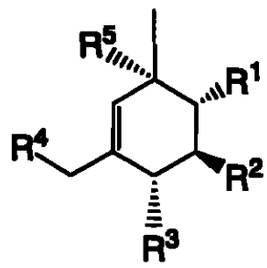
m is an integer selected from 1 to 3;

Q is selected from Q^1 to Q^5 represented by the following formulae:

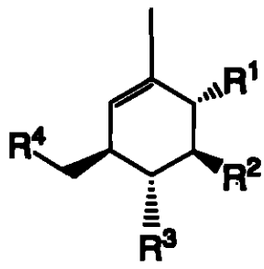
[Formula 2]



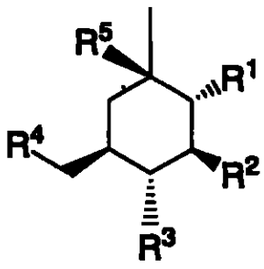
Q1



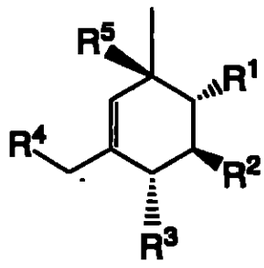
Q2



Q3



Q4



Q5

wherein

R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are each independently selected from a hydrogen atom, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Ra, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Ra, a C_7-C_{14} aralkyloxy group which may be substituted with one or more Rb, and -OC(=O)Rx;

Rx is a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Ra, an aryl group which may be substituted with one or more Rb, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rb, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Ra, or -NReRf,

Ar^1 is an arylene group which may be substituted

with one r more Rb, or a heteroarylene group which may be substituted with one or more Rb, where the heteroarylene group may form a fused ring with an aromatic carbocycle or an aromatic heterocycle;

Ar^2 is an aryl group which may be substituted with one or more Rb, or a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rb;

Ra is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, a C_1-C_6 alkylsulfonyl group, -NRfRg, and a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc;

Rb is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_6 alkenyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_7-C_{14} aralkyl group which may

be substituted with one or more Rd, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, a C_1-C_6 alkylsulfonyl group, -NRfRg, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_3 alkylenedioxy group, a heterocyclyl group, $-CO_2Ri$, and -CONRiRj;

Rc is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxy group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, an aryloxy group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more Rd, an amino group, a C_1-C_6 alkylamino group, and a di(C_1-C_6 alkyl)amino group;

Rd is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms, a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, an amino group, a C_1-C_6 alkylamino group, and a di(C_1-C_6 alkyl)amino group;

Re is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, or a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd;

Rf is a hydrogen atom, or a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc;

Rg is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a carbamoyl group, a C_1-C_6 alkoxycarboxy group which may be substituted with one or more Rc, or a C_1-C_6 alkylsulfonyl group which may be substituted with one or more Rc;

Re and Rf, and Rf and Rg may form a 4- to 7-membered heterocycle together with the nitrogen

atom to which they are bonded, respectively; and

Ri and Rj are each independently selected from a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more Rc, a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one or more Rc, and a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more Rd,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein n is 1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein A is -O- or -NH-, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 2 or 3, wherein the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ is bonded to a ring atom adjacent to the ring atom to which the substituent A is bonded on Ar^1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to claim 1, wherein n is 0, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to claim 5, wherein the substituent $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ is bonded to the second ring atom departing from the ring atom to which Q is bonded on Ar^1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to any one of claims 1 to 6, wherein m is 1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to any one of claims 1 to 7, wherein Ar^1 is a phenylene group, a naphthylene group, a

thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group, or a pyrazolylene group, where these groups may be substituted with one or more Rb,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein Ar^2 is a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group, or a 2,3-dihyrobenzothienyl group, where these groups may be substituted with one or more Rb,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound according to any one of claims 1 to 9, wherein

R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and -OC(=O)Rx,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to claim 1, wherein m is 1; n is 1; A is -O- or -NH-; Ar^1 is a phenylene group, a naphthylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group, or a pyrazolylene group, where these groups may be substituted with one or more Rb; Ar^2 is a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group, or a 2,3-dihyrobenzothienyl group, where these groups may be substituted with one or more Rb; and R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and

-OC(=O)Rx,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to claim 1, wherein m is 1; n is 0; Ar^1 is a phenylene group, a naphthylene group, a thienylene group, a pyridinylene group, an indolylene group or a pyrazolylene group, where these groups may be substituted with one or more Rb; Ar^2 is a phenyl group, a naphthyl group, a thienyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzodioxolyl group, a 2,3-dihydrobenzofuranyl group, or a 2,3-dihyrobenzothienyl group, where these groups may be substituted with one or more Rb; and R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are each independently selected from a hydroxy group and -OC(=O)Rx, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound selected from:

[2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[1S,2R,3R,4R,6S]-4-hydroxymethyl-6-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3-triol;

[2-(4-trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-cyclopentylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-chlorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(2-benzylphenyl)-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-isopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyclopropylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-n-propylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methylsulfanylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[3-fluoro-2-(4-meth xybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-trifluoromethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-methoxyphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-6-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-4-fluorophenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methylsulfonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-fluorobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3,4-dimethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-hydroxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyanobenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-trifluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-aminomethylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-

pyranoside;

[2-(4-methoxycarbonylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-carbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-difluoromethoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-tert-butylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5-trifluoromethylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[3-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-3-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[4-(4-cyclopropylbenzyl)pyridin-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-carboxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-vinylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

{2-[4-(2,2-difluorovinyl)benzyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(3-fluoro-4-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-

pyranoside;

[2-(4-methoxy-3-methylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3-chloro-4-methoxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(3,4-methylenedioxybenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-cyclobutylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-acetylbenzyl)phenyl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-methoxybenzyl)-5-methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

[2-(benzothiophen-2-yl)methylphenyl]-5a-carba-β-D-gluco-pyranoside;

(R)-{2-[1-(4-cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(S)-{2-[1-(4-cyclopropylphenyl)ethyl]phenyl}-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-cyclopropylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[2-(4-ethylbenzyl)-5-methylthiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

[5-chloro-2-(4-cyclopropylbenzyl)thiophen-3-yl]-5a-carba-β-D-glucopyranoside;

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-cyclopropylbenzyl)phenoxy]-4-

(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2S,3R,6R)-4-hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxybenzyl)-phenoxy]cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)-4-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2,4-dimethoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2,4-dimethoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-isopropylbenzyl)-2-methoxy-phenyl]-6-

(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ethylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-hydroxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-ethylbenzyl)-2-hydroxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-cyclopropylbenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-ethylbenzyl)-2-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-5-hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-5-hydroxymethyl-1-[3-(4-methoxybenzyl)-phenyl]cyclohexane-1,2,3,4-tetraol; and

4-[1-(4-ethylbenzyl)-1H-indol-3-yl]-6-(hydroxymethyl)-cyclohexane-1,2,3-triol,

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 13, which is used as a Na^+-glucose co-transporter inhibitor.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 13, which is used for preventing or treating diabetes, diabetic complications caused by hyperglycemia, or obesity.

16. The pharmaceutical composition according to claim 15,

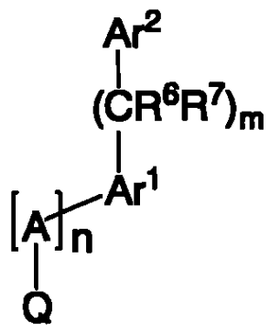
wherein the diabetes is insulin-dependent diabetes (type I diabetes) or insulin-independent diabetes (type II diabetes).

17. A method of preventing or treating diabetes such as insulin-dependent diabetes (type I diabetes) and insulin-independent diabetes (type II diabetes), diabetic complications caused by hyperglycemia or obesity, which comprises administering a therapeutic effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 13 to a patient.

ABSTRACT

A cyclohexane derivative having the function of reducing a blood sugar level and having preferable properties required of medicines, such as long-lasting drug activity, metabolic stability, and safety; and a medicinal composition for use in the prevention or treatment of diseases attributable to hyperglycemia, such as diabetes, e.g., insulin dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes) or noninsulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), complications of diabetes, and obesity. The derivative is a compound represented by the formula (I):

[Formula 1]

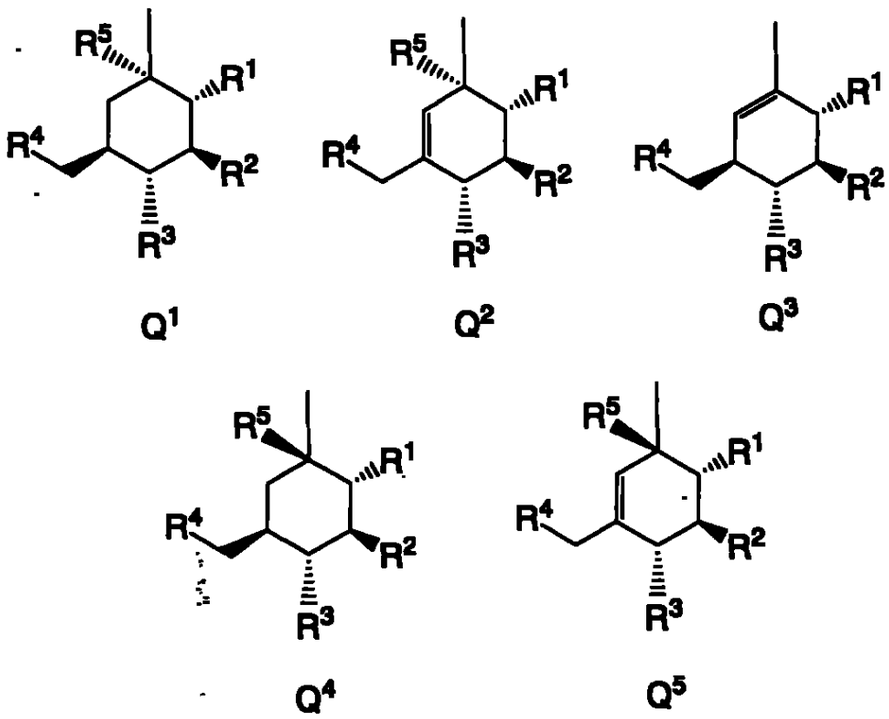


(I)

(wherein A is -O-, $-CH_2-$, or -NH-; n is an integer selected between 0 and 1; R^6 and R^7 each independently is hydrogen or C_{1-6} alkyl; m is an integer selected among 1-3; Q is selected among the following formulae Q^1 to Q^5;

273

[Formula 2]



Ar^1 is optionally substituted arylene or optionally substituted heteroarylene, provided that the heteroarylene may be bonded to an aromatic carbocycle or aromatic heterocycle to form a fused ring; and Ar^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), a prodrug of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of either. Also provided are a medicine, a medicinal composition, or the like each containing the compound.

ESPECIFICACIÓN

DERIVADO NOVEDOSO DE CICLOHEXANO, PRODROGA DE ÉSTE Y SAL DE ÉSTE, Y AGENTE TERAPÉUTICO QUE CONTIENE EL MISMO PARA DIABETES

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se relaciona con derivados de ciclohexano, sus prodrogas y sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como drogas. Particularmente, la presente invención se relaciona con derivados de ciclohexano, sus prodrogas y sus sales que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos, que causan un efecto al inhibir el co-transportador 2 de Na^+ - glucosa (SGLT2), para diabetes tal como diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas y enfermedades tales como la obesidad causadas por la hiperglicemia.

TÉCNICA ANTERIOR

[0002] En años recientes, el número de pacientes diabéticos se ha incrementado debido a los hábitos occidentalizados de la dieta y a la falta crónica de ejercicio y similares. En pacientes diabéticos, la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina se reducen ambos por la hiperglicemia crónica y esto invita al incremento adicional en los niveles de azúcar en la sangre a deteriorar la condición de la enfermedad. Como agentes terapéuticos para la diabetes, se han utilizado drogas biguanida, drogas sulfonilurea, drogas inhibidoras de glicosidasa, agentes que mejoran la resistencia a la insulina y similares. Sin embargo, como

275

efectos colaterales asociados con estos agentes, la acidosis láctica se reporta para la droga bigunida, y la hipoglicemia se reporta para drogas sulfonilurea y la diarrea se reporta para los inhibidores de glicosidasa, y por lo tanto la condición actual es que el desarrollo de agentes terapéuticos para diabetes tengan un mecanismo de acción diferente de aquellos de estas drogas se desea encarecidamente.

[0003] Se reportó (ver Documento 1 no patente) que el florizin, un derivado de glucosa de ocurrencia natural, inhibe la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón al inhibir el co-transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) presente en el sitio S1 del túbulo convolucionado próximo renal y promueve la excreción de glucosa para exhibir la disminución de los niveles de azúcar en la sangre, y desde entonces el estudio de los agentes terapéuticos para diabetes con base en la inhibición SGLT2 ha sido ansiosamente conducido.

[0004] Por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa 2000-080041 A (Documento de Patente 1), las Publicaciones Internacionales No. WO01/068660 (Documento de Patente 2), WO04/007517 (Documento de Patente 3) y similares, se reportan compuestos utilizados como inhibidores SGLT2. Sin embargo, en razón a que el florizin y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patente anteriormente descritas tienen una porción glucosa como una estructura parcial común, y se considera como un problema que en la administración oral, estos compuestos son fácilmente hidrolizados por la glucosidasa presente en el intestino delgado o similares, y su acción farmacológica desaparece rápidamente. En el caso del florizin, se reporta que el floretin, el aglicón del florizin, inhiben fuertemente un transportador de azúcar del tipo de difusión facilitada. Por ejemplo, cuando el florizin es administrado intravenosamente a una rata, se reporta un

276

efecto adverso de reducción de la concentración de glucosa intracerebral (referirse a, por ejemplo, el Documento 2 no patente).

[0005] Entonces, con el fin de evitar tal descomposición y mejorar la eficiencia de la absorción, se ha llevado a cabo algún intento de convertir tales compuestos a prodrogas de éstos. Cuando se administra una prodroga, se desea que la prodroga sea apropiadamente metabolizada en o cerca al órgano blanco para cambiarlo a un compuesto activo. Sin embargo, en razón a que varias enzimas metabólicas están presentes en un cuerpo vivo y la variabilidad individual es considerable, en muchos casos, es difícil suministrar una acción de una prodroga establemente. Además, se ha intentado la conversión de la unión de glucósido del compuesto a una unión carbono - carbono (refiérase a los Documentos de Patente 4 a 8). Sin embargo, se demanda la mejora adicional de las propiedades como una droga, que incluye la actividad, estabilidad metabólica y similares.

Documento de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa 2000-080041 A

Documento de Patente 2: Publicación Internacional No. WO01/068660 Panfleto

Documento de Patente 3: Publicación Internacional No. WO04/007517 Panfleto

Documento de Patente 4: Publicación de Patente US 2001/041674 A

Documento de Patente 5: Publicación de Patente US 2002/137903 A

Documento de Patente 6: Publicación Internacional No. WO01/027128 Panfleto

Documento de Patente 7: Publicación Internacional No. WO02/083066 Panfleto

277

Documento de Patente 8: Publicación Internacional No. WO04/013118 Panfleto

Documento No Patente 1: J. Clin. Invest., 93, 1037 (1994)

Documento No Patente 2: Stroke, 14, 388 (1983)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA A SER RESUELTO POR LA INVENCIÓN

[0006] Un objeto de la presente invención es suministrar derivados de ciclohexano que tienen propiedades adecuadas como droga. Un objeto de la presente invención es particularmente mejorar los derivados de ciclohexano que tienen un nivel de azúcar en la sangre que disminuye la acción y adicionalmente tiene propiedades adecuadas como drogas, tales como efecto prolongado, estabilidad y seguridad metabólica. Adicionalmente, un objeto de la presente invención es suministrar composiciones farmacéuticas que sean útiles para evitar o tratar la diabetes tales como la diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), las complicaciones diabéticas, y enfermedades tales como la obesidad originada por la hiperglicemia.

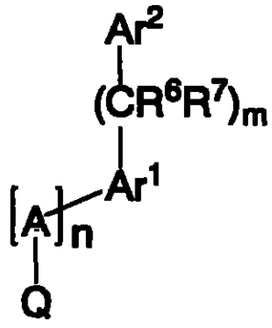
MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

[0007] Como resultado de persistentes investigaciones por los presentes inventores con el fin de lograr los objetos anteriormente descritos, los inventores encontraron que los derivados de ciclohexano representados por la fórmula (I) tienen excelente acción de inhibir el SGLT2 y se ha completado la presente invención.

278

[0008] Esto es, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se suministra un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):

[0009] [Fórmula 1]



(I)

[0010] en donde

A es –O-, -CH_2-, o –NH-;

n es un entero seleccionado de 0 y 1;

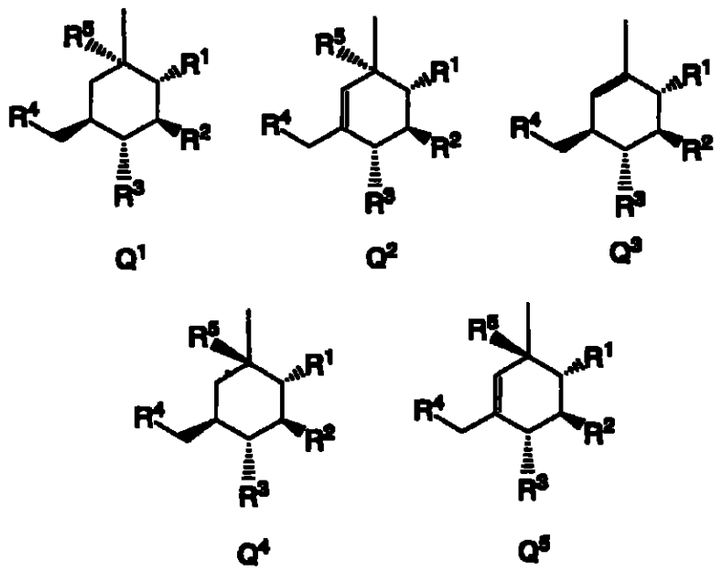
R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6

m es un entero seleccionado de 1 a 3;

Q se selecciona de Q^1 a Q^5 representado por las siguientes fórmulas:

[0011] [Fórmula 2]

279



Q^1 Q^2 Q^3 Q^4 Q^5

[0012] en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son cada uno independientemente seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_8 que puede ser sustituido con uno o más Ra, un grupo alcoxi C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Ra, un grupo aralquiloxi C_7-C_{14} que puede ser sustituido con uno o más Rb, y –OC(=O)Rx;

Rx es un grupo alquilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Ra, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rb, un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rb, un grupo alcoxi C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Ra, o –NReRf,

Ar^1 es un grupo arileno que se puede sustituir con uno o más Rb, o un grupo heteroarileno que se puede sustituir con uno o más Rb, donde el grupo heteroarileno forma un anillo fusionado con un carbociclo aromático o un heterociclo aromático;

Ar^2 es un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rb, o un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rb;

Ra es cada uno independientemente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo

280

carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo ariloxi que se puede sustituir con uno o mas Rd, un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_8, un grupo alquilsulfinilo C_1-C_8, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_8, -NRfRg, y un grupo alquilcarbonilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc;

Rb es cada uno independientemente seleccionado del grupo alquilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo alquenilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo aralquilo C_7-C_{14} que se puede sustituir con uno o más Rb, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo ariloxi que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_8, un grupo alquilsulfinilo C_1-C_8, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_8, -NRfRg, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo alquilenodioxi C_1-C_3, un grupo heterociclilo, -CO_2Ri, y –CONRiRj;

Rc es cada uno independientemente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o

281

más Rd, un grupo ariloxi que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que se puede sustituir con uno o más, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6, y un grupo di (alquilo C_1-C_6) amino;

Rd es cada uno independientemente seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6, que se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo C_7-C_{14} que se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6, y un grupo di(alquilo C_1-C_6) amino;

Re es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rd, o un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rd;

Rf es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc;

Rg es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo arilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que se puede sustituir con uno o más Rd, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarboxi C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc, o un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que se puede sustituir con uno o más Rc;

Re y Rf, y Rf y Rg pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, respectivamente; y Ri y Rj son cada uno independientemente seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que se puede sustituir con uno o más Rc, y un grupo aralquilo C_7-C_{14} que se puede sustituir con uno o más Rd,

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0013] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se suministra un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I), en donde n es 1, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Aquí, A es preferiblemente –O- o –NH-. Además, el sistema de sustitución sobre Ar^1 es preferiblemente que el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se una a un átomo del anillo adyacente al átomo del anillo al cual el sustituyente A esta unido. Por ejemplo, cuando Ar^1 es un grupo fenileno, se prefiere una sustitución orto y, por ejemplo, cuando Ar^1 es un grupo tienileno, se prefiere la sustitución 2,3 o la sustitución 3,4 y adicionalmente, por ejemplo, cuando Ar^1 es un grupo piridinileno, se prefiere la sustitución 2,3, la sustitución 3,4, la sustitución 4,5 o la sustitución 5,6. Además, cuando Ar^1 es un grupo pirazolileno, se prefiere la sustitución 3,4, la sustitución 4,5 o la sustitución 1,5. El sustituyente A y el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se puede unir a un átomo de nitrógeno del anillo.

[0014] De acuerdo con un aspecto aún adicional de la presente invención, se suministra un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I), en donde n es 0, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

283

Aquí, el sistema de sustitución sobre Ar^1 es preferiblemente que el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se una al átomo del segundo anillo partiendo desde el átomo del anillo al cual Q esta unido. Por ejemplo, cuando Ar^1 es un grupo fenileno, se prefiere una sustitución meta y, por ejemplo, cuando Ar^1 es un grupo piridinileno, se prefiere una sustitución 2,4, sustitución 3,5, sustitución, sustitución 4,6 o sustitución 1,6. Además, cuando Ar^1 es un grupo indolileno, se prefiere una sustitución 1,3, una sustitución 3,4, una sustitución 4,6 o una sustitución 5,7. Además, cuando Ar^1 es un grupo pirazolileno, se prefiere una sustitución 1,3, sustitución 3,5 o sustitución 1,4. El sustituyente A y el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se pueden unir a un átomo de nitrógeno del anillo.

[0015] En la fórmula (I) anteriormente descrita, m es preferiblemente uno. Además, Ar^1 es preferiblemente un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno, o un grupo pirazolileno, y particularmente preferidos son un grupo fenileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, y un grupo indolileno (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb).

[0016] En la fórmula (I) anteriormente descrita, m es preferiblemente uno, y además Ar^2 es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo, y se prefiere particularmente un grupo fenilo, un grupo benzodioxolilo, y un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb).

284

[0017] En los Q^1 a Q^5 anteriormente descritos, se prefiere que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 sean cada uno independientemente seleccionados del grupo hidroxi y –OC(=O)Rx.

[0018] De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un compuesto de la fórmula (I) anteriormente descrita, en donde m es 1; n es 1; A es –O- o –NH-; Ar^1 es un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno o un grupo pirazolileno (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb); Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo o un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb); y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son cada uno independientemente seleccionados de un grupo hidroxi y –OC(=O)Rx, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

[0019] De acuerdo a un aspecto aún adicional de la presente invención, se suministra un compuesto de fórmula (I) anteriormente descrita, en donde m es 1; n es 0; Ar^1 es un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno, o un grupo pirazolileno (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb); Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo (y estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb); y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son cada uno independientemente seleccionados de un grupo hidroxi y –OC(=O)Rx, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

285

[0020] De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un compuesto seleccionado de:

[2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[1S, 2R, 3R, 4R, 6S]-4-hidroximetil-6-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3-triol;

[2-(4-trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclopentilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-clorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(2-bencilfenil)-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-isopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-n-propilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metilsulfanilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;
[3-fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-4-metoxifenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

286

[2-(4-metoxibencil)-6-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-4-fluorofenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;
[5-fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metilsulfonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3,4-dimetoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-hidroxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-cianobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-aminometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[5-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxicarbonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-carbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-N,N-dimetilcarbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

287

[2-(4-difluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-terc-butilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)fenil]-5-trifluorometiltiofeno-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[3-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-3-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-fluoro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[4-(4-ciclopropilbencil)piridin-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-carboxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-vinilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

{2-[4-(2,2-difluorovinil)bencil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-fluoro-4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxi-3-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-pirazol-1-ilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-cloro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3,4-metilenodioxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclobutilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-acetilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-5-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etilbencil)tiofeno-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(benzotiofeno-2-il)metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(R)-[2-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(S)-[2-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclopropilbencil)-5-metiltiofeno-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etilbencil)-5-metiltiofeno-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[5-cloro-2-(4-ciclopropilbencil)tiofeno-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-ciclopropilbencil)fenoxi]-4-(hidroximetil)ciclohex-4-ano-1,2,3-triol;

(1R,2S,3R,6R)-4-hidroximetil-6-[2-(4-metoxibencil)-fenoxi]ciclohex-4-ano-1,2,3-triol;

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohex-4-ano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2,4-dimetoxi-fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2,4-dimetoxi-fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-metilfenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-metilfenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-trifluorometoxi-fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-isopropilbencil)-2-metoxi-fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-hidroxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-hidroxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ciclopropilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

290

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-5-hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]-ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-5-hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]-ciclohexano-1,2,3,4-tetraol; y

4-[1-(4-etilbencil)-1H-indol-3-il]-6-(hidroximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol;

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

[0021] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) anteriormente descrita que se utiliza como un inhibidor co-transportador de glucosa Na^+.

[0022] De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) anteriormente descrita, que se utiliza para evitar o tratar diabetes tal como diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas causadas por hiperglicemia, u obesidad.

[0023] De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un método para prevenir o tratar diabetes tal como diabetes

291

dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas causadas por hiperglicemia y obesidad, que comprenden administrar una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) anteriormente descrita, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos a un paciente.

[0024] En los Q^1 a Q^5 anteriormente descritos, los grupos representados por R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno independientemente, por ejemplo, un grupo hidroxi,

Un grupo alquiloxi C_1-C_6, un grupo aralquiloxi C_7-C_{14} o –OC(=O)Rx, y particularmente R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son preferiblemente todos grupos hidroxi.

[0025] En los compuestos de la presente invención, n es preferiblemente 1 y en este caso, A es preferiblemente –O- o –NH-, y particularmente preferido es –O-.

[0026] En la fórmula (I) anteriormente descrita, Ar^1 y Ar^2 se puede sustituir con uno a cuatro sustituyentes Rb y como el Rb, un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que se puede sustituir con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y un grupo amino; un grupo alquiloxi C_1-C_6 y un grupo alquiltio C_1-C_6 que se puede sustituir con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y un grupo amino; un grupo ciano; un grupo alquil-sulfonil C_1-C_6; un grupo nitro; un grupo carboxi; -NReRf (donde Re es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6, un grupo carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 o un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6; y Rf es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6); un grupo 5- o 6- heteroarilo; o un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros se prefieren.

292

[0027] Entre el grupo representado por Ar^1, el grupo arileno es un grupo divalente compuesto de un carbociclo aromático, preferiblemente un carbociclo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo fenileno y un grupo naftileno. El grupo heteroarileno es un grupo divalente compuesto de un heterociclo aromático, preferiblemente un heterociclo aromático de 6 a 10 miembros e incluye, por ejemplo, un grupo heteroarileno que contiene un anillo de pirrol, un anillo de indol, un anillo tiofeno, un grupo benzotiofeno, un anillo de furano, un anillo de benzofurano, un anillo de piridina, un anillo de quinolina, un grupo isoquinolina, un anillo de tiazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de benzoisotiazol, un anillo de pirazol, un anillo de indazol, un anillo de oxazol, un anillo de benzoxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de benzoisoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de triazol, un anillo de benzotriazol, un anillo de pirimidina, un anillo de uridina, un anillo de pirazina o un anillo de piridazina. Como el Ar^1, se prefiere particularmente un grupo fenileno, un grupo naftileno y un grupo heteroarileno que contienen un anillo de piridina, un anillo de pirrol, un anillo de indol, un anillo de tiofeno, un anillo de benzo-tiofeno, un anillo de furano, un anillo de benzofurano o un anillo de pirazol, y son más preferidos un grupo fenileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno y un grupo indolieno.

[0028] Entre el grupo representado por Ar^2, el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo azulenilo, y el grupo heteroarilo es un grupo pirrolilo, un grupo indolilo, un grupo piridilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo tienilo, un grupo benzotienilo, un grupo furilo, un grupo benzofuranilo, un grupo tiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo benzo-isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo indazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo

293

benzoxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo uracililo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o similares, y como el Ar^2, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo furilo, un grupo benzofuranilo, o un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo se prefieren, y adicionalmente se prefiere un grupo fenilo, un grupo benzodioxolilo, o un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo.

[0029] El término "grupo alquilo C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3-etilbutilo, y 2-etilbutilo, y los grupos alquilo C_1-C_6 preferibles incluyen, por ejemplo, grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen uno a tres átomos de carbono, y particularmente preferidos son metilo y etilo.

[0030] El término "grupo cicloalquilo C_3-C_8" como se utiliza aquí significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

[0031] El término "grupo alcoxi C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquiloxi que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como la porción alquilo e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 3-metilbutoxi, 2-

294

metilbutoxi, 1-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 1-metilpentoxi, y 3-etilbutoxi.

[0032] El término "grupo arilo" como se utiliza aquí significa un grupo arilo que tiene un anillo de hidrocarburo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

[0033] El término "grupo aralquilo C_7-C_{14}" como se utiliza aquí significa un grupo arilalquilo que tiene 7 a 14 átomos de carbono y que contiene el grupo arilo ya definido e incluye, por ejemplo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-naftilmetilo, y 2-naftilmetilo.

[0034] El término "grupo aralquiloxi C_7-C_{14}" como se utiliza aquí significa un grupo arilalquiloxi que tiene 7 a 14 átomos de carbono y que contienen el grupo aralquilo ya definido e incluyen, por ejemplo, benciloxi, 1-fenetiloxi, 2-fenetiloxi, 1-naftilmetiloxi, y 2-naftilmetiloxi.

[0035] El término "grupo heteroarilo" como se utiliza aquí significa un grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre e incluye, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo, e isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros tales como un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, y un grupo piridilo, y particularmente se prefiere el grupo pirazolilo.

[0036] El término "grupo ariloxi" como se utiliza aquí significa un grupo ariloxi que tiene el grupo hidrocarburo aromático ya definido que tiene 6 a 10 átomos de carbono como la porción arilo e incluye, por ejemplo, fenoxi, 1-naftoxi, y 2-naftoxi.

[0037] El término "grupo heteroariloxi" como se utiliza aquí significa un grupo heteroariloxi que tiene el grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros ya definido que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un azufre como la porción heteroarilo e incluye, por ejemplo, furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, oxadiazoliloxi, tiadiazoliloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, piridiniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, piridaziniloxi, indoliloxi, quinoliniloxi, y isoquinoliniloxi. Los grupos heteroariloxi preferidos son grupos heteroariloxi de 5 a 6 miembros.

[0038] El término "grupo alquilamino C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquilamino que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como la porción alquilo e incluye, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, s-butilamino, i-butilamino, t-butilamino, n-pentilamino, 3-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, 1-metilbutilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3-etilbutilamino, y 2-etilbutilamino.

[0039] El término "grupo di (alquilo C_1-C_6)amino" como se utiliza aquí significa un grupo dialquilamino que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o

ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como las dos porciones alquilo que pueden ser iguales o diferentes. El "grupo di (alquilo C_1-C_6)amino" incluye, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-i-propilamino, di-n-butilamino, metil-n-butilamino, metil-s-butilamino, metil-i-butilamino, metil-t-butilamino, etil-n-butilamino, etil-s-butilamino, etil-i-butilamino, y etil-t-butilamino.

[0040] El término "grupo alquiltio C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquiltio que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como la porción alquilo e incluye, por ejemplo, metilito, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio, y 2-etilbutiltio.

[0041] El término "grupo alquilsulfinilo C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquilsulfinilo (-SO-R) que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como la porción alquilo e incluye, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, i-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, s-butilsulfinilo, i-butilsulfinilo, t-butilsulfinilo, n-pentilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, n-hexilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 2-metil-pentilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 3-etilbutil-sulfinilo y 2-etilbutilsulfinilo.

[0042] El término "grupo alquilsulfonilo C_1-C_6" como se utiliza aquí significa un grupo alquilsulfonilo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono como la porción alquilo e incluye, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, i-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo, i-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2-

metilbutilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 2-metil-pentilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 3-etilbutil-sulfonilo y 2-etilbutilsulfonilo.

[0043] El grupo "-OC(=O)-Rx" como se utiliza aquí incluye, por ejemplo, un grupo alquilcarboniloxi C_1-C_6, un grupo aralquilcarboniloxi C_7-C_{14}, un grupo alcoxicarboniloxi C_1-C_6, y un grupo aralquiloxicarboniloxi C_7-C_{14}. Aquí, el grupo alquilcarboniloxi C_1-C_6 incluye, por ejemplo, un grupo acetiloxi, un grupo propioniloxi, un grupo butililoxi y un grupo pivaloiloxi, y particularmente se prefiere el grupo acetiloxi. El grupo aralquilcarboniloxi C_7-C_{14} incluye, por ejemplo, el grupo benzilcarboniloxi y el grupo naftilmetilcarboniloxi, y se prefiere el grupo benzilcarboniloxi.

[0044] El grupo alcoxicarboniloxi C_1-C_6 incluye, por ejemplo, un grupo metoxicarboniloxi, y un grupo etoxicarboniloxi, y se prefiere el grupo metoxicarboniloxi. El grupo aralquiloxicarboniloxi C_7-C_{14} incluye, por ejemplo, un grupo benziloxicarboniloxi y un grupo naftilmetiloxicarboniloxi, y se prefiere el grupo benziloxicarboniloxi.

[0045] El término "átomo de halógeno" como se utiliza aquí incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

[0046] El término "heterociclo de 4 a 7 miembros" como se utiliza aquí significa un heterociclo que puede ser completamente saturado o parcialmente o completamente insaturado y contiene un nitrógeno y puede además contener uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de oxígeno,

298

un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre e incluye, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, y morfolina, y se prefiere la piperidina.

[0047] El término "carbociclo aromático" como se utiliza aquí significa un carbociclo aromático de 6 a 10 miembros e incluye, por ejemplo, un anillo de benceno y un anillo de naftaleno.

[0048] El término "heterociclo aromático" como se utiliza aquí significa un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre e incluye, por ejemplo, un anillo de pirrol, un anillo de indol, un anillo de tiofeno, un anillo de benzotiofeno, un anillo de furano, un anillo de benzofurano, un anillo de piridina, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de tiazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de benzoisotiazol, un anillo de pirazol, un anillo de indazol, un anillo de oxazol, un anillo de benzoxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de benzoisoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de triazol, un anillo de benzotriazol, un anillo de pirimidina, un anillo de uracilo, un anillo de pirazina, y un anillo de piridazina.

[0049] El término "grupo heterociclilo" como se utiliza aquí significa un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede ser completamente saturado o parcial o completamente insaturado e incluye, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxazolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,

hexametilenoimino, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tetrahidrotienilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, y dioxanilo. La posición de sustitución sobre el grupo heterociclilo no esta particularmente limitada en tanto esta es la posición sustituible sobre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

[0050] El término "grupo alquilenodioxi C_1-C_3" como se utiliza aquí es un grupo divalente representado por la fórmula: -O-(alguileno C_1-C_3)-O- e incluye, por ejemplo, un grupo metilenodioxi, un grupo etilenodioxi y un grupo dimetilmetienodioxi.

[0051] Además, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de varios tipos de tautómeros, estereoisómeros tales como isómeros ópticos y sus isómeros aislados.

[0052] Los compuestos de la presente invención pueden formar sales de adición de ácido. Dependiendo además del tipo de sustituyente, ellos pueden formar sales con bases. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; amino ácidos acídicos tales como ácido asparagínico y ácido glutámico. Además, las sales formadas con bases incluyen sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales con amino ácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sales de amonio.

300

[0053] Además, los compuestos de la presente invención incluyen los hidratos y los varios solvatos farmacéuticamente aceptables, polimorfos y similares.

[0054] Además, los compuestos de la presente invención no están limitados a los compuestos como se describirá en los Ejemplos de adelante e incluyen todos los derivados de ciclohexano representados por la fórmula (I) anteriormente descrita y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

[0055] Además, la presente invención incluye los compuestos que son convertidos a los compuestos representados por la fórmula (I) anteriormente descrita mediante el metabolismo en un cuerpo vivo y sus sales farmacéuticamente aceptables, esto es, las así llamadas prodrogas. Los grupos que forman las prodrogas de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y aquellos descritos en *Development of Drugs* (Molecular Designing) 7, 163-198, Hirokawa Shoten, 1990.

[0056] Los compuestos de la presente invención se pueden producir al aplicar varios métodos sintéticos conocidos dependiendo de las particularidades características con base en el tipo de esqueleto básico o el sustituyente. En esta instancia, cuando existe un caso tal que el grupo es preferiblemente protegido con un grupo protector apropiado en la etapa del material de partida o en un intermedio desde el punto de vista de técnica de producción, el grupo protector se puede eliminar en etapas posteriores para obtener un compuesto deseado. Los grupos que requieren protección en la etapa de producción incluyen, por ejemplo,

un grupo hidroxi y un grupo carboxi, y los grupos protectores para estos grupos incluyen los grupos protectores descritos en Greene and Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed. Los grupos protectores utilizados y las condiciones de reacción para introducir y eliminar el grupo protector son adecuadamente seleccionados con base en técnicas conocidas tales como los documentos anteriormente descritos.

[0057] Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria del transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) (J. Clin. Invest., 93, 397 (1994)) que se relaciona con la reabsorción de glucosa renal. Por la inhibición del SGLT2, la reabsorción de glucosa se reduce, y el exceso de glucosa se excreta y la hiperglicemia se remedia sin dar una carga sobre las células β del páncreas para concretar un efecto terapéutico sobre la diabetes y un efecto mejorado sobre la resistencia a la insulina.

[0058] Así, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se suministra una droga para evitar o tratar una enfermedad o una condición, que se puede mejorar al inhibir la actividad SGLT2, por ejemplo, diabetes, enfermedades relacionadas con diabetes y complicaciones diabéticas.

[0059] El término "diabetes" como se utiliza aquí incluye, diabetes tipo I, diabetes tipo II y otros tipos de diabetes debido a causas específicas. Además, el término "enfermedades relacionadas con diabetes" como se utiliza aquí incluye, por ejemplo, obesidad, hiperinsulinemia, desorden sacarometabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desorden de metabolismo lípido, hipertensión, falla cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

302

[0060] Además, el término "complicaciones diabéticas" como se utiliza aquí incluyen tanto complicaciones agudas como complicaciones crónicas. Las "complicaciones agudas" incluyen, por ejemplo, hiperglicemia (setoacidosis y similares) y enfermedades infecciosas (tales como piel, tejidos suaves, tracto biliar, sistema respiratorio y tracto urinario) y las "complicaciones crónicas" incluyen, por ejemplo, microangio-patía (nefropatía y retinopatía), arteriosclerosis (tales como aterosclerosis, infarto del miocardio, trombosis cerebral y obstrucción arterial del limbo inferior), neuropatía (tal como un nervio sensorial, un nervio motor y un nervio autonómico) y gangrena del pie. Las principales complicaciones diabéticas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética.

[0061] Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con un agente para tratar la diabetes, un agente terapéutico de complicación diabética, y un agente terapéutico de hiperlipidemia, un agente terapéutico de hipertensión o similar que tiene un mecanismo de acción diferente de aquel de los inhibidores de la actividad SGLT2. Al combinar los compuestos de la presente invención con otros agentes, se puede esperar un efecto aditivo comparado con el efecto obtenido de cada uno de los agentes simples en las enfermedades anteriores.

[0062] Los "agentes terapéuticos de diabetes y agentes terapéuticos para complicación diabética" que son útiles en combinación incluyen, por ejemplo, mejoradores de la sensibilidad de insulina (tales como el agonista PPAR γ, el agonista PPAR α/γ, el agonista PPAR δ y el agonista PPAR α/γ/ δ), los inhibidores de glicosidasa, las drogas de biguanida, los promotores de secreción de insulina, las preparaciones de insulina, los antagonistas del receptor de glucagón, los

303

promotores de quinasa del receptor de insulina, los inhibidores de tripeptidil peptidasa II, los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B, los inhibidores de glicogen fosforilasa, los inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, los inhibidores de gluconeogénesis, los inhibidores de fructosa bisfosfatasa, los inhibidores de piruvato deshidrogenasa, los activadores de glucoquinasa, D-quiro-inositol, los inhibidores de glicogen sintasa quinasa 3, péptido 1 similar a glucagón, análogos de péptido 1 similar a glucagón, agonistas de péptido 1 similar a glucagón, amirina, análogos de amirina, agonistas de amirina, antagonistas del receptor glucocorticoide, inhibidores de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de la proteína quinasa C, antagonistas del receptor de ácido γ-aminobutírico, antagonistas del canal de sodio, inhibidores de factor de trascripción NF-kB, inhibidores de IKK β, inhibidores de lípido-peroxidasa, inhibidores de dipeptidasa de ácido ligada a α N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), análogos de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso, derivados de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexido, Y-128 y TAR-428.

[0063] Como los agentes terapéuticos de diabetes y los agentes terapéuticos de complicación diabética, se ilustran en los siguientes.

[0064] Las "Drogas de biguanida" que incluye, por ejemplo, clorhidrato de metformina y fenformina.

[0065] Entre los "promotores de secreción de insulina", las sulfonilureas incluyen, por ejemplo, gliburida (glibenclamida), glipisida, gliclasida y

304

clorpropamida, y las no sulfonilureas incluyen, por ejemplo, nateglinida, repaglinida y mitiglinida.

[0066] Las "preparaciones de insulina" incluyen insulina humana recombinante e insulina derivada de animal, y se clasifican en tres grupos de acuerdo con el tiempo de acción, esto es, el tipo de acción inmediata (insulina humana e insulina neutral humana), el tipo medio (una suspensión acuosa de insulina isofano de insulina humana, una suspensión acuosa de insulina isofano de insulina humana neutra humana, una suspensión acuosa de zinc de insulina humana y una suspensión acuosa de zinc de insulina) y el tipo de acción alargada (una suspensión de zinc de insulina cristalina humana).

[0067] Los "Inhibidores de glicosidasa" incluyen, por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol.

[0068] Los agonistas PPAR y de los "mejoradores de sensibilidad de insulina" incluyen, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, y los agonistas dobles de PPAR α/γ incluyen, por ejemplo, MK-767 (KRP-297), tesaglitazar, LM 4156, LY 510929, DRF-4823 y TY-51501, y los agonistas PPAR δ incluyen, por ejemplo, GW-501516.

[0069] Los "inhibidores de tripeptidil peptidasa II" incluyen, por ejemplo, UCL-139.

[0070] Los "inhibidores de dipeptidil peptidasa IV" incluyen, por ejemplo, NVP-DPP728A, LAF-237, MK-0431, P32/98 y TSL-225.

305

[0071] Los "inhibidores de aldosa reductasa" incluyen, por ejemplo, ascorbil gamolenato, tolrestat, epalrestat, difarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat y zenarestat.

[0072] Los "antagonistas del receptor de ácido γ-aminobutírico" incluyen, por ejemplo, topiramato.

[0073] Los "antagonistas del canal de sodio" incluyen, por ejemplo, clorhidrato de mexiletin.

[0074] Los "inhibidores NF-kB del factor de trascripción" incluyen, por ejemplo, dexlipotam.

[0075] Los "inhibidores de lipoperoxidasa" incluyen, por ejemplo, tirilazad mesilato.

[0076] Los "inhibidores de dipeptidasa de ácido ligado a α N-acetilada" incluyen, por ejemplo, GPI-5693.

[0077] Los "derivados de carnitina" incluyen, por ejemplo, carnitina y clorhidrato de levacecarnina.

[0078] Los "agentes terapéuticos de hiperlipidemia y los agentes terapéuticos de hipertensión" que se pueden utilizar en combinación incluyen, por ejemplo, inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductazo, compuestos de fibrato, agonistas receptores de β_3-adrenalina, activadores de AMPK, acil coenzima A: inhibidores de colesterol acil transferasa, probucol, agonistas del

receptor de la hormona tiroides, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsoma, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de escualeno sintasa, promotores del receptor de lipoproteína de baja densidad, derivados de ácido nicotínico, absorbentes de ácido biliar, inhibidores del transportador de ácido de bilis conjugado con sodio, inhibidores de proteína de transferencia de colesteril éster, inhibidores de la enzima que convierte angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima que convierte endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, diuréticos, antagonistas de calcio, agentes hipotensivos vasodilatadores, agentes de bloqueo del simpático, agentes hipotensores centrales, agonistas de receptor α_2-adrenergico, agentes antiplaqueta, inhibidores de la formación de ácido úrico, estimulantes de la excreción de ácido úrico, agentes alcalificantes de urina, anorexicos, agonistas receptores de adiponectina, agonistas GPR40 y antagonistas GPR40.

[0079] Como los agentes terapéuticos de hiperlipidemia y los agentes terapéuticos de hipertensión, se ilustran los siguientes.

[0080] Los "inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa" incluyen, por ejemplo, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina y pitavastatina.

[0081] Los "compuestos de fibrato" incluyen, por ejemplo, bezafibrato, beclobrato y binifibrato.

307

[0082] Los "inhibidores de escualeno sintasa" incluyen, por ejemplo, TAK-475, derivados de α-fosfonosulfonato (como se describió en la Patente US No. 5,712,396).

[0083] "Acil coenzima A: inhibidores de colesterol acil transferasa" incluyen, por ejemplo, CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 y DPU-129.

[0084] Los "promotores del receptor de lipoproteína de baja densidad" incluyen, por ejemplo, MD-700 y LY-295427.

[0085] Los "inhibidores de proteína de transferencia de microsoma triglicérido (inhibidores MTP)" incluyen, por ejemplo, los compuestos como se describieron en las Especificaciones de Patente US No. 5,739,135, 5,712,279, 5,760,246 y similares.

[0086] Los "anoréxicos" incluyen, por ejemplo, agonistas de adrenalina·noradrenalina (mazindol, efedrina y similares), agonistas de serotonina (inhibidores selectivos de retoma de serotonina tales como, fluvoxamina), agonistas de adrenalin·serotonina (sibutramina y similares), agonistas del receptor de melanocortina 4 (MC4R) y hormonas que concentran α-melanocito (α-MCH), leptina, trascripto regulado por cocaína y anfetamina (CART) y similares.

[0087] Los "agonistas receptores de la hormona tiroides" incluyen, por ejemplo, liotironina sodio y levotiroxina sodio.

[0088] Los "inhibidores de absorción de colesterol" incluyen, por ejemplo, azetimiba.

308

[0089] Los "inhibidores de lipasa" incluyen, por ejemplo, orlistat.

[0090] Los "inhibidores de carnitina palmitoil transferasa" incluyen, por ejemplo, etomoxir.

[0091] Los "derivados de ácido nicotínico" incluyen, por ejemplo, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol y nicorandil.

[0092] Los "absorbentes de ácido biliar" incluyen, por ejemplo, col stiramina, cloestilan y clorhidrato de colesevelam.

[0093] Los "inhibidores de enzima que se convierte en agiotensina" incluyen, por ejemplo, captopril, enalapril maleato, aracepril y cilazapril.

[0094] Los "antagonistas del receptor de angiotensina II" incluyen, por ejemplo, candesartan cilexetil, losartan potasio y eprosartan mesilato.

[0095] Los "inhibidores de enzima que se convierten en endotelina" incluyen, por ejemplo, CGS-31447 y CGS-35066.

[0096] Los "antagonistas del receptor de endotelina" incluyen, por ejemplo, L-749805, TBC-3214 y BMS-182874.

[0097] Por ejemplo, en la terapia de diabetes y similar, es adecuado que los compuestos de la presente invención sean utilizados junto con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de mejoradores de la sensibilidad de

insulina (agonistas PPAR γ, agonistas PPAR α/γ, agonistas PPAR δ, agonistas PPAR α/γ/δ y similares), inhibidores de glicosidasa, drogas biguanida, promotores de la secreción de isulina, preparaciones de insulina e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV.

[0098] Además, es adecuado que los compuestos de la presente invención sean utilizados junto con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de hidroximetil-glutaril coenzima A reductazo, compuestos de fibrato, inhibidores de escualeno sintetiza, acil coenzima A: inhibidores de colesterol acil transferasa, promotores del receptor de lipoproteína de baja densidad, inhibidores de proteína de transferencia de microsoma triglicérido y anorexigénico.

[0099] Las drogas de la presente invención se pueden administrar sistemáticamente o tópicamente u oralmente o parenteralmente, por ejemplo, rectalmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente o percutáneamente.

[0100] Los compuestos de la presente invención que son utilizados como drogas pueden estar en cualquier forma de una composición sólida, una composición líquida y otra composición y son más adecuadamente seleccionados en la medida en que surja la necesidad. Las drogas de la presente invención se pueden producir al incorporar un vehículo farmacéuticamente aceptable en los compuestos de la presente invención. Específicamente, un excipiente, un llenador, un ligador, un desintegrador, un agente de recubrimiento, un agente de recubrimiento de azúcar, un ajustador de pH o un agente solubilizante que es convencionalmente utilizado o un solvente acuoso o no acuoso se agregan a los

310

compuestos de la presente invención para preparar tabletas, píldoras, cápsulas, gránulo, talcos polvorosos, polvos, líquidos y soluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones o similares y las técnicas convencionalmente empleadas para formulaciones farmacéuticas. Los excipientes y llenadores incluyen, por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etileno glicol y otras sustancias usualmente utilizadas.

[0101] Además, los compuestos de la presente invención se pueden hacer en formulaciones al formar compuestos de clatrato con α-, β- o γ-ciclodextrina o ciclodextrina metilada.

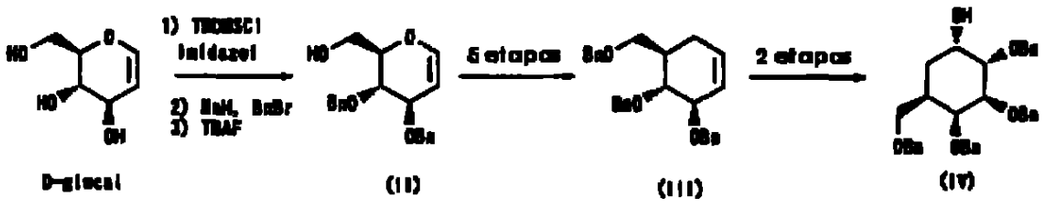
[0102] La dosis de los compuestos de la presente invención varia dependiendo de la enfermedad, el estado de la enfermedad, el peso, la edad, el sexo y la ruta de administración, y es preferiblemente 0.1 a 1,000 mg/kg peso/día, más preferiblemente 10 a 200 mg/kg peso/día y se puede administrar una vez al día o dividir varias veces un día.

[0103] Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante métodos de producción como se muestra en los siguientes Esquemas. Además, "Bn" en los siguientes Esquemas representa un grupo bencilo.

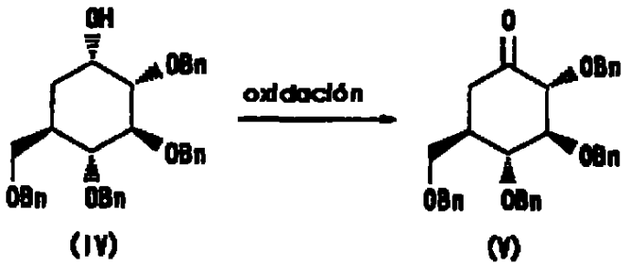
[0104] 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (IV) de un intermedio clave se puede producir, por ejemplo, de la siguiente manera.

[0105] Esquema 1

[0106] [Fórmula 3]



[Fórmula 4]



[0107] Primero, después de que el grupo hidroxi primario de D-glucal es protegido (por ejemplo, protección con el grupo terc-butil-dimetilsililo), dos grupos hidroxi secundarios son protegidos mediante grupos bencilo, y luego el grupo protector del grupo hidroxi primario se elimina (por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo terc-butildimetilsililo, este se elimina mediante fluoruro de tetrabutilamonio) para sintetizar un 3,4-di-O-bencil-D-glucal (II).

[0108] Luego, el compuesto (II) se puede convertir a un 3,4,6-tri-O-bencil-5a-carba-D-glucopiranosa (III) por vía de cinco etapas [Chem. Commun., p.925 (1998)].

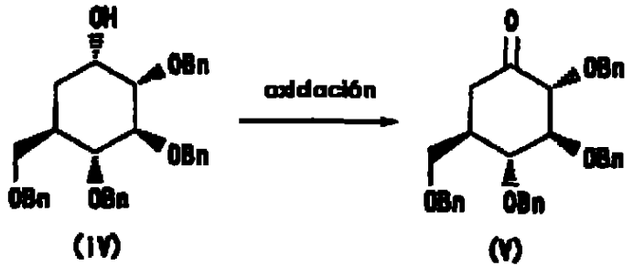
[0109] El compuesto (III) se puede convertir a 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (IV) por vía de dos etapas [Liebigs. Ann. Chemi., p.267 (1995)].

312

[0110] Un compuestos (V) se puede producir mediante un método como se describió en el documento [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3287 (1991)]. Además, como se muestra en el siguiente Esquema 2, el compuesto (V) también se puede producir del compuesto (IV) mediante un reactivo oxidante adecuado (por ejemplo, DMSO activado en el método Swern o PCC, PDC, periodinano Dess-Martin o similar)

Esquema 2

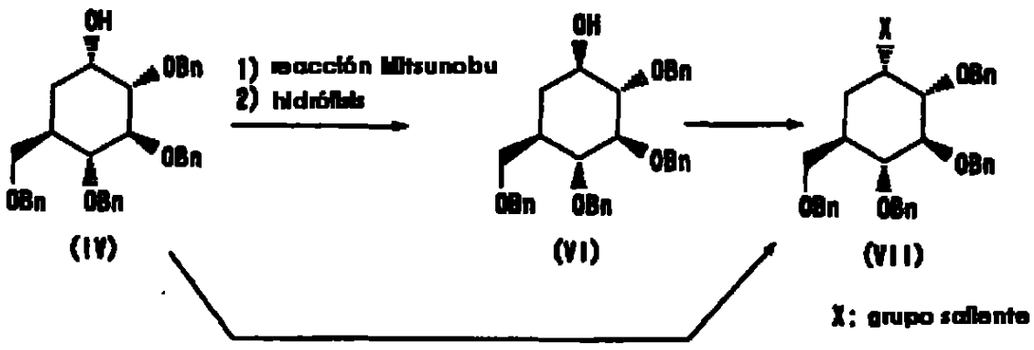
[0111] [Fórmula 4]



[0112] El compuesto (IV) se puede convertir a un compuesto (VII) como se muestra adelante.

[0113] Esquema 3

[0114] [Fórmula 5]



313

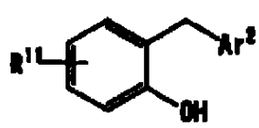
[0115] El compuesto (IV) se puede derivar a 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (VI), por ejemplo, al desarrollar hidrólisis después de la reacción Mitsunobu con ácido benzoico.

[0116] Luego, un compuesto (VII) en el cual X es un átomo de halógeno se puede producir al permitirle a un agente de halogenación adecuado (por ejemplo, oxicloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, tetracloruro-trifenilfosfina de carbono, tetrabromuro-trifenilfosfina de carbono, N-clorosuccinimida-trifenilfosfina, N-bromosuccinimida-trifenilfosfina, yodo-trifenilfosfina o similar) actuar sobre el compuesto (VI).

[0117] Además, un compuesto (VII) en el cual X es un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o similar se puede producir al permitirle al cloruro de matanosulfonilo, al cloruro de p-toluenosulfonilo, al ácido trifluorometano-sulfónico anhidro o similares actuar sobre el compuesto (IV) en un solvente adecuado bajo condiciones básicas.

[0118] Por ejemplo, un compuesto de la siguiente fórmula:

[0119] [Fórmula 6]

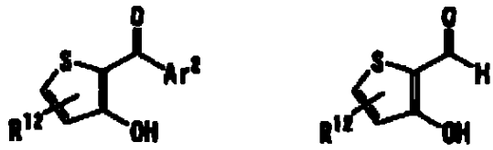


(VIII)

[0120] en donde R^{11} es igual que el anteriormente definido Rb; y Ar^2 es igual como se definió anteriormente, que es un intermedio del compuesto de fórmula (I) que se puede sintetizar con referencia a los siguientes documentos: Publicaciones Internacionales No. WO01/68660, WO01/074834, WO01/074835, WO02/28872, WO02/44192, WO02/064606, WO03/011880 y WO04/014931.

[0121] Por ejemplo, los siguientes compuestos:

[0122] [Fórmula 7]

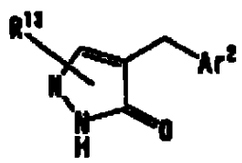


(IX) (X)

[0123] en donde R^{12} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual como se definió anteriormente, que son intermedios de los compuestos de fórmula (I) que se pueden sintetizar con referencia al siguiente documento: Publicación Internacional No. WO04/007517.

[0124] Por ejemplo, el siguiente compuesto:

[0125] [Fórmula 8]



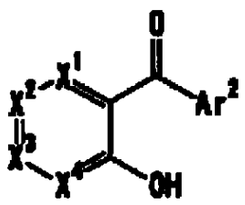
(XI)

315

[0126] en donde R^{13} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual como se definió anteriormente, que es un intermedio del compuesto de fórmula (I) que se puede sintetizar con referencia a los siguientes documentos: Publicaciones Internacionales No. WO01/16147, WO02/36602, WO02/053573, WO02/068439, WO02/068440, WO02/088157, WO02/098893, WO03/020737 y WO03/090783.

[0127] Por ejemplo, el siguiente compuesto:

[0128] [Fórmula 9]



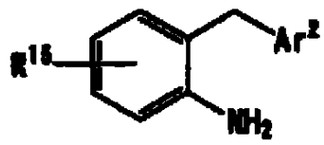
(XII)

[0129] en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son cada uno un átomo de nitrógeno o C-R^{14} y uno de dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 son átomos de nitrógeno; y R^{14} es igual a como se definió anteriormente Rb, el cual es un intermedio del compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar con referencia al siguiente documento: Publicación Internacional No. WO03/000712.

[0130] Por ejemplo, el siguiente compuesto:

[0131] [Fórmula 10]

316

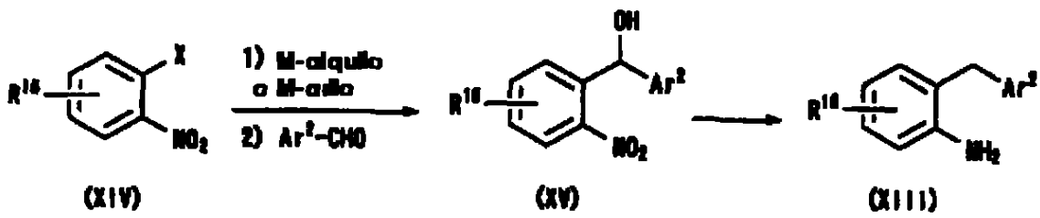


(XIII)

[0132] en donde R^{15} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente, el cual es un intermedio del compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo al siguiente Esquema 4.

Esquema 4

[0133] [Fórmula 11]



[0134] en donde R^{16} es igual a como se definió anteriormente Rb; M-alquilo y M-arilo son cada uno un reactivo organometálico tal como n-butilitio, fenil litio y bromuro de fenil magnesio; X es un halógeno tal como cloro, bromo y yodo; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

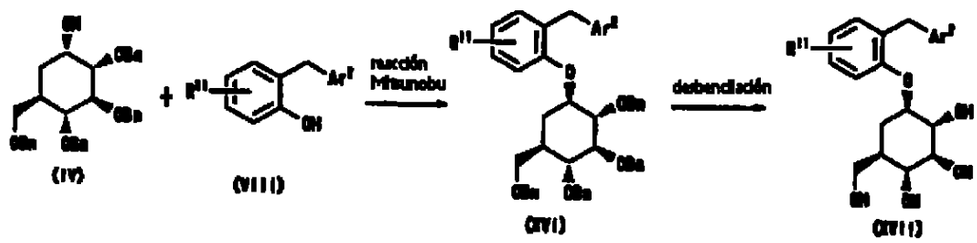
[0135] Esto es, el compuesto (XIII) se puede sintetizar al permitirle a un reactivo organometálico adecuado (n-butilitio, fenil litio, bromuro de fenil magnesio o similar) acutar sobre un compuesto (XIV), luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con Ar^2-CHO para derivar un compuesto (XV), y posteriormente desarrollar una reacción de reducción adecuada (hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar).

317

[0136] Los compuestos de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 5 como se muestra adelante.

Esquema 5

[0137] [Fórmula 12]



[0138] en donde R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

[0139] Esto es, el compuesto de la presente invención se puede producir al condensar el compuesto (IV) con el compuesto (VIII) bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu utilizando un reactivo azo y una fosfina y luego desarrollando la desprotección bajo condiciones de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar o desarrollando la desprotección mediante trifluoruro-dimetilsulfuro de boro o similar. Los reactivos azo que se pueden utilizar en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, dietil azodicarboxilato, tetrametilazodicarboxamida y 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona, y las fosfinas incluyen, por ejemplo, tirfenilfosfina, tributilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y tri(terc-butil)fosfina. Además, los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar mediante la reacción de Mitsunobu utilizando un reactivo de fosforano. El reactivo de fosforano el cual se puede utilizar aquí incluye, por ejemplo,

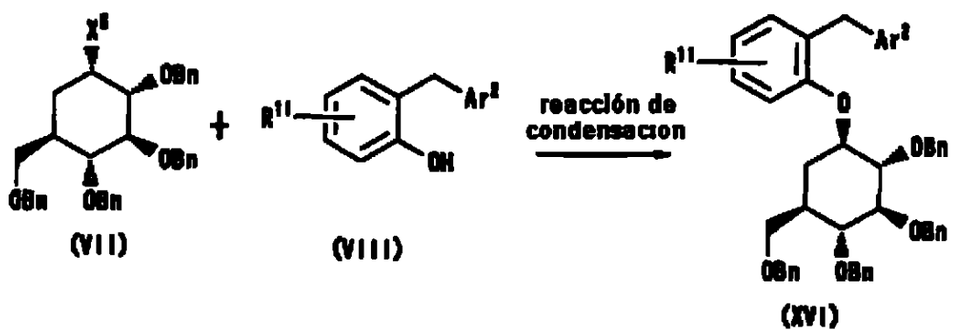
318

(cianometileno)tributilfosforano y (ciano-metileno)trimetilfosforano. Además, el sustituyente R^{11} del compuesto (XVII) o del sustituyente de Ar^2 (un halógeno, o un grupo hidroxi después de convertir a un triflato o similar) también se puede convertir con el uso a un reactivo de estaño, un ácido bórico o similar en la presencia de un catalizador de paladio.

[0140] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 6 como se muestra adelante.

Esquema 6

[0141] [Fórmula 13]



[0142] en donde X^5 es un halógeno tal como cloro, bromo, y yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato y un trifluorometanosulfonato; R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

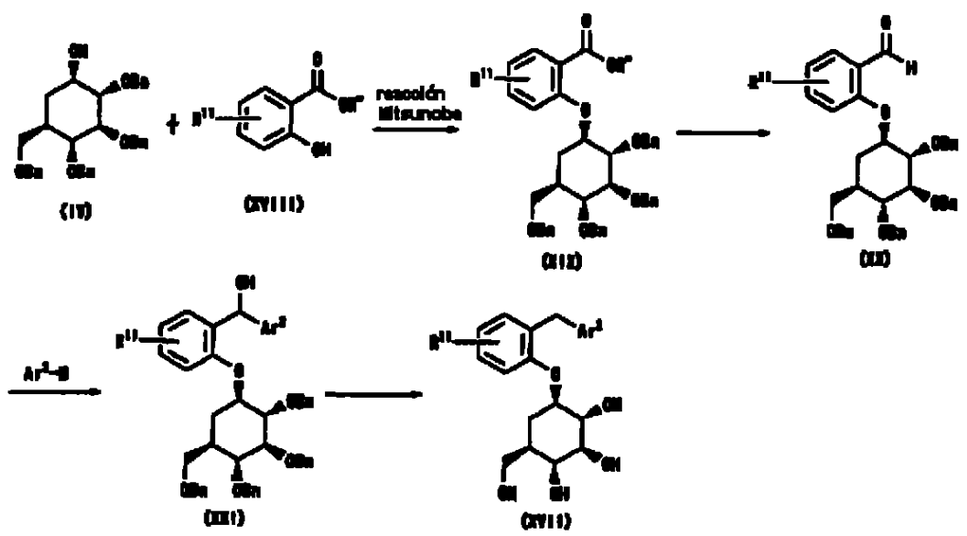
[0143] Esto es, el compuesto (XVI) se puede producir al condensar el compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en un solvente adecuado bajo condiciones básicas. Las bases que se pueden utilizar aquí incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio y terc-butóxido de potasio

319

[0144] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 7 como se muestra adelante.

Esquema 7

[0145] [Fórmula 14]



[0146] en donde R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; R'' es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo aralquilo C_7-C_{14} o un grupo arilo; y Ar^2 es igual a como de definió anteriormente.

[0147] Esto es, el compuesto (XVII) de la presente invención se puede producir al condensar el compuesto (IV) con el compuesto (XVIII) bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu utilizando un reactivo azo y una fosfina, luego convirtiendo el grupo alcoxicarbonilo del compuesto resultante a un grupo formilo mediante un método convencional para formar un compuesto (XX), luego permitirle al Ar^2-M (en donde M es litio, un haluro de magnesio o similar) actuar

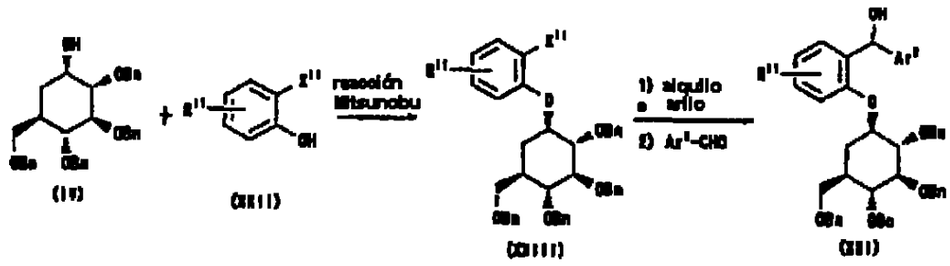
320

sobre el compuesto (XX) para ser convertido a un compuesto (XXI), y posteriormente eliminar el grupo hidroxi y los grupos bencilo simultáneamente bajo condiciones de hidrogenación catalítica o eliminarlos paso a paso al reducir el grupo hidroxi con trimetilsilano o similar y luego eliminar los grupos bencilo con trifloruro-dimetilsulfuro de boro.

[0148] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 8 como se muestra adelante.

Esquema 8

[0149] [Fórmula 15]



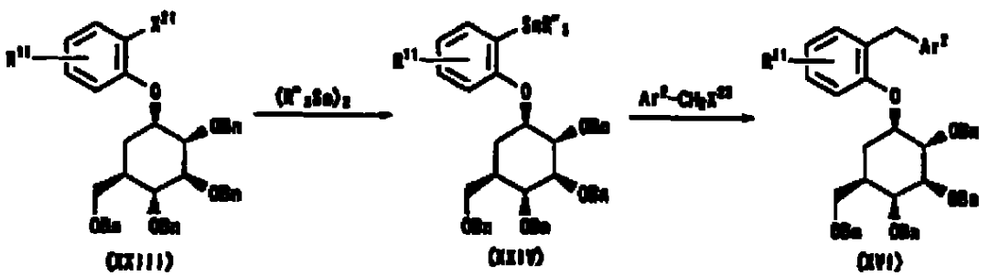
[0150] en donde X^{11} es un átomo de halógeno; R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

[0151] Esto es, un compuesto (XXI) se puede sintetizar al derivar el compuesto (IV) y el compuesto (XXII) a un compuesto (XXIII) mediante la reacción de Mitsunobu y luego permitirle a un reactivo organometálico (un alquil litio inferior tal como *n*-butillitio o similar) actuar sobre el compuesto (XXIII) para reaccionar con Ar^2-CHO.

[0152] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 9 como se muestra adelante.

Esquema 9

[0153] [Fórmula 16]



[0154] en donde X^{21} y X^{22} son cada uno un átomo de halógeno; R" es independientemente seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6; R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como de definió anteriormente.

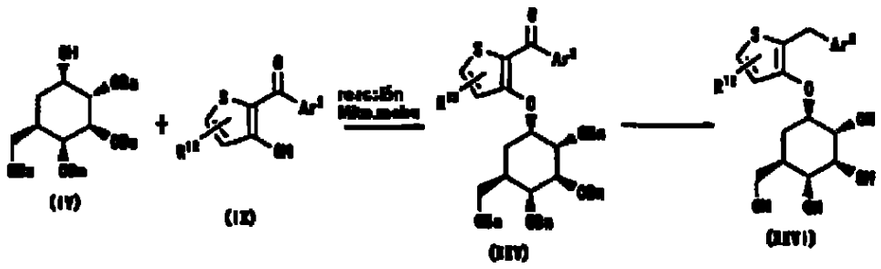
[0155] Esto es, a un hexaalquildiestaño se le permite actuar sobre un compuesto (XXIII) en la presencia de un catalizador de paladio para derivar un compuesto (XXIV) el cual es luego reaccionado con Ar^2-CH_2X^{22} en la presencia de un catalizador de paladio para sintetizar un compuesto (XVI). El hexaalquildiestaño como se utiliza aquí incluye, por ejemplo, hexametildiestaño y hexabutildiestaño, y el catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tetrakistrifenilfosfina paladio (0) y 1,2-bis (difenilfosforinoetano)dicloropaladio (II).

322

[0156] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 10 como se muestra adelante.

Esquema 10

[0157] [Fórmula 17]



[0158] en donde R^{12} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

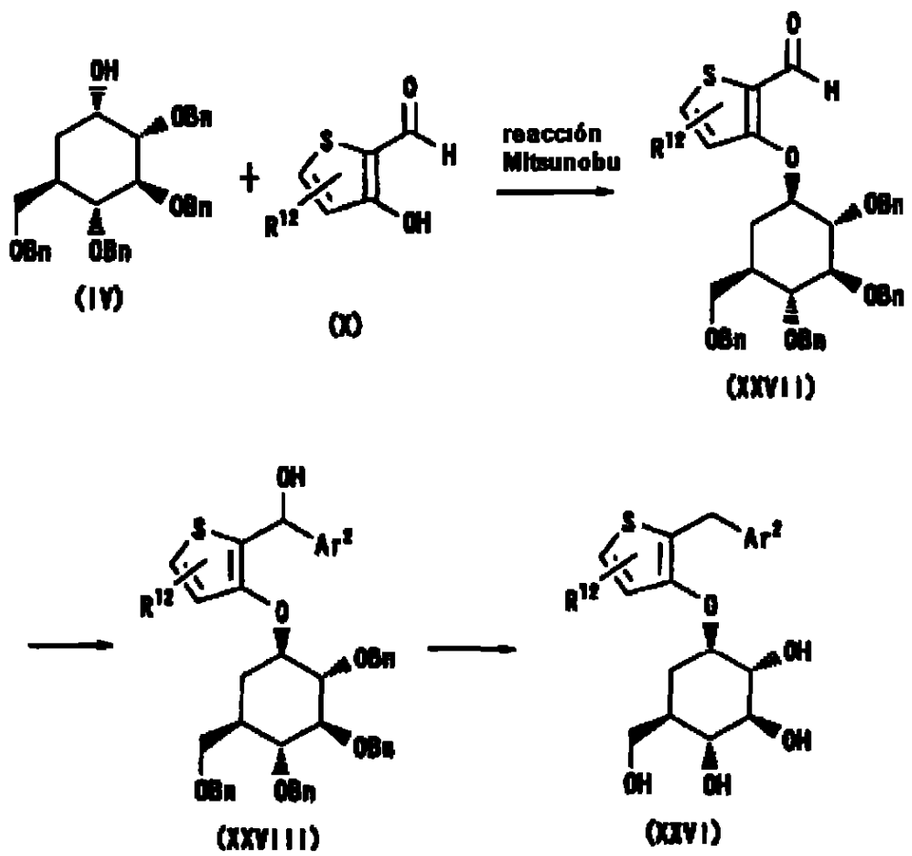
[0159] Esto es, el compuesto (IV) se condensa con el compuesto (IX) bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu utilizando un reactivo azo y una fosfina para derivar un compuesto (XXV), y posteriormente la reducción de cetona y la eliminación de los grupos bencilo son simultáneamente desarrolladas bajo condiciones de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar, o desarrollado paso a paso mediante la reducción de la cetona con borohidruro de sodio o similar y luego la eliminación de los grupos bencilo con un catalizador de paladio para producir un compuesto (XXVI) de la presente invención.

323

[0160] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 11 como se muestra adelante.

Esquema 11

[0161] [Fórmula 18]



[0162] en donde R^{12} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

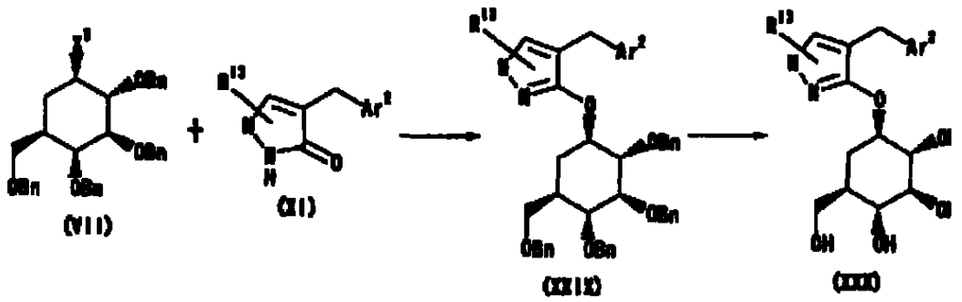
[0163] Esto es, el compuesto (IV) se condensa con el compuesto (X) bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu utilizando un reactivo azo y una fosfina para derivar un compuesto (XXVII), y posteriormente Ar^2-M (donde M es

litio, un haluro de magnesio o similar) se le permite actuar sobre el compuesto (XXVII) para convertirlo a un compuesto (XXVIII), y posteriormente la eliminación del grupo hidroxi y los grupos bencilo se desarrollan simultáneamente o paso a paso bajo condiciones de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar para producir un compuesto (XXVI) de esta invención.

[0164] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 12 como se muestra adelante.

Esquema 12

[0165] [Fórmula 19]



[0166] en donde X^5 es igual a como se definió anteriormente; R^{13} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a comos se definió anteriormente.

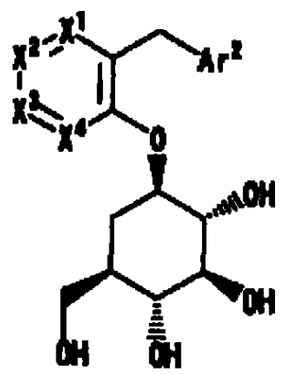
[0167] Esto es, el compuesto (XXX) de esta invención se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (VII) con el compuesto (XI) en un solvente adecuado en la presencia de una base para derivar un compuesto (XXIX), y posteriormente la eliminación de los grupos bencilo se desarrolla bajo condiciones

325

de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar para producir el compuesto deseado.

[0168] Además, en el método de producción del Esquema 10, el compuesto (XXXI) (en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 y Ar^2 es el mismo como se definió anteriormente) de la presente invención se puede sintetizar al utilizar el compuesto (XII) en lugar del compuesto (IX).

[0169] [Fórmula 20]



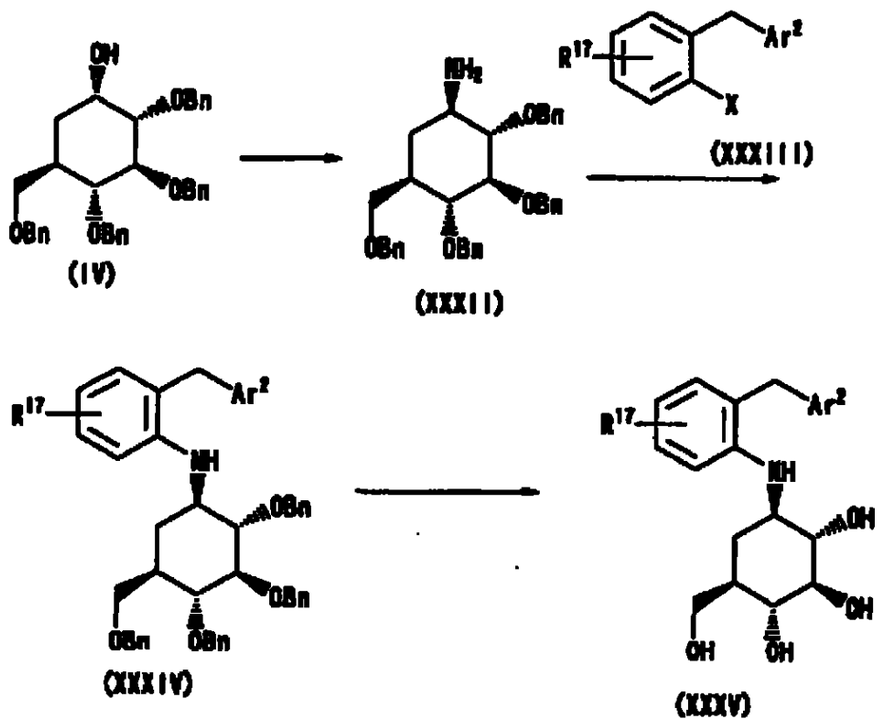
(XXXI)

[0170] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 13 como se muestra adelante.

Esquema 13

[0171] [Fórmula 21]

326



[0172] en donde X es un átomo de halógeno; R^{17} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

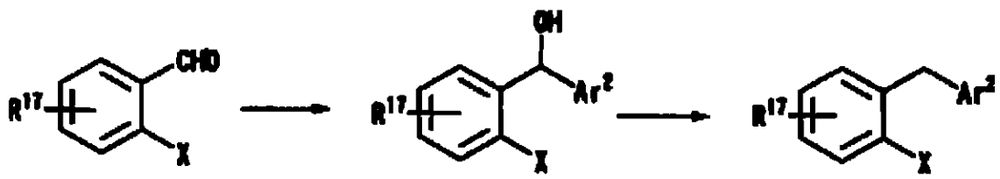
[0173] Esto es, el compuesto (XXXV) de esta invención se puede producir al someter el compuesto (IV) a la reacción de Mitsunobu con eftalimida, permitiéndole a la hidracina o metilamina actuar sobre el compuesto resultante para derivar un compuesto (XXXII), luego desarrollar la reacción de acoplamiento con un compuesto (XXXIII) en la presencia de un catalizador de paladio [por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) o 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-dicloropaladio (II)] o un reactivo de cobre [por ejemplo, yoduro de cobre (I)] para convertir el compuesto (XXXII) a un compuesto (XXXIV), y posteriormente eliminar los grupos bencilo bajo condiciones de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar.

[0174] Además, el compuesto (XXXII) se puede sintetizar al desarrollar la reacción de Mitsunobu del compuesto (IV) con una azida de sodio o similar y posteriormente permitirle a la trifenilfosfina o similar actuar sobre el compuesto resultante.

[0175] Además, el compuesto (XXXIII) se puede producir de acuerdo al Esquema 14 al permitirle al Ar^2-M actuar sobre un compuesto (XXXVI) para derivar un compuesto (XXXVII) y posteriormente trata el compuesto (XXXVII) con trietilsilano en la presencia de un complejo de trifloruro de boro-dietileter, ácido trifluoroacético o similar.

Esquema 14

[0176] [Fórmula 22]



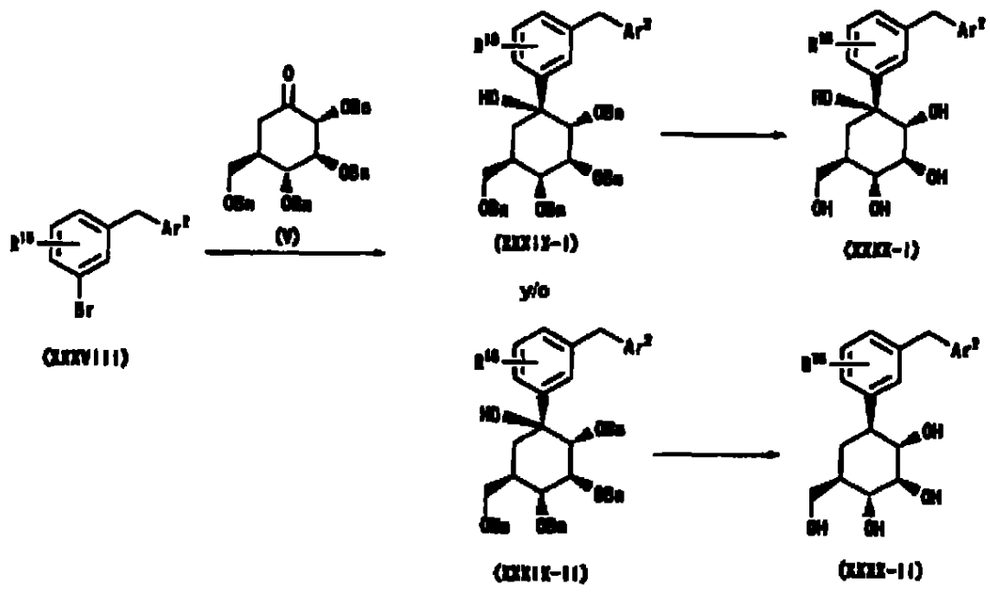
[0177] en donde X es igual a como se definió anteriormente; R^{17} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

[0178] Además, los compuestos de la presente invención también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 15 como se muestra adelante.

Esquema 15

328

[0179] [Fórmula 23]



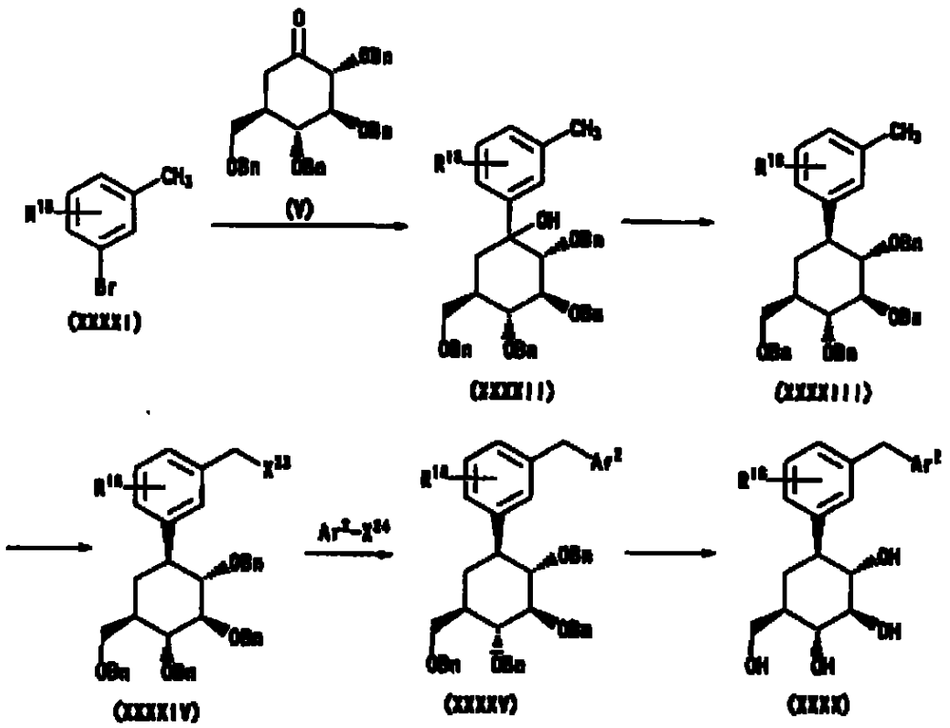
[0180] en donde R^{16} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar es igual a como se definió anteriormente.

[0181] Esto es, un compuesto (XXXX-I) se puede producir al permitirle a un alquil litio adecuado (por ejemplo, n-butillitio o similar) actuar sobre un compuesto (XXXVIII) para reaccionar con un compuesto (V) e hidrogenar catalíticamente el compuesto obtenido (XXXIX-I) con un catalizador de paladio o similar. De la misma manera, un compuesto (XXXX-II) se puede producir directamente al hidrogenar catalíticamente el compuesto (XXXIX-II) con un catalizador de paladio o se puede producir al acetilar el grupo hidroxi y luego eliminar el grupo acetoxi y los grupos bencilo mediante reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio o similar (si es necesario, se agrega un ácido tal como ácido clorhídrico). Aquí, el compuesto (XXXVIII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el método como se describió en la Publicación Internacional No. WO01/27128.

[0182] El compuesto (XXXX) se puede también producir, por ejemplo, de acuerdo con el método del Esquema 16 como se muestra adelante.

Esquema 16

[0183] [Fórmula 24]



[0184] en donde X^{23} y X^{24} son átomos de halógeno; R^{18} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

[0185] Esto es, un alquil litio adecuado (por ejemplo, n-butillitio o similar) se le permite actuar sobre un compuesto (XXXXI) y reacciona con el compuesto (V) para derivar un compuesto (XXXXII), y el grupo hidroxi resultante se convierte a un grupo tiocarboniloxi mediante metiltiocarbonilación o imidazoliltiocarbonilación, y luego la desoxigenación se desarrolla al permitir un agente de reacción radical

330

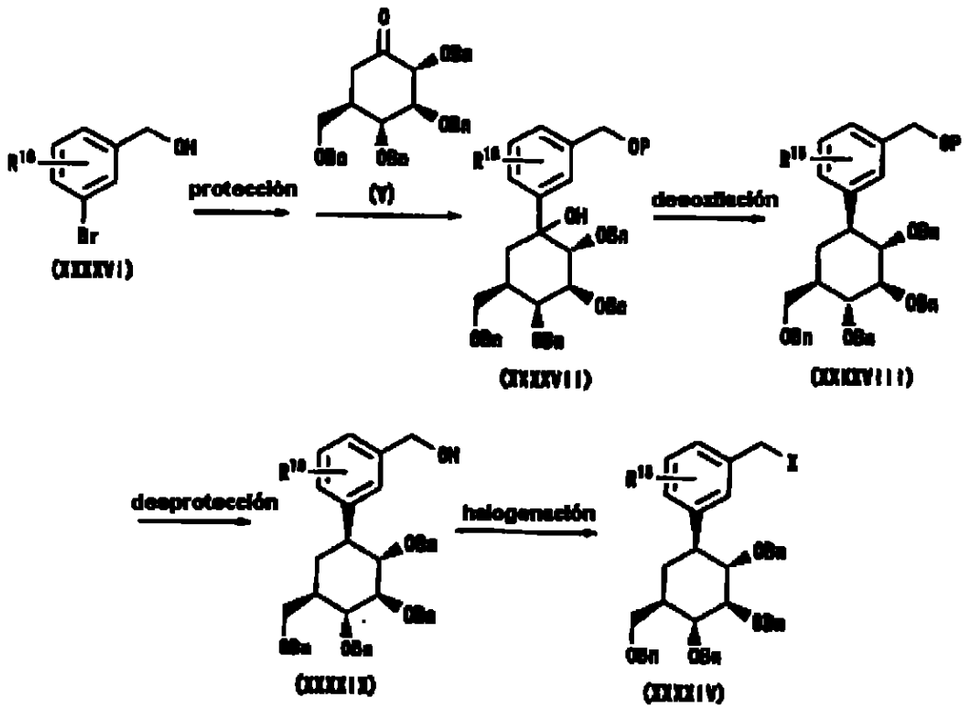
(por ejemplo, un reactivo de hidruro de estaño tal como hidruro de tributilestaño, un agente de silano tal como difenilsilano, una combinación de ácido difosforoso o dietil fosfito con una amina terciaria) para actuar sobre el compuesto (XXXXII) en la presencia de un iniciador radical adecuado (por ejemplo, 2,2'-azobisisobutironitrilo, benzoil peróxido o similar) para sintetizar un compuesto (XXXXIII). Luego, el compuesto (XXXXIII) se convierte al haluro de bencilo (XXXXIV) bajo condiciones de halogenación adecuadas (por ejemplo, mediante N-bromosuccinimida, bromo, bromuro de hidrógeno o similar), y el haluro de bencilo (XXXXIV) reacciona con un haluro de arilo (incluyendo un haluro de heteroarilo) en la presencia de un catalizador adecuado [por ejemplo, tetrakistrifenil-fosfina paladio (0), 1,2-bis(difenilfosfinoetano)-dicloropaladio (II) o similar], y posteriormente la desbencilación se desarrolla para derivar un compuesto (XXXX).

[0186] El intermedio (XXXXIV) se puede producir mediante el método del Esquema 17 como se muestra adelante.

Esquema 17

[0187] [Fórmula 25]

331



[0188] en donde R^{18} es igual a como se definió anteriormente Rb; P es un grupo protector; X es un átomo de halógeno; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

Esto es, después del que el grupo hidroxi de un compuesto (XXXXVI) se protege mediante un grupo protector adecuado (por ejemplo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tetrahidro-piranilo o similar), un alquil litio adecuado (pro ejemplo, n-butillitio o similar) actúa sobre el compuesto resultante y racciona con el compuesto (V) para derivar un compuesto (XXXXVII). Luego, el grupo hidroxi terciario se convierte a, por ejemplo, un grupo tio-carboniloxi mediante metiltiocarbonilación o imida-zoliltiocarbonilación, y luego un agente de reacción radical (por ejemplo, un reactivo de hidruro de estaño tal como hidruro de tributilestaño, un agente de silano tal como difenilsilano, una combinación de dietil fosfito o ácido difosforoso con amina terciaria) se le permite actuar sobre el compuesto resultante en la presencia de un iniciador radical adecuado (por

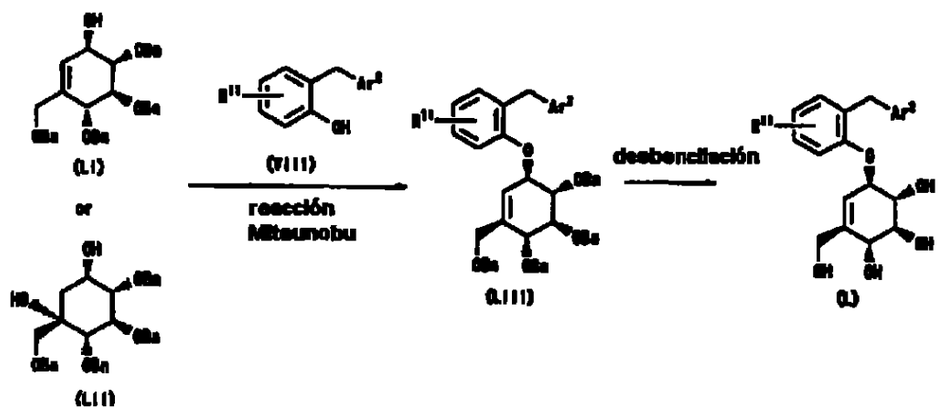
332

ejemplo, 2,2'-azobisisobutironitrilo, benzoil peróxido) para convertirlo a un compuesto (XXXXVIII). Subsecuentemente, la desprotección se desarrolla para obtener un compuesto (XXXXIX), y posteriormente mediante condiciones de halogenación adecuadas (por ejemplo, cuando X es un átomo de bromo, las condiciones que utilizan N-bromosuccinimida, bromo, tetrabromuro de carbono o similar en la presencia de trifenilfosfina), el compuesto (XXXXIV) se puede sintetizar.

[0189] El compuesto (L) también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 18 como se muestra adelante.

Esquema 18

[0190] [Fórmula 26]



[0191] en donde R^{11} es igual a como se definió anteriormente Rb; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

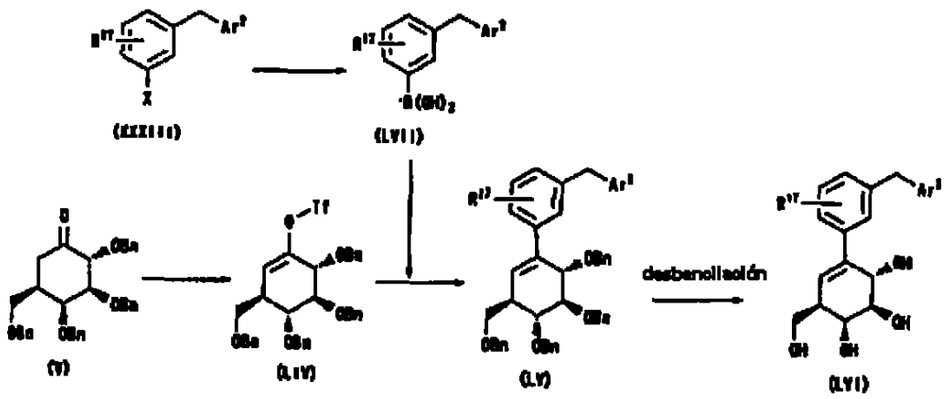
Esto es, el compuesto (L) de la presente invención se puede producir al utilizar el compuesto (LI) o el compuesto (LII) en lugar del compuesto (IV) en el método de producción del Esquema 5. El compuesto (LI) se puede sintetizar

mediante el método como se describió en el documento [J. Org. Chem., 63, 5668 (1998)] y el compuesto (LII) se puede sintetizar mediante el método como se describió en un documento [Tetrahedron, 56, 7109 (2000)].

[0192] Además, los compuestos de la presente invención también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 19 como se muestra adelante.

[0193] Esquema 19

[0194] [Fórmula 27]



[0195] en donde R^{17} es igual a como se definió anteriormente Rb; X es igual a como se definió anteriormente; Tf es un grupo trifluorometano-sulfonilo; y Ar^2 es igual a como se definió anteriormente.

Esto es, un compuesto (LV) se puede producir al tratar un compuesto (LIV) obtenido al triflatar el compuesto (V) junto con un compuesto (LVII) obtenido al permitirle a un alquil litio adecuado (n-butillitio o similar) actuar sobre el compuesto (XXXIII) a ser tratado con un éster de ácido bórico (trimetil borato o similar) en la presencia de un catalizador de paladio (tetrakistrifenilfosfina paladio o similar). Un

compuesto (LVI) se puede producir al tratar este compuesto (LV) con tricloruro de boro o similar en la presencia de pentametilbenceno o similar.

[0196] El método para producir los compuestos de la presente invención no se limita a los métodos anteriormente descritos. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar, por ejemplo, al combinar adecuadamente las etapas incluidas en los Esquemas 1 a 19.

EFECTO DE LA INVENCIÓN

[0197] Los compuestos de la presente invención no solamente tienen acción de inhibición SGLT2 sino también tienen propiedades adecuadas como drogas tales como estabilidad metabólica, absorbabilidad oral, durabilidad del efecto de droga y seguridad. Así, las composiciones farmacéuticas que tienen una acción de disminuir los niveles de azúcar en la sangre que son utilizadas para la profilaxis o tratamiento de diabetes tales como diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas y obesidad causada por hiperglicemia se suministran por medio de la presente invención.

Ejemplos

[0198] Los contenidos de la presente invención se explicarán en detalles adicionales mediante los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales pero la presente invención no esta limitada a sus contenidos.

335

[0199] Cada abreviatura en los siguientes ejemplos tienen los siguientes significados.

RMN: Espectro de resonancia magnética nuclear (estándar interno TMS);

MS: Valor del análisis espectrométrico de masa;

HPLC: Cromatografía líquida de alta velocidad;

[0200] RMN, MS y HPLC son medidos con los siguientes equipos.

RMN: JOEL JNM-EX -270 (270 MHz), Varian Mercury 300 (300 MHz) o JOEL JNM-ECP 400 (400 MHz);

MS: LCQ de Termo Finigan o Micromass ZQ de Waters;

HPLC: 2690/2996 (Detector) de Waters.

[0201] Las condiciones de medición del HPLC son como sigue a menos que se describa otra cosa.

[0202] Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 µm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente desde 0.1% TFA/MeCN (5%) mas 0.1% TFA/H_2O (95%) a 0.1% TFA/MeCN (100%) durante 20 minutos, y posteriormente bajo las mismas condiciones [0.1% TFA/MeCN (100%)] durante cinco minutos

Tasa de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: temperatura ambiente

Condición de Detección: gráfica total de la longitud de onda completa de 230 a 400 nm

[0203] Ejemplo 1

[2-(4-Metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de éster de metilo de ácido 2-(2,3,4,6-Tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosil)benzoico

A un salicilato de metilo (72 μL, 0.557 mmol) se agregan solución de THF (400 μL), trifenilfosfina (146 mg, 0.557 mmol) y 2,3,4,5,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (200 mg, 0.371 mmol), y dietilazodi-carboxilato (DEAD, 88 μL, 0.557 mmol) se agrega gota a gota a este, y la solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de capa delgada preparativa (TLC) [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3)] para obtener el compuesto del título (123 mg, 49%).

[0204] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 3.48-3.64 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.43 (3H, s), 4.53 (1H, d, J=10.7Hz), 4.51-4.98 (6H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.10-7.50 (22H, m), 7.78 (1H, dd, J=1.65, 7.75Hz) MS (ESI^+): 695 $[M+Na]^+$

(2) Síntesis de 2-(2,3,4,6-Tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosil)bencil Alcohol

Hidruro de aluminio litio (10.4 mg, 0.274 mmol) se agrega a una solución de THF (360 μL) de éster de metilo de ácido 2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosil)benzoico (123 mg, 0.183 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla de reacción se agita en un baño de aceite (55° C) durante tres horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua a esta y se

extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3)] para obtener el compuesto del título (95 mg, 81%).

[0205] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 3.46-3.74 (5H, m), 4.43 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=10.7Hz), 4.66 (2H, br s), 4.81-4.96 (5H, m), 6.94-7.31 (24H, m) MS (ESI^+): 667 $[M+Na]^+$

(3) Síntesis de 2-(2,3,4,6-Tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosil)benzaldehído

A un alcohol 2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-gluco-piranosil)bencilo (95 mg, 0.147 mmol) se agrega solución dicloro-metano (1.5 mL), un reactivo Dess-Martin (94 mg, 0.221 mmol), y la solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se remueven los insolubles de la mezcla de reacción mediante filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3)] para obtener el compuesto del título (77 mg, 81%).

[0206] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 3.48-3.78 (5H, m), 4.44 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=10.7Hz), 4.73-4.97 (5H, m), 7.00-7.32 (22H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.48, 7.83Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.49, 7.58Hz), 10.4 (1H, s)

(4) Síntesis de [2-(2,3,4,6-Tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosil)fenil]-4-metoxifenilmetanol

A una solución de dietil éter (120 μL) de 2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-gluco- piranosil}benzaldehído (77 mg, 0.119 mmol), un 4-metoxifenilmagnesio 0.5 M solución de THF (480 μL, 0.238 mmol) se agrega, y la solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 13 horas. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca (sulfato de magnesio anhidro) y el solvente se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3)] para obtener el compuesto del título (66 mg, 74%).

[0207] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.80 (2H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.66 (1H, d, J=4.78Hz), 3.38-3.79 (5H, m), 3.65 (1.2H, s), 3.69 (1.8H, s), 4.33-4.93 (9H, m), 5.96-6.16 (1H, m), 6.73-7.42 (28H, m)

MS (ESI^+): 773 $[M+Na]^+$

(5) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

A [2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-gluco-pirasil}fenil]-4-metoxifenilmetanol (66 mg, 0.0879 mmol), solución de metanol ácido clorhídrico (2 mL) que contiene un 20% de hidróxido de carbono paladio (10 mg) se agrega y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. Después la reacción, la mezcla de reacción se filtra y se concentra el filtrado bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado= metanol:dicloro-metano (1:10)] para obtener el compuesto del título (20 mg, 61%).

[0208] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.89-1.03 (1H, m), 1.40-1.60 (1H, m). 2.02-2.10 (1H, m). 3.18-3.34 (2H, m). 3.45-3.51 (2H, m). 3.67-3.71 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.82-3.99 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 6.78 (2H, d, J=8.57Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 6.99-7.16 (5H, m) MS (ESI^+): 397 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.6 minutos.

Ejemplo 2

[1S,2R,3R,4R,6S]-4-Hidroximetil-6-[3-(4-metoxcibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3-triol

(1) Síntesis de [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-Trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[3-(4-metoxibencil)fenil]ciclo-hexanol

A una solución de 3-(4-metoxibencil)-1-bromobenceno (155 mg, 0.559 mmol) en THF (0.80 mL), una solución de hexano butillitio 2.44 M (0.23 mL, 0.559 mmol) se agrega gota a gota a -78° C y la solución de mezcla se agita durante 25 minutos. Luego, una solución de 2,3,4-tribenciloxi-5-(benciloxi-metil)ciclohexanona (200 mg, 0.373 mmol) en THF (0.70 mL) se agrega gota a gota a este y la mezcla de reacción se agita durante 75 minutos. A la mezcla de reacción se agrega una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mezcla se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentra y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (2:5)] para obtener el compuesto del título (80 mg, 27%) como una mezcla de isómero 1R y isómero 1S.

340

[0209] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.82-1.92 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.55-3.80 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.87-3.94 (2H, m), 4.42-5.04 (8H, m), 6.61-6.84 (4H, m), 7.06-7.40 (23H, m), 7.55-7.66 (1H, m)

(2) Síntesis de Éster de [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-Tris-benciloxi-5-benciloximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexilo de ácido acetico

A una solución de [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-trisbenciloxi-5- benciloximetil-1-[3-(4-metoxibencil)fenil]ciclohexanol (20 mg), trietilamina (0.008 mL) y 4-dimetilamina-piridina (0.7 mg) en diclorometano (0.10 mL), se agrega anhídrido acético (0.003 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Luego, se agrega cloruro de acetilo (0.003 mL) a este bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentra y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (2:5)] para obtener el compuesto del título (4.2 mg).

[0210] ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.85 (3H, s), 2.03-2.17 (2H, s),. 3.20-3.49 (3H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.07 (1H, d, J=9.9Hz), 4.39-4.95 (8H, m), 6.72 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99-7.40 (24H, m), 7.54 (1H, d, J=7.8Hz), 7.65 (1H, s)
MS (ESI^+): 794 $[M+H_2O]^+$

(3) Síntesis de [1S,2R,3R,4R,6S]-4-Hidroximetil-6-[3-(4-metoxibencil)fenil]ciclohexano-1,2,3-triol

A un metanol (0.2 mL)-THF (0.2 mL) solución de éster de [2R,3S,4R,5R]-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[3-(4-metoxibencil)fenil]ciclohexilo de ácido acético (4.2 mg), se agrega un 20% de hidróxido de paladio-carbono (3 mg) y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra el filtrado y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=diclorometano: metanol (9:1)] para obtener el compuesto del título (1.7 mg) como un diastereómero único.

[0211] ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.24 (1H, dd, J=12.9, 12.6Hz), 1.48 (1H, m), 1.65 (1H, dt, J=13.8, 3.3Hz), 2.43 (1H, dt, J=10.4, 4.2Hz), 3.05-3.17 (2H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.15 (1H, d, J=4.8Hz), 4.21 (1H, t, J=5.1Hz), 4.45 (1H, br), 4.60 (1H, br), 6.84 (2H, m), 6.93-7.08 (3H, m), 7.10-7.20 (3H, m)

MS (ESI$^+$): 376 $[M+H_2O]^+$

Ejemplo 3

[2-(4-Trifluorometoxibencil)fenil]-5a-caba-β-D-glucopirasnoida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(trifluorometoxi-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 8.7 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (3.3 g, 12.64 mmol) en THF (126 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta solución, una solución de 4-trifluorometoxibenzaldehído (2.0 g, 10.52 mmol) en THF (42 mL) se agrega gota a

342

gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 40 minutos y a 0° C durante 45 minutos, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (3.03 g, 77%) como un aceite incoloro.

[0212] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.98 (1H, d, J=5.8Hz), 5.01 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=5.6Hz), 6.84-7.00 (2H, m), 7.03-7.37 (11H, m)

(2) Síntesis de 2-(4-Trifluorometoxibencil)fenol

Un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (150 mg) se agrega a una solución de (2-benciloxifenil)-(4-trifluorometoxifenil)metanol (1.5 g, 4.01 mmol) en metanol (27 mL) y adicionalmente se agrega 36% de HCl (0.33 mL) a este. La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, y luego se enfría a 0° C, se agrega carbonato de potasio (0.54 g) a esta y la mezcla se agita durante 30 minutos, y luego se remueve el catalizador mediante filtración. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener un sólido blanco del compuesto del título (1.05 g, 97%).

[0213] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.7Hz), 6.89 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99-7.13 (4H, m), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz)

343

(3) Síntesis de [2-(4-Trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-□-D-glucopiranosa (400 mg, 0.74 mmol) y tributil-fosfina (0.28 mL, 1.11 mmol) a una solución de 2-(4-tri- fluorometoxibencil)fenol (298 mg, 1.11 mmol) en tolueno (2.5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 191 mg, 1.11 mmol) a este a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante la noche mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido con cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] y adicionalmente TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de tetrahidrofurano (1.4 mL)-metanol (2.8 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg) a esta y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1.75 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (67 mg, 21%).

[0214] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85-0.99 (1H, m), 1.44-1.61 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 3.12-3.33 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=14.8Hz), 4.07 (1H, d, J=14.8Hz), 4.12-4.23 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.3Hz), 6.96-7.17 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI^+): 428 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.7 minutos

344

Ejemplo 4

[2-(4-Ciclopentilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-bromofenil)- metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 11.57 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (4.4 g, 16.72 mmol) en THF (168 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 4-bromobenzaldehído (2.47 g, 13.34 mmol) en THF (50 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y a 0° C durante 30 minutos, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (4.08 g, 83%) como un aceite incoloro.

[0215] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.96 (1H, d, J=6.1Hz), 5.01 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=5.9Hz), 6.86-6.99 (2H, m), 7.09-7.39 (11H, m)

(2) Síntesis de 1-Benciloxi-2-(4-bromobencil)benceno

365

En una corriente de nitrógeno, trietilsilano (1.84 mL, 11.55 mmol) y un complejo de dietiléter-trifluoruro de boro. (1.33 mL, 10.5 mmol) se agregan a una solución de (2-benciloxifenil)-(4-bromofenil) metanol (3.88 g, 10.5 mmol) en acetonitrilo (19.5 mL) a -40° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 0.5 hora. Se agrega una solución acuosa de carbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (2.86 g, 77%).

[0216] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.81- 6.92 (2H, m), 6.96-7.36 (11H, m)

(3) Síntesis de 1-[4-(2-Benciloxibencil)fenil]ciclo-pentanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 294 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-(4-bromobencil}benceno (1.5 g, 4.25 mmol) en THF (16.5 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega gota a gota una solución de ciclopentanona (357 mg, 4.25 mmol) en THF (4 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 50 minutos y a 0° C durante una hora, y luego se agrega una solución acuosa de cloruro de amonio saturado a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se

purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10),] para obtener el compuesto del título (1.14 g, 75%) como un aceite incoloro.

[0217] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47-2.02 (8H, m), 4.00 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.79-6.89 (2H, m), 7.02-7.36 (11H, m)

(4) Síntesis de 2-(4-Ciclopentilbencil)fenol

A una solución de 1-[4-(2-benciloxibencil)fenil]-ciclopentanol (1.14 g, 3.19 mmol) en metanol (21 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (114 mg), y adicionalmente se agrega 36% de HCl (0.255 mL) a esta. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, y luego se enfría a 0° C, se agrega carbonato de potasio (425 mg) a esta y la mezcla se agita durante 20 minutos, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:20)] para obtener el compuesto del título (744 mg, 92%) como un sólido blanco

[0218] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44-1.84 (6H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.84-3.00 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 6.87 (1H, t, J=7.3Hz), 7.02-7.20 (6H, m)

(5) Síntesis de [2-(4-Ciclopentilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a

una solución de 2-(4-ciclopentilbencil)fenol (351 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3.1 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante la noche mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido con cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=n- hexano:diclorometano: acetona (12:3:1)] para obtener un producto crudo (555 mg). Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de tetrahidrofurano (0.9 mL)-metanol(1.8 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (12.6 mg) a esta y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante siete horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (40 mg, 58%).

[0219] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.79-0.96 (1H, m), 1.44-1.86 (7H, m), 1.93-2.07 (3H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.12-3.31 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98 (1H, d, J=14.8Hz), 4.08-4.20 (1H, m), 6.83 (1H, t, J=7.3Hz), 6.93-7.14 (7H, m)

MS (ESI^+): 413 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 14.5 minutos

Ejemplo 5

[2-(4-Clorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-clorofenil)-metanol

348

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 10.3 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (6.0 g, 22.8 mmol) en THF (228 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, una solución de 4-clorobenzaldehído (2.67 g, 19.0 mmol) en THF (76 mL) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas y adicionalmente a 0° C durante una hora. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (4.76 g, 77%).

[0220] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.94 (1H, s), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.92-7.00 (22H, m), 7.17-7.41 (11H, m)

(2) Síntesis de 1-Benciloxi-2-(4-clorobencil)benceno

En una corriente de nitrógeno, se agregan trietilsilano (2.8 mL, 17.6 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (1.84 mL, 14.6 mmol) a una solución de (2-benciloxifenil)-(4-clorofenil) metanol (4.76 g, 14.6 mmol) en acetonitrilo (150 mL) a -40° C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas y adicionalmente a 0° C durante una hora. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por

cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (3.85 g, 85%).

[0221] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.87- 6.92 (2H, m), 7.08-7.37 (11H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Clorobencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agregan dimetilsulfuro (105.1 µL, 2.43 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (51.3 µL, 0.4 mmol) a una solución de 1-benciloxi-2-(4-clorobencil)benceno (50.0 mg, 0.16 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agita durante 19 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Después se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (33.4 mg, 94%).

[0222] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 4.60 (1H, s), 6.75- 6.78 (1H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.07-7.27 (6H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Clorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a

350

una solución de 2-(4-clorobencil)fenol (304 mg, 1.55 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.29 mmol) a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido con cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en cloruro de metileno (8 mL), y se agregan dimetil sulfuro (2.17 mL, 50.2 mmol) y un complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (1.08 mL, 8.51 mmol) a este bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente, y luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (122.6 mg, 35%).

[0223] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=13.2, 11.1Hz), 1.53 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=8.7Hz), 3.25 (1H, d, J=5.1Hz), 3.43-3.51 (2H, m), 3.68-3.71 (1H, dd, J=3.9, 3.9Hz), 3.91 (1H, d, J=14.7Hz), 3.99 (1H, d, J=15Hz), 4.15-4.23 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.08-7.23 (6H, m)

MS (ESI^+): 379 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.7 minutos

Ejemplo 6

(2-Bencilfenil)-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de 2-Bencilfenol

A una solución de 2-(4-clorobencil)fenol (618.5 mg, 2.83 mmol) en metanol (20 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (240 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres días, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (348.4 mg, 67%).

[0224] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 6.89 (1H, t, J=7.5Hz), 7.09-7.31 (6H, m)

(2) Síntesis de (2-Bencilfenil)-5a-carba-β-D-gluco- piranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-bencil-fenol (256.5 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego tetrametilazodi-carboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) se agrega a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 21 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (1:1) (14 mL) y se agrega un

catalizador de hidróxido de paladio al 20% (118.8 mg) a esta y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (84 mg, 26%).

[0225] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=12.0, 11.7Hz), 1.49-1.59 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=9.0Hz), 3.25 (1H, d, J=5.7Hz), 3.34 (4H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=3.9, 4.2Hz), 3.94 (1H, d, J=15Hz), 4.0 (1H, d, J=15Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=6.3Hz), 7.03 (1H, d, J=6.3Hz), 7.06-7.24 (7H, m)
MS (ESI^+): 345 $[M+H]^+$
Tiempo de Retención HPLC: 10.6 minutos

Ejemplo 7

[2-(4-Isopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-isopropil-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n-butillitio (2.44 M, 5.14 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (3.0 g, 11.4 mmol) en THF (114 mL) a -78° C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, una solución de 4-isopropilbenzaldehído (1.41 g, 9.49 mmol) en THF (38 mL) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora y adicionalmente a 0° C durante una hora. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de

cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.63 g, 84%).

[0226] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, d, J=7.8Hz), 2.84-2.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.34 (11H, m)

(2) Síntesis de 2-(4-Isopropilbencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(4- isoprpilfenil) metanol (2.63 g, 7.92 mmol) en metanol (50 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (263 mg) se agrega y adicionalmente HCl 2N (0.4 mL) a esta, y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.31 g, 73%).

[0227] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, d, J=7.8Hz), 2.82-2.92 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9.0Hz), 6.88 (1H, t, J=8.4Hz), 7.10-7.15 (6H, m)

(3) Síntesis de [2-(4-Isopropilbencil)fenil-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-isopropilbencil)fenol (315.1 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL)

bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (1:1) (14 mL) y se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (127.8 mg) a esta y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (97.1 mg, 27%).

[0228] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.94 (1H, dd, J=12.9, 12.0Hz), 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 1.48-1.58 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, dt, J=3.9, 4.2Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.89 (1H, d, J=14.4Hz), 4.01 (1H, d, J=14.7Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=6.3Hz), 7.02 (1H, d, J=6.3Hz), 7.06-7.15 (6H, m)

MS (ESI$^+$): 387 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención HPLC: 13.1 minutos

Ejemplo 8

[2-(4-Ciclopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-ciclopropil-fenil) metanol

355

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.6 M, 3.5 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.2 g, 8.3 mmol) en THF (83 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, una solución de 4-ciclopropilbenzaldehído (1.1 g, 6.9 mmol) en THF (280 mL) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.7 g, 75%).

[0229] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.65-0.69 (2H, m), 0.92-0.97 (2H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=6Hz), 5.03 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=6Hz), 7.17-7.26 (5H, m), 7.32-7.35 (4H, m)

MS (ESI^+): 315 $[M+Na]^+$

(2) Síntesis de 1-Benciloxifenil-2-(4-ciclopropil-bencil)benceno

En una corriente de nitrógeno. trietilsilano (0.73 mL, 4.6 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.5 mL, 4.0 mmol) se agregan a una solución de (2-benciloxifenil)-(4-ciclopropilfenil)metanol (1.3 g. 4.0 mmol) en acetonitrilo (7 mL) a -40° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas y adicionalmente a 0° C durante 30 minutos. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una

356

solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:7)] para obtener el compuesto del título (1.2 g. 95%).

[0230] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.63-0.67 (2H. m). 0.89-0.94 (2H. m). 1.84-1.87 (1H, m). 3.98 (2H. s). 5.06 (2H. s). 6.87-6.97 (4H. m). 7.08-7.26 (4H. m). 7.31-7.37 (5H. m) MS (ESI^+): 332 $[M+H_2O]^+$

(3) Síntesis de 2-(4-Ciclopropilbencil)fenol

En una corriente de nitrógeno. dimetil sulfuro (2.2 mL, 51.7 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (1.1 mL, 8.8 mmol) se agregan a una solución de 1-benciloxi-2-(4-ciclo-propilbencil)benceno (1.1 g. 3.5 mmol) en cloruro de metileno (24 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agita durante 23 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (620.7 mg, 79%).

[0231] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.65-0.67 (2H, m), 0.90-0.94 (2H, m), 1.85-1.86 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.90 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 6.88 (1H, t, J=7.7Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20 (4H, d, J=7.7Hz)

MS (ESI^+): 247 $[M+Na]^+$

(4) Síntesis de [2-(4-Ciclopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (557 mg, 1.03 mmol) y tributil-fosfina (0.37 mL, 1.55 mmol) se agregan a una solución de 2-(4-ciclopropilbencil)fenol (348 mg, 1.55 mmol) en tolueno (3.5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 267 mg, 1.55 mmol) a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido con cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en cloruro de metileno (3.5 mL), y se agregan dimetil sulfuro (1.3 mL, 30.3 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.65 mL, 5.1 mmol) a este. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente, y luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (9:1)] para obtener el compuesto del título (97.8 mg, 25%).

[0232] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.57-0.61 (2H, m), 0.81-0.95 (3H, m), 1.50 (1H, s), 1.79-1.85 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, q, J=14.7Hz), 4.41-4.85 (1H, m), 6.80-7.15 (8H, m)

MS (ESI$^+$): 407 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención HPLC: 12.3 minutos

Ejemplo 9

[2-(4-n-Propilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-n-Propilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

1-Benciloxi-2-(4-ciclopropilenzil)benceno (640.8 mg, 2.0 mmol) se sintetiza como en el Ejemplo 8 se disuelve en 2,2-dimetilpropanol (12 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (64 mg) a este y la mezcla se agita durante dos horas bajo una atmósfera de hidrógeno, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)]. A una solución del producto crudo obtenido (348 mg) en tolueno (3.5 mL), 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (557 mg, 1.03 mmol) y tributilfosfina (0.39 mL, 1.55 mmol) se agregan bajo enfriamiento con hielo, y luego tetrametilazodi-carboxamida (TMAD, 267 mg, 1.55 mmol) se agrega a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido con cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en 2,2-dimetilpropanol (15 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (159 mg) a esta y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas, y se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo

359

obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (9:1)] para obtener el compuesto del título (164.4 mg).

[0233] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.88-0.94 (4H, m), 1.48-1.63 (3H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.52 (2H, t, J=7.7Hz), 3.13-3.30 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.87 (1H, d, J=15Hz), 3.98 (1H, d, J=15Hz), 4.60-4.88 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 7.00-7.16 (7H, m)

MS (ESI^+): 387 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.3 minutos

Ejemplo 10

[2-(4-Trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-trifluorometil-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 4.0 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.6 g, 9.9 mmol) en THF (100 mL) a -78° C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, 4-trifluorometilbenzaldehído (1.6 g, 9.0 mmol) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución

360

de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.6 g, 82%).

[0234] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.01 (1H, d, J=6.3Hz), 5.02 (2H, dd, J=11.4, 4.8Hz), 6.05 (1H, d, J=6.3Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 6.96-7.16 (2H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.44 (2H, d, J=7.1Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz)
MS (ESI^+): 359 $[M+H]^+$

(2) Síntesis de 2-(4-Trifluorometilbencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(4-trifluorometilfenil)-metanol (2.46 g, 6.85 mmol) en metanol (68.5 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (246 mg) y adicionalmente se agrega 36% de HCl (0.59 mL) a esta, y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3.5 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:8)] para obtener el compuesto del título (1.49 g, 86%).

[0235] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.03 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=6.0Hz), 6.89 (1H, t, J=4.8Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=6.0Hz), 7.52 (2H, d, J=6.0Hz)
MS (ESI^+): 275 $[M+Na]^+$

(3) Síntesis de [2-(4-Trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a

una solución de 2-(4-trifuorometilbencil)fenol (351 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a este a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (1:1) (5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (20 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (74 mg, 19%).

[0236] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.89 (1H, dd, J=11.7, 12.9Hz), 1.48-1.61 (1H, m), 2.05 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 3.15-3.34 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=3.9, 10. 5Hz), 3.96-4.15 (2H, dd, J=14.7, 28.2Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 6.87 (1H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.02-7.20 (3H, m), 7.38 (2H, d, J=8.1Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz)

MS (ESI^+): 435 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.3 minutos

Ejemplo 11

[2-(4-Metilsulfanilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-metilsulfanil-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 6.92 mL) gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.89 g, 11.0 mmol) en THF (38 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega una solución de 4-metilsulfanilbenzaldehído (1.67 g, 11.0 mmol) en THF (12 mL) gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.14 g, 58%).

[0237] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 2.92 (1H, d, J=6.0Hz), 5.03 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=6.0Hz), 6.92-7.00 (2H, m), 7.21-7.34 (11H, m)

(2) Síntesis de 1-Benciloxi-2-(4-metilsulfanil-bencil)benceno

En una corriente de nitrógeno, se agregan trietilsilano (1.23 mL, 7.72 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.88 mL, 5.48 mmol) a una solución de (2-benciloxi-fenil)-(4-metilsulfanilfenil)-metanol (2.13 g, 6.3 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a -40° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas y adicionalmente a 0° C durante 30 minutos, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (1.9 g, 95%).

[0238] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.46 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.10-7.35 (11H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Metilsulfanilbencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agregan dimetilsulfuro (7.25 mL, 138 mmol) y un complejo de dietil éter-trifuluoruro de boro (2.1 mL, 8.8 mmol) a una solución de 1-benciloxi-(4-metilsulfanilbencil)benceno (1.9 g, 5.9 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agita durante 48 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.19 g, 91%).

[0239] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.46 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.65- 4.75 (1H, br s), 6.78 (1H, d, J=7.6Hz), 6.89 (1H, t, J=7.6Hz), 7.09-7.21 (6H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Metilsulfanilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a

una solución de 2-(4-metilsulfanibencil)fenol (320 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en cloruro de metileno (10 mL), y se agregan a este dimetilsulfuro (3.28 mL, 63 mmol) y un complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.94 mL, 5.9 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente, y luego se agrega agua bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (102 mg, 28%).

[0240] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.80-0.95 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.12-3.33 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=15Hz), 4.00 (1H, d, J=15Hz), 4.15-4.23 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=7.0Hz), 7.00-7.18 (7H, m)

MS (ESI$^+$): 391 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.6 minutos

Ejemplo 12

365

[3-fluoro-2-(4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxi-6-fluorofenil)-(4-metoxifenil)metanol

A una solución de THF (50 mL) de 2-benciloxi-6-fluoro-benzaldehído (2.25.g, 9.8 *mmol*) como se describe en la Publicación Internacional WO 04/048335, una solución THF bromuro de 4-metoxifenil-magnesio (0.5 M, 21.5 mL) se agrega gota a gota

En una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.82 g, 85%).

[0241] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (1H, d, J=12Hz), 3.80 (3H, s), 4.98 (1H, d, J=12Hz), 5.05 (1H, d, J=12Hz), 6.20 (1H, d, J=12Hz), 6.74-6.84 (4H, m), 7.11-7.31 (8H, m)

(2) Síntesis de 3-Fluoro-2-(4-metoxi)fenol

A una solución de (2-benciloxi-6-fluorofenil)-(4-metoxifenil)metanol (2.54, 7.51 mmol) en metanol (20 ml), un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (381 mg) se agrega y se agrega a esta adicionalmente HCl-2N (2 mL). La solución de

mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.48 g, 85%).

[0242] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.90 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.67 (1H, t, J=8.0Hz), 6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz)

(3) Síntesis de [3-Fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]- 5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 3-fluoro-2- (4-metoxibencil)fenol (323 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en a metanol-THF (1:4) solución mezclada (5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (63 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (86 mg, 24%).

[0243] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.90-1.05 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 6.67 (1H, t, J=8.0Hz), 6.76 (2H, d, J=9.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.18 (3H, m)

MS (ESI-): 391 $[M-H]^-$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.8 minutos

Ejemplo 13

[2-(3-Trifluorometilbencil)fenil] -5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(3-trifluorometil-fenil) metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.7 M, 3.4 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.0 g, 7.6 mmol) en THF (50 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota 4-trifluorometilbenzaldehído (2.0 g, 11.4 mmol) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante tres horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (2.2 g, 80%).

[0244] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.03 (1H, d, J=6.3Hz), 4.97-5.07 (2H, m), 6.06 (1H, d, J=6.3Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.7Hz), 7.46-7.55 (2H, m), 7.67 (1H, s)

(2) Síntesis de 2-(3-Trifluorometilbencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(3-trifluoro-metilfenil)metanol (3.32 g, 9.3 mmol) en metanol (50 ml), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (166 mg) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.2 mL) . La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (2.26 g, 96%).

[0245] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.04 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=2.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, s).

(3) Síntesis de [2-(3-Trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(3-tri- fluorometilbencil)fenol (351 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-

metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (45 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (56 mg, 14%).

[0246] ^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.88-1.02 (1H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.10 (1H, dt, J=13.4, 3.9Hz), 3.20-3.38 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J=4.1, 10.8Hz), 3.99 (1H, d, J=14.7Hz), 4.18 (1H, d, J=15.4Hz), 4.20-4.32 (1H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.42-7.58 (4H, m)
MS (ESI$^+$): 413 $[M+H]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 12.0 minutos

Ejemplo 14

[2-(4-Metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 1-Benciloxi-2-bromo-4-metilbenceno

340

A una solución de 2-bromo-4-metilfenol (1.5 g, 8.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL), se agrega carbonato de potasio (1.32 g, 9.6 mmol) y adicionalmente se agrega a esta bromuro de bencilo (1.05 mL, 8.8 mmol). La solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.72 g, 77%).

[0247] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.4Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.28-7.41 (4H, m), 7.45-7.48 (2H, m)

(2) Síntesis de (2-Benciloxi-5-metilfenil)-(4-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (2.7 M, 2.75 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromo-4-metilbenceno (1.72 g, 6.2 mmol) en THF (50 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, 4-metoxibenzaldehído (1.27 g, 9.3 mmol) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.46 g, 70%).

[0248] ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, s), 2.88 (1H, d, J=9.2Hz), 3.80 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=5.6Hz), 6.80-6.88 (3H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=1.8Hz), 7.19-7.34 (7H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-4-metilfenol

A una solución de (2-benciloxi-5-metoxifenil)-(4-metoxifenil)- metanol (1.46 g, 4.3 mmol) en metanol (20 ml), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (73 mg) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.1 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (0.8 g, 80%).

[0249] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.24 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.55-4.56 (1H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.80-6.86 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-metoxibencil)-4-metilfenol (317 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-

372

metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (44 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (88 mg, 24%).

[0250] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.88-1.02 (1H, m), 1.42-1.60 (1H, m), 2.04 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 2.21 (3H, s), 3.17-3.32 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=4.1, 10. 7Hz), 3.74 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=14.7Hz), 3.92 (1H, d, J=14.7Hz), 4.06-4.16 (1H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 6.86-6.96 (3H, m), 7.06-7.15 (2H, m)

MS (ESI^+): 389 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.2 minutos

Ejemplo 15

[2-(3-Metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(3-metoxifenil)- metanol

A una solución de 2-benciloxibenzaldehído (3.0 g, 14.1 mmol) en THF (50 mL), se agrega gota a gota una solución de bromuro 4-metoxifenil-magnesio en THF (1.0 M, 17.0 mL) en una corriente de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (4.92 g, 100%).

[0251] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.97 (1H, dd, J=1.1, 6.0Hz), 3.73 (3H, s), 4.98-5.10 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=6.0Hz), 6.77-6.82 (1H, m), 6.88-7.01 (4H, m), 7.19-7.35 (9H, m)

(2) Síntesis de 2-(3-Metoxibencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(3-metoxifenil)metanol (1.68 g, 5.24 mmol) en metanol (50 ml), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (168 mg) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.2 mL) . La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.29 g, 100%).

374

[0252] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.69 (1H, s), 6.73-6.92 (5H, m), 7.10-7.23 (3H, m)

(3) Síntesis de [2-(3-Metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(3-metoxibencil)fenol (298 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego tetrametilazodi-carboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) se agrega a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (55 mg) se agrega a esta, y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (111 mg, 32%).

[0253] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.97-1.11 (1H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.12 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 3.22-3.39 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.92 (1H, d, J=14.8Hz), 4.05 (1H, d, J=14.8Hz), 4.18-4.27 (1H, m), 6.72-6.92 (4H, m), 7.05-7.22 (4H, m)

MS (ESI^+): 375 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.6 minutos

Ejemplo 16

[2-(4-Metoxibencil)-4-metoxifenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 2-Benciloxi-5-metoxibenzaldehído

A una solución de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (3.0 g, 19.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se agrega carbonato de potasio (3.27 g, 23.6 mmol) y adicionalmente se agrega a esta bromuro de bencilo (2.6 mL, 21.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (4.8 g, 100%).

[0254] ^{1}H-RMN (CDCl3) δ: 3.80 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=9.0Hz), 7.11 (1H, dd, J=3.4, 9.1Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 10.50 (1H, s)

(2) Síntesis de (2-Benciloxi-5-metoxifenil)-(4-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-benciloxi-5- metoxi-benzaldehído (2.0 g, 8.25 mmol) en THF (50 mL), se agrega gota a gota una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en THF (0.5 M, 19.8 mL) bajo

enfriamiento con hielo. La solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:1)] para obtener el compuesto del título (2.9 g, 100%).

[0255] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.85 (1H, d, J=5.4Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=5.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 6.81-6.87 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=4.1Hz), 7.19-7.36 (7H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-4-metoxifenol

A una solución de (2-benciloxi-5-metoxifenil)-(4-metoxifenil)metanol (2.54 g, 7.25 mmol) en metanol (50 ml),se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (250 mg) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.25 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.62 g, 91%).

[0256] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H , s), 4. 41 (1H, br s), 6. 64- 6. 86 (5H, m), 7. 11-7. 16 (2H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-4-metoxifenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-metoxibencil)-4-metoxifenol (340 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (128 mg, 34%).

[0257] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.94-1.08 (1H, m), 1.45-1.62 (1H, m), 2.06 (1H, dt, J=13.0, 4.0Hz), 3.20-3.34 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=14.8Hz), 3.96 (1H, d, J=14.8Hz), 4.04-4.14 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=3.1Hz), 6.74 (1H, dd, J=3.1, 8.7Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.7Hz), 7.12-7.18 (2H, m)

MS (ESI^+): 405 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.2 minutos

Ejemplo 17

[2-(4-Metoxibencil)-6-metoxifenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 2-Benciloxi-3-metilbenzaldehído

A una solución de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (3.0 g, 22.07 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se agrega se agrega carbonato de potasio (3.65 g, 26.4 mmol) y adicionalmente se agrega a esta bromuro de bencilo (2.9 mL, 24.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 26 horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (5.0 g, 100%).

[0258] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.16 (1H, t, J=7.4Hz), 7.36-7.49 (6H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 10.26 (1H, d, J=0.5Hz)

(2) Síntesis de (2-Benciloxi-3-metilfenil)-(4- metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-benciloxi-3-metil-benzaldehído (1.87 g, 8.25 mmol) en THF (50 mL), se agrega gota a gota una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en THF (0.5 M, 19.8 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta

bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.76 g, 100%).

[0259] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 2.63 (1H, d, J=5.0Hz), 3.78 (3H, s), 4.64-4.73 (2H, m), 6.02 (1H, d, J=5.0Hz), 6.77-6.86 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.34-7.40 (5H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-6-metilfenol

A una solución de (2-benciloxi-3-metilfenil)-(4-metoxifenil)-metanol (2.76 g, 8.25 mmol) en metanol (30 ml), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (276 mg) y adicionalmente se agrega ácido clorhídrico concentrado (0.27 mL) a esta. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.75 g, 93%).

[0260] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.63 (1H, br s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-6-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4- metoxibencil)-6-metilfenol (318 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (72 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (180 mg, 50%).

[0261] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.16-1.35 (2H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.16-3.26 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=15.3Hz), 6.77-6.83 (2H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m)

MS (ESI^+): 411 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.8 minutos

Ejemplo 18

[2-(4-Metoxibencil)-4-metoxifenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

381

(1) Síntesis de (2-Benciloxi-5-fluorofenil)-(4-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n-butillitio (2.44 M, 2.4 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromo-4-fluorobenceno (1.5 g, 5.33 mmol) en THF (60 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 4-metoxibenzaldehído (0.6 g, 4.42 mmol) en THF (20 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (0.98 g, 66%).

[0262] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.66 (1H, dd, J=0.8, 4.9Hz), 3.80 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=4.9Hz), 6.83-6.90 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J=3.0, 9.0Hz), 7.20-7.34 (7H, m)

(2) Síntesis de 4-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)fenol

A una solución de (2-benciloxi-5-fluorofenil)-(4-metoxifenil)-metanol (0.98 g, 2.90 mmol) en metanol (18.6 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (98 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (1 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el

382

residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:6)] para obtener el compuesto del título (0.55 g, 82%).

[0263] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.65 (1H, br s), 6.68-6.73 (1H, m), 6.77-6.87 (4H, m), 7.11-7.12 (2H, m)

(3) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-4-fluorofenil]- 5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4- metoxibencil)-4-fluorofenol (323 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas mientras gradualmente eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 30% (22 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (103 mg, 29%).

383

[0264] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.99-1.13 (1H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 2.08 (1H, dt, J=13.4, 4.0Hz), 3.22-3.35 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J=4.0, 10.7Hz), 3.79 (3H, s), 3.87-4.02 (2H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=3.1, 9.4Hz), 6.83- 6.92 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.7, 8.9Hz), 7.12-7.20 (2H, m)

MS (ESI^+): 415 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.9 minutos

Ejemplo 19

[2-(3-Fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(3-fluorofenil)- metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 5.65 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (3.3 g, 12.5 mmol) en THF (40 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega gota a gota una solución de 3-fluorobenzaldehído (1.40 g, 11.3 mmol) en THF (5 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (2.26 g, 65%).

[0265] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (1H, d, J=6.3Hz), 5.57 (1H, d, J=11.5Hz), 5.60 (1H, d, J=11.5Hz), 6.01 (1H, d, J=6.3Hz), 6.85-7.15 (5H, m), 7.17-7.4 (7H, m)
MS (ESI^+): 308 [M]+

(2) Síntesis de 2-(3-Fluorobencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(3- fluorofenil)metanol (2.54 g, 7.51 mmol) en metanol (30 ml), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (300 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (0.3 mL). La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante cinco días, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (620 mg, 42%).

[0266] ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.75-7.3 (8H, m)
MS (ESI^-): 201 $[M-H]^-$

(3) Síntesis de [2-(3-Fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (400 mg, 0.743 mmol) y tributil-fosfina (0.278 mL, 1.11 mmol) a una solución de 2-(3- fluorobencil)fenol (225 mg, 1.11 mmol) en tolueno (2.5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 192 mg, 1.11 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida,

y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (5:2) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (76 mg, 28%).

[0267] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.99 (1H, dd, J=24.7, 13.2Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.09 (1H, dt, J=12.6, 4Hz), 3.16-3.3 (2H, m), 3.4-3.55 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 3.8Hz), 3.93 (1H, d, J=14.9Hz), 4.05 (1H, d, J=14.9Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 6.8-6.95 (3H, m), 7.0-7.06 (2H, m), 7.06-7.27 (3H, m).
MS (ESI^+): 363 $[M+H]^+$, 385 $[M+Na]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 10.9 minutos

Ejemplo 20

[2- (3-Metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(3-Metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (413 mg, 0.743 mmol) y tributil-fosfina (0.233 mL, 1.15 mmol) a una solución de tolueno (2.5 mL) de 2-(3-metilbencil)fenol (228 mg, 1.15 mmol) como se describe en Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal (1984), 6, 31-4 y similares

386

bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 198 mg, 1.15 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (2:5) (7 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante seis horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (109 mg, 40%).

[0268] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (1H, dd, J=24.4, 12.9Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.06 (1H, dt, J=13.1, 4.0Hz), 2.27 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 3.9Hz), 3.87 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98 (1H, d, J=14.8Hz), 4.1-4.25 (1H, m), 6.81-6.88 (1H, m), 6.9-7.2 (7H, m)

MS (ESI^+): 376 $[M+NH_4]^+$ 359 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.4 minutos

Ejemplo 21

[5-Fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 2-Benciloxi-1-bromo-4-fluorobenceno

387

Se agrega carbonato de potasio (2.61 g, 18.8 mmol) a una solución de 2-bromo-5-fluorofenol (3.0 g, 15.7 mmol) en DMF (15.7 mL) y la mezcla se agita en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota bromuro de bencilo (2.69 g, 15.7 mmol) a la misma temperatura y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa de hidrogensulfato de potasio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice (solución de revelado=n-hexano) para obtener el compuesto del título (4.31 g, 98%) como un aceite incoloro.

[0269] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5.14 (2H, s), 6.56-6.72 (2H, m), 7.31-7.52 (6H, m)

(2) Síntesis de (2-Benciloxi-4-fluorofenil)-(4- metoxifenil) metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 3.14 mL) a una solución de 2-benciloxi-1-bromo-4-fluorobenceno (1.4 g, 5.0 mmol) en THF (50 ml) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 4-metoxibenzaldehído (680 mg, 4.99 mmol) en THF (15 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por

388

cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= n-hexano:dicloro-metano:acetona (12:3:1)] para obtener el compuesto del título (1.41 g, 83%) como un aceite incoloro.

[0270] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.67 (1H, d, J=5.0Hz), 3.79 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.8Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.19-7.38 (8H, m)

(3) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-5-fluorofenol

A una solución de (2-benciloxi-4-fluorofenil)-(4- metoxifenil)-metanol (2.095 g, 6.19 mmol) en metanol (20 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (200 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (0.3 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (489 mg, 34%).

[0271] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.88 (1H, s), 6.50-6.40 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=6.6, 8.2Hz), 7.08-7.15 (2H, m)
MS (ESI$^-$): 231 $[M-H]^-$

(4) Síntesis de [5-fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]- 5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (500 mg, 0.928 mmol) y tributil-fosfina (0.346 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-metoxibencil)-5-fluorofenol (323 mg, 1.39 mmol) en tolueno

389

(2.5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 240 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 17 horas mientras gradualmente elevan su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (2:5) (7 mL), y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 22 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (59 mg, 16%).

[0272] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.00 (1H, dd, J=24.4, 12.9Hz), 1.5-1.65 (1H, m), 2.04 (1H, dt, J=13.4, 4.1Hz), 3.17-3.35 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=15.1Hz), 3.90 (1H, d, J=15.1Hz), 4.1-4.22 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=8.5, 2.7Hz), 6.75-6.88 (3H, m), 7.0-7.13 (3H, m)

MS (ESI^+): 415 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.0 minutos

Ejemplo 22

[2-(4-Metilsulfonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-metilsulfanil-fenil)metanol

390

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución de bromuro de 4-metilsulfanil-fenilmagnesio en THF (0.5 M, 35 mL) gota a gota a una solución de 2-benciloxibenzaldehído (2.60 g, 12.2 mmol) en THF (24 mL) a 0° C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (3.91 g, 95%).

[0273] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 2.91 (1H, d, J=5.8Hz), 5.03 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=6.0Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.35 (11H, m)

(2) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-metanosulfonil-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega ácido m-cloroperbenzoico (4.40 g, 22.2 mmol) a una solución de (2-benciloxifenil)-(4- metil-sulfanilfenil)metanol (3.00 g, 8.92 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a 0° C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Se remueve el precipitado mediante filtración y el filtrado se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. La solución lavada se extrae con cloruro de metileno, y la capa orgánica combinada se lava con agua y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (3.18 g, 97%).

391

[0274] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H, s), 3.03 (1H, d, J=6.3Hz), 5.00 (1H, J=11.4Hz), 5.04 (1H, d, J=11.5Hz), 6.09 (1H, d, J=6.2Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.24-7.38 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.1Hz), 7.84 (2H, d, J=8.6Hz)

(3) Síntesis de 2-(4-Metanosulfonilbencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agregan un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (299 mg) y 36% de HCl (150 □L, 1.78 mmol) a una solución de (2-benciloxifenil)-(4-metano- sulfonilfenil) metanol (3.00 g, 8.14 mmol) en una mezcla de metanol (30 mL) y acetato de etilo (30 mL), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante seis horas. A la mezcla de reacción se agrega hidrogencarbonato de sodio y la mezcla se agita durante 30 minutos hasta ser neutralizada, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:2)] para obtener el compuesto del título (1.81 g, 85%).

[0275] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.00 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 6.89 (1H, dt, J=7.5, 1.2Hz), 7.08-7.17 (2H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz)

(4) Síntesis de [2-(4-Metanosulfonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-gluco-piranosa (500 mg, 0.928 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4- metilsulfanilbencil)fenol (365 mg, 1.39 mmol) en una mezcla de tolueno (2 mL) y THF (1 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a

392

esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 242 mg, 1.41 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4 a 1:2)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una mezcla de metanol (3 mL) y THF (2 mL), y se agregan a este un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (27.2 mg) y una gota de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio para neutralizar la mezcla, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (8:1)] para obtener el compuesto del título (120 mg, 31%).

[0276] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.91 (1H, ddd, J=13.0, 13.0, 13.0Hz), 1.53 (1H, m), 2.03 (1H, ddd, J=13.0, 4.0, 4.0Hz), 3.07 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 3.28 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.50 (1H, dd, J=10.7, 6.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 4.02 (1H, d, J=14.5Hz), 4.16 (1H, d, J=14.5Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=6.2Hz), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.17 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (ESI$^+$): 423 $[M+H]^+$, 440 $[M+NH_4]^+$, 445 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 9.0 minutos

Ejemplo 23

[2-(4-Fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

393

(1) Síntesis de 2-(4-Fluorobencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 4.9 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.04 g, 7.75 mmol) en THF (60 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos. A esta solución, una solución de 4-fluorobenzaldehído (801 mg, 6.45 mmol) en THF (10 mL) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida para obtener un producto crudo (2.35 g) del compuesto del título. A una solución del producto crudo obtenido en metanol (15 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (186 mg) y adicionalmente se agrega HCl 2N (400 μL) a esta. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (996 mg, 77%).

[0277] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, s), 4.72 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J=7.9, 1. 1Hz), 6.88 (1H, td, J=7.5, 1. 1Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.7, 8.7Hz), 7.06-7.20 (4H, m)

(2) Síntesis de [2-(4-Fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

394

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.928 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.40 mmol) a una solución de 2-(4-fluorobencil)fenol (284 mg, 1.40 mmol) en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 241 mg, 1.40 mmol) se agrega a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 21 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:8 a 1:3)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol (4 mL)-THF (2 mL) y se agregan a este un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (18.4 mg) y una gota de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada para neutralizar la mezcla, y se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1 a 8:1)] para obtener el compuesto del título (153 mg, 46%).

[0278] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.99 (1H, ddd, J=12.9, 12.9, 12.9Hz), 1.55 (1H, m), 2.08 (1H, ddd, J=13.2, 3.9, 3.9Hz), 3.22 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.30 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 3.48 (1H, dd, J=8.7., 8.7Hz), 3.51 (1H, dd, J=10.8, 6.0Hz), 3.70 (1H, dd, J=10.8, 4.2Hz), 3.90 (1H, d, J=14.7Hz), 4.02 (1H, d, J=14.7Hz), 4.20 (1H, ddd, J=11.4, 9.0, 4.8Hz), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.06-7.23 (4H, m)

MS (ESI^+): 363 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.9 minutos

Ejemplo 24

[2-(3,4-Dimetoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 2-(3,4-Dimetoxibencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 4.4 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (1.74 g, 6.61 mmol) en THF (30 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (1.00 g, 6.02 mmol) en THF (8 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida para obtener un producto crudo (2.38 g). Se disuelve el producto crudo obtenido en metanol (20 mL) y se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (196 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (30 μL). La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (653 mg, 44%).

[0279] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.74-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.89 (1H, td, J=7.5, 1. 1Hz), 7.08-7.17 (2H, m)

396

(2) Síntesis de [2-(3,4-Dimetoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (504 mg, 0.936 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.40 mmol) a una solución de 2-(3,4-Dimetoxibencil)fenol (342 mg, 1.40 mmol) en una mezcla de tolueno (2.5 mL) y THF (1.0 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 242 mg, 1.41 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 22 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:3)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol (2 mL)-THF (2 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (21.9 mg) . La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante cinco horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (108 mg, 38%).

[0280] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.01 (1H, ddd, J=13.1, 13.1, 11.6Hz), 1.55 (1H, m), 2.08 (1H, ddd, J=13.3, 3.8, 3.8Hz), 3.21 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.29 (1H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 3.48 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.49 (1H, dd, J=10.7, 6.3Hz), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (1H, d, J=14.8Hz), 3.96 (1H, d, J=14.8Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11.5, 9.0, 4.6Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.81 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 6.84 (1H, td, J=7.5, 1.2Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.5, 1. 5Hz), 7.14 (1H, td, J=7.2, 1. 7Hz)

397

MS (ESI^+): 405 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 9.7 minutos

Ejemplo 25

[2-(4-Etilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-Etilbencil)fenil]-5a-carba-β-D- glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (400 mg, 0.74 mmol) y tributil-fosfina (0.28 mL, 1.11 mmol) a una solución de tolueno (2.5 mL) de 2-(4-etilbencil)fenol (236 mg, 1.11 mmol) como se describe en la Publicación Internacional Nos. WO04/052902, WO01/074834 y similares bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 191 mg, 1.11 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas mientras gradualmente eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (1:2) (4 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (20 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1.5 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (40 mg, 14%).

398

[0281] ^{1}H-RMN(CD_3OD) o: 0.86-1.00 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.16-3.30 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.6, 4.1Hz), 3.84-4.02 (2H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 6.83 (1H, t, J=7.4Hz), 6.99-7.16 (7H, m)

MS (ESI^+): 395 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.3 minutos

Ejemplo 26

[2-(4-Hidroxibencil)fenil]-5a-CARBA-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-Hidroxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1.0 M, 0.80 mL, 0.80 mmol) a una solución de [2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida (100 mg, 0.27 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 1 en diclorometano (1.3 mL) a -78° C. Se remueve el baño frío y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por HPLC (solución de revelado=metanol: 20 mM de solución acuosa de acetato de amonio) para obtener el compuesto del título (45 mg, 47%).

[0282] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.92-1.06 (1H, m), 1.47-1.67 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.79-3.95 (2H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99-7.16 (5H, m)

MS (ESI^+): 361 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 8.9 minutos

Ejemplo 27

[2-(4-Cianobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-Cianobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-Ciano-bencil)fenol (291 mg, 1.39 mmol) en una mezcla de tolueno (2 mL) y THF (1 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] y TLC preparativo [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:3)] para obtener un producto crudo (130 mg). El producto crudo obtenido (55 mg) se disuelve en cloruro de metileno (0.50 mL), y se agregan a este dimetil-sulfuro (0.19 mL, 4.4 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.095 mL, 0.75 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante cinco horas, y luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo

400

obtenido por TLC [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (17.5 mg, 12%).

[0283] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.83-0.96 (1H, m), 1.44-1.60 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 3.14-3.32 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.93-4.13 (2H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=7.3Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9Hz), 7.11-7.18 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 392 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.2 minutos

Ejemplo 28

[2-(3-Trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de 2-(3-Trifluorometoxibencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 4.3 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.5 g, 9.5 mmol) en THF (95 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega gota a gota una solución de 3-trifluorometoxibenzaldehído (1.5 g, 7.9 mmol) en THF (32 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas y adicionalmente a 0° C durante una hora, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)].

401

Se disuelve el producto crudo obtenido en metanol (20 mL) y se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (200 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2 N (0.187 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 13 horas. Se agrega carbonato de potasio (850 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.40 g, 99%).

[0284] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99 (2H, s), 4.71 (1H, br s), 6.76 (1H, d, J=7.9Hz), 6.92-6.86 (1H, m), 7.02-7.15 (5H, m), 7.29 (1H, d, J=7.3Hz)

(2) Síntesis de [2-(3-Trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(3-trifluorometoxibencil)fenol (373 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol-THF (1:2) (10 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (100 mg), y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 13 horas, y

402

luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (104 mg, 26%).

[0285] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.86-1.00 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 3.15-3.31 (2H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz), 3.88-4.11 (2H, m), 4.13-4.95 (1H, m), 6.82-6.87 (1H, m), 7.00-7.30 (7H, m)
MS (ESI^+): 429 $[M+H]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 12.4 minutos

Ejemplo 29

Sal de ácido acético de [2-(4-aminometil bencil)fenil]-5a-CARBA-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de sal de ácido acético [2-(4-Aminometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

El producto crudo (63 mg) de [2-(4-Cianobencil)-fenil] 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida como se obtiene en el Ejemplo 27 se disuelve en un solvente mezclado de metanol-THF (1:2) (1 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. Se filtra el catalizador, y se destila el solvente bajo presión reducida para obtener un producto crudo de [2-(4-aminometilbencil)fenil]-2,3,4,6- tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida. Este producto crudo se disuelve en cloruro de metileno (0.55 mL) y dimetil sulfuro (0.22 mL, 5.1 mmol) y se agregan a este un complejo de dietil éter-tri-fluoruro de boro

(0.11 mL, 0.86 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente 22 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por HPLC (solución de revelado= metanol: 20 mM de solución acuosa de acetato de amonio) para obtener el compuesto del título (19 mg).

[0286] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85-0.99 (1H, m), 1.42-1.58 (1H, m), 1.88 (3H, s), 1.93-2.01 (1H, m), 3.14-3.67 (5H, m), 3.87-4. 07 (2H, m), 4. 01 (2H, s), 4.11- 4.20 (1H, m), 6. 79 - 6. 85 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=4.1H), 7.01-7.16 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz)

MS (ESI^+): 374 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 7.3 minutos

Ejemplo 30 [5-Metoxi-2-(4-metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de [5-Metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]- 5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosida (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 5-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenol (340 mg, 1.39 mmol) como se describe en la Publicación Internacional Nos. WO04/058682, WO02/064606, WO02/044192 o similares en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) se agrega a esta a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 17 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por

404

cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol-THF (1:2) (5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (50 mg), y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante tres horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (119 mg, 32%).

[0287] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.84-0.98 (1H, m), 1.44-1.60 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 3.13-3.47 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.71-3.88 (2H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 6.58 (1H, d, J=2.1Hz), 6.75 (2H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI^+): 405 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.7 minutos

Ejemplo 31

[2-(4-Metoxicarbonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de éster de metilo de ácido 4-[(2-Benciloxifenil)hidroximetil]-benzoico

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.71 M, 12.1 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (7.84 g, 29.8 mmol) en THF (300 mL) a -78° C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, una solución de éster de

405

4 metil-benzaldehído (4.78 g, 29.1 mmol) en THF (100 mL) se agrega gota a gota a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (4.15 g, 41%).

[0288] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.06 (1H, d, J=6.2Hz), 3.91 (3H, s), 5.02 (2H, dd, J=5.8, 11.4Hz), 6.07 (1H, d, J=6.2Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.18-7.42 (9H, m), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz)

(2) Síntesis de éster de metilo de ácido 4-(2-Benciloxibencil)benzoico

En una corriente de nitrógeno, se agregan trietilsilano (2.27 mL, 13.5 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (1.52 mL, 11.88 mmol) a una solución de éster de ácido 4-[(2-benciloxifenil)-hidroximetil]benzoico (4.15 g, 11.9 mmol) en acetonitrilo (22.7 mL) a -40° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas y adicionalmente a 0° C durante 30 minutos. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (2.39 g, 62%).

406

[0289] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.02 (2H, d, J=5.8Hz), 6.92 (2H, d, J=7.9Hz), 7.12-7.36 (9H, m), 7.91 (2H, d, J=8.0Hz)
MS (ESI^+): 333 $[M+H]^+$

(3) Síntesis de éster de metilo de ácido 4-(2-Hidroxibencil)benzoico

A una solución de éster de metilo de ácido 4-(2-benciloxibencil)benzoico (2.39 g, 7.19 mmol) en metanol (70 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (239 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante cinco horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.16 g, 96%).

[0290] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 6.89 (1H, t, J=7.3Hz), 7.13 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz)
MS (ESI^+): 243 $[M+H]^+$

(4) Síntesis de [2-(4-Metoxicarbonilbencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (1.10 g, 2.04 mmol) y tributil-fosfina (0.77 mL, 3.06 mmol) a una solución de éster de metilo de ácido 4-(2- hidroxibencil)benzoico (741.4 mg, 3.06 mmol) en tolueno (6.9 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 526.5 mg, 3.06 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la

mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (429.0 mg, 28%).

[0291] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.40 (1H, dd, J=12.0, 12.0Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.32-3.92 (8H, m), 6.91 (1H, t, J=8.0Hz), 7.04-7.32 (25H, m), 7.87 (2H, d, J=8.0Hz)

(5) Síntesis de [2-(4-Metoxicarbonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

Se disuelve [2-(4-Metoxicarbonilbencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (38.1 mg, 0.05 mmol) en solvente mezclado de metanol-THF (2:1) (1.5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (5 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (12.9 mg, 65%).

[0292] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.89-1.00 (1H, m), 1.47-1.62 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.51-3.87 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.00-4.17 (2H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=7.4Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz)
MS (ESI^+): 403 $[M+Na]^+$

Ejemplo 32

408

[2-(4-Carbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-Carboxibencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (0.15 mL) a una solución de [2-(4-metoxicarbonil-bencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosa (100.0 mg, 0.13 mmol) en un solvente mezclado de etanol-THF (4:1) (1.5 mL) a temperatura ambiente y la solución de mezcla se agita durante 22 horas. Después, a la mezcla de reacción se agrega una solución de ácido clorhídrico 5 N bajo enfriamiento con hielo para neutralizar la mezcla. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno y se seca (sulfato de sodio) y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (91.3 mg, 94%).

[0293] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.42 (1H, ddd, J=12.4, 12.4, 12.4Hz), 1.55-1.67 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 3.41-3.61 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.35-3.92 (8H, m), 6.92 (1H, t, J=7.3Hz), 7.05-7.32 (25H, m), 7.92 (2H, d, J=7.7Hz)
MS (ESI^+): 749 $[M+H]^+$

(2) Síntesis de [2-(4-Carbamoilbencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan monohidrato de 1-hidroxibenzotrizol (9.0 mg, 0.07 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (12.0 mg, 0.07 mmol) a una solución de [2-(4-hidroxicarbonilbencil)-fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(45.0 mg, 0.06 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante una hora, y luego se agrega agua amoniacal (0.5 mL) a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita durante 27 horas. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purifica por TLC (solución de revelado= metanol: cloruro de metileno=1:10) para obtener el compuesto del título (39.1 mg, 89%).

[0294] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31-1.49 (1H, m), 1.62-1.76 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 3.39-3.66 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.33-4.96 (8H, m), 6.88-6.97 (1H, m), 7.04-7.39 (25H, m), 7.54-7.61 (2H, m)

MS (ESI^+): 748 $[M+H]^+$

(3) Síntesis de [2-(4-Carbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

A una solución (3 mL) de [2-(4-carbamoilbencil)-fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida (39.1 mg, 0.05 mmol) en solvente de metanol-THF (2:1) (3 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (5 mg). La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:5)] para obtener el compuesto del título (19.2 g, 99%).

[0295] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.92 (1H, dd, J=11.7, 11.7Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 3.16-3.33 (4H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.93-4.26 (3H, m), 6.87 (1H, t, J=7.3Hz), 7.02-7.21 (3H, m), 7.31 (2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 388 $[M+H]^+$

410

Tiempo de Retención de HPLC: 8.0 minutos

Ejemplo 33

[2-(4-N,N-Dimetilcarbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D- glucopiranosida

(1) Síntesis de [2-(4-N,N-Dimetilcarbamoilbencil)-fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan monohidrato de 1-hidroxibenzotrizol (9.0 mg, 0.07 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (12.0 mg, 0.07 mmol) a una solución de [2-(4-carboxibencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida (45.0 mg, 0.06 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 32 en N,N-dimetilformamida (1.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante una hora. Se agrega una solución acuosa de N,N-dimetilamina (0.5 mL) a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita durante 27 horas. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purifica por TLC preparativo (solución de revelado= metanol: cloruro de metileno=1:10) para obtener el compuesto del título (44.1 mg, 96%).

[0296] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1. 42-1. 52 (1H, m), 1.66-1. 78 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.44-3.68 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.35-4.53 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.83-4.94 (3H, m), 6.91 (1H, t, J=7.3Hz), 7.04-7.36 (27H, m)

MS (ESI^+): 776 $[M+H]^+$

(2) Síntesis de [2-(4-N,N-Dimetilcarbamoilbencil)-fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

A una solución de metanol-THF (2:1) (3 mL) de [2-(4-N,N-Dimetilcarbamolibencil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida (44.1 mg, 0.06 mmol), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (5 mg). La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:5)] para obtener el compuesto del título (20.1 mg, 87%).

[0297] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.86-1.00 (1H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.13-3.49 (5H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.88-4.21 (3H, m), 6.91 (1H, t, J=7.2Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.26 (4H, s)
MS (ESI$^+$): 416 $[M+H]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 8.9 minutos

Ejemplo 34

[2-(4-Etoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de 2-(4-Etioxibencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n-butillitio (2.71 M, 3.8 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.5 g, 9.5 mmol) en THF (90 mL) a -78° C y la mezcla solución se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega gota a gota una

412

solución de 4-etoxibenzaldehído (1.29 mL, 1.86 mmol) en THF (30 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)]. A una solución de metanol (26.8 mL) del producto crudo obtenido, se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (147 mg) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.4 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (828.1 mg, 38%).

[0298] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 6.77-6.90 (4H, m), 7.09-7.14 (4H, m)

(2) Síntesis de [2-(4-Etoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-etoxibencil)fenol (319.6 mg, 1.4 mmol) en tolueno (3.2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida,

413

y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en metanol (5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (56 mg), y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (133.5 mg, 36%).

[0299] ^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.89-1.03 (1H, m), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 3.18-3.33 (3H, m), 3.35 (2H, s), 3.44-3.52 (2H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.81-4.02 (4H, m), 4.13-4.23 (1H, m), 6.74-6.87 (4H, m), 6.99- 7.17 (4H, m)

MS (ESI^+): 411 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.4 minutos

Ejemplo 35

[2-(4-Difluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-Gluco- piranosida

(1) Síntesis de 2-(4-Difluorometoxibencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.71 M, 3.8 mL) se agrega gota a gota a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.5 g, 9.5 mmol) en THF (90 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 4-difluorometoxibenzaldehído (1.23 mL, 1.86 mmol) en THF (30 mL) a

414

-78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos horas, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:5)] para obtener un producto crudo. A una solución del producto crudo obtenido en metanol (26.8 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (147 mg) y adicionalmente se agrega a esta ácido clorhídrico concentrado (0.4 mL). La solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.03 g, 42%).

[0300] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, s), 6.46 (1H, t, J=74.4Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 6.87-6.91 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz)

(2) Síntesis de [2-(4-Difluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-di-fluorometoxibencil)fenol (350.0 mg, 1.4 mmol) en tolueno (3.2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetra-metilazodicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su

temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en metanol (5 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (69 mg), y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (153.1 mg, 40%).

[0301] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.87-1.01 (1H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.17-3.34 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.96 (2H, dd, J=22.9, 14.7Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.72 (1H, t, J=74.5Hz), 6.83-7.25 (8H, m)
MS (ESI$^+$): 433 $[M+Na]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 11.6 minutos

Ejemplo 36

[2-(4-terc-Butilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(4-terc-butil-fenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n-butillitio (2.44 M, 5.65 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (3.3 g, 12.5 mmol) en THF (126 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega una solución de 4-terc-butilbenzaldehído (1.68 g, 10.4 mmol) en THF (42

mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.17 g, 60%).

[0302] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (9H, s), 2.86 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.03-7.00 (2H, m), 7.13-7.39 (11H, m)

(2) Síntesis de 2-(4-terc-Butilbencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-(4-terc-butilfenil)metanol (2.17 g, 6.26 mmol) en metanol (27 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (217 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (0.52 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (1.3 g, 86%).

[0303] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (9H, s), 3.96 (2H, s), 4.65 (1H, s), 6.75-6.91 (2H, m), 7.09-7.32 (6H, m)

(3) Síntesis de [2-(4-terc-Butilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

417

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-terc-butilbencil)fenol (334 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazo-dicarboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente de metanol-THF (1:1) (12 mL) y se agrega un catalizador de paladio al 20% (60 mg) a esta, y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (57 mg, 15%).

[0304] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.89-1.01 (1H, m), 1.29 (9H, s), 1.53-1.59 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 3.19-3.34 (2H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.8, 4.5Hz), 3.95 (2H, m), 4.19 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.01-7.17 (5H, m), 7.26-7.28 (2H, m)

MS (ESI^+): 401 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.7 minutos

Ejemplo 37

[2-(4-Metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

418

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-p-tolilmetanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 5.65 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (3.3 g, 12.54 mmol) en THF (126 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega una solución de 4-metilbenzaldehído (1.28 g, 10.6 mmol) en THF (42 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita la misma temperatura durante una hora, luego se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego el solvente destila bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.3 g, 71%).

[0305] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.33 (3H, s), 2.87 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.09-6.99 (2H, m), 7.09-7.34 (11H, m)

(2) Síntesis de 2-(4-Metilbencil)fenol

A una solución de (2-benciloxifenil)-p-tolilmetanol (1.5 g, 4.43 mmol) en metanol (27 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (150 mg) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (0.37 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (617 mg, 70%).

[0306] ^{1}H-RMN (CDC13) δ : 1. 55 (3H, s), 3. 95 (2H, s), 4. 65 (1H, s), 6.75-6, 90 (2H, m), 7.09-7.25 (6H, m)

(3) Síntesis de [2-(4-Metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributil-fosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) a una solución de 2-(4-metilbencil)fenol (275 mg, 1.39 mmol) en tolueno (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodi-carboxamida (TMAD, 239 mg, 1.39 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol-THF (1:1) (8 mL) y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (44 mg), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (20 mg, 6%).

[0307] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.84-0.97 (1H, m), 1.44-2.03 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.13-3.30 (2H, m), 3.39-3.46 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=10.8, 4.5Hz), 3.95 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 6.92-7.03 (5H, m), 7.06-7.11 (2H, m)

MS (ESI^+): 381 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.4 minutos

420

Ejemplo 38

[2-(4-Metoxibencil)-5-trifluorometiltiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de 3-Benciloxi-2-(4-metoxibencil)-5-tri-fluorometiltiofen

A una solución de (3-benciloxi-5-trifluorometiltiofen-2-il)-(4-metoxi-fenil)metanona (220.2 mg, 0.56 mmol) como se sintetiza por el método descrito en la Publicación Internacional No. WO04/007517 y trietilsilano (1.34 mL, 8.41 mmol) en diclorometano (1.1 mL), se agrega ácido trifluoroacético (3 mL) a 0° C en una corriente de nitrógeno durante cinco minutos. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 6.75 horas, y luego se agrega a esta trietilsilano (0.9 mL, 5.61 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 16.75 horas, y luego se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (108.8 mg, 51 %).

[0308] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.79 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m)

(2) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-5-trifluorometil- tiofen-3-ol

A una solución de (3-benciloxi-2-(4-metoxibencil)-5- trifluorometiltiofen (170.5 mg, 0.45 mmol) en diclorometano (4.5 mL), se agrega una solución de complejo de dimetilsulfuro-tribromuro de boro en diclorometano (0.47 mL, 0.47

mmol) a -78° C en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante cinco minutos y luego a 0° C durante 11 horas. A la mezcla de reacción, se agrega agua y la mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (117.0 mg, 90%).

[0309] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.80 (3H, s), 3. 97 (2H, s), 4. 47 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz)

(3) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-5-trifluorometil-tiofen-3-il]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D- glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (146 mg, 0.27 mmol) y tributil-fosfina (0.10 mL, 0.41 mmol) a una solución de 2-(4- metilbencil)-5-trifluorometiltiofen-3-ol (117 mg, 0.41 mmol) en tolueno (0.85 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 70 mg, 0.41 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La mezcla de reacción se trata por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10 a 1:8)]. Se purifica el producto obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:8)] para obtener el compuesto del título (47.2 mg).

422

[0310] ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.56-1.80 (2H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.96-4.16 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.53 (1H, d, J=11.0Hz), 4.70-5.00 (5H, m), 6.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06-7.38 (23H, m)

(4) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-5-trifluorometil- tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, [2-(4-metoxibencil)-5-tri-fluorometiltiofen-3-il]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-β-D-glucopiranosida (45.2 mg, 0.056 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (0.5 mL), y se agregan a este dimetilsulfuro (0.145 mL, 3.35 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.07 mL, 0.56 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante cinco minutos y luego a temperatura ambiente durante 19 horas, y luego se agregan una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y agua a esta bajo enfriamiento con hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC [solución de revelado=n-hexano: acetona (1:1)] para obtener el compuesto del título (12.2 mg, 49%).

[0311] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.15-1.35 (1H, m), 1.40-1.65 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.90-4.06 (1H, m), 4.01 (2H, m), 6.84 (2H, d, J=8.3Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3Hz), 7.40 (1H, s)

MS (ESI^+): 448 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.4 minutos

Ejemplo 39

[3-Metoxi-2-(4-metoxiboencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Éster de bencilo de ácido de 2-Benciloxi-6-metoxibenzoico

Mientras se agita una mezcla una mezcla de ácido 6-metoxisalicílico (5.07 g, 30.15 mmol) y hidruro de sodio (60% p/p, 3.02 g, 75.38 mmol) bajo enfriamiento con hielo, se agrega a esta DMF (30 mL). La solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 10 minutos, y luego se agrega a esta bromuro de bencilo (8.95 mL, 75.38 mmol) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y agua bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con agua y una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10 a 1:5)] para obtener el compuesto del título (6.24 g, 59%).

[0312] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.81 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.9Hz), 6.58 (1H, d, J=5.9Hz), 7.15-7.45 (11H, m)

(2) (2-Benciloxi-6-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, a una suspensión de hidruro de aluminio litio (0.88 g, 23.14 mmol) en éter (35 mL), se agrega una solución de éster de bencilo

de ácido 2-benciloxi-6-metoxibenzoico (6.2 g, 17.80 mmol) en éter (20 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante dos horas bajo calentamiento a reflujo. Se agrega gota a gota acetato de etilo (2 mL) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y luego una solución acuosa de sal Rochelle saturada (20 mL) se agrega gota a gota a este y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se sujeta a filtración con Celita y al filtrado se agrega una solución acuosa de sal Rochelle saturada (15 mL) y la mezcla se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= éter: n-hexano (1:1)] para obtener el compuesto del título (4.75 g, 100%).

[0313] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.48 (1H, t, J=6.8Hz), 3.85 (3H, s), 4.84 (2H, d, J=6.8Hz), 5.10 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=8.4Hz), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 8.2Hz), 7.28-7.47 (5H, m)

(3) Síntesis de (2-Benciloxi-6-metoxifenil)-(4- metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de (2-benciloxi-6- metoxifenil)-metanol (3.52 g, 14.41 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (NMO, 2.53 g, 21.61 mmol) en diclorometano (14.5 mL) se enfría en un baño de agua, y se agrega a esta perrutenato de tetra-n-propilamonio (TPAP, 152 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a la misma temperatura y a temperatura ambiente durante 1.75 horas, y luego se sujeta a filtración con Celita y se destila el solvente bajo presión reducida. Se trata el residuo obtenido por cromatografía de

425

columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:3 a 1:2.5)]. Se disuelve el compuesto obtenido en THF y se enfría en un baño de agua, y se agrega gota a gota a este una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en THF (0.5 M, 30.3 mL) en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.25 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta a temperatura ambiente y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:4 a 1:3.5)] para obtener el compuesto del título (3.66 g, 72%).

[0314] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 (1H, d, J=11.7Hz), 4.99 (1H, d, J=11.5Hz), 5.06 (1H, d, J=11.5Hz), 6.33 (1H, d, J=11.7Hz), 6.61 (1H, d, J=7.6Hz), 6.64 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.40 (8H, m)

(4) 3-Metoxi-2-(4-metoxibencil)fenol

A una solución de (2-benciloxi-6-metoxifenil)-(4-metoxifenil)-metanol (2.13 g, 6.08 mmol) en metanol (50 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (0.32 g) y adicionalmente se agrega a esta HCl 2N (1.8 mL). La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (1.31 g, 89%).

[0315] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8.1Hz), 6.52 (1H, d, J=8.2Hz), 6.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.1, 8.2Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6Hz)

(5) Síntesis de [3-Metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 3-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenol (343 mg, 1.40 mmol) en un solvente mezclado de tolueno-THF (tolueno 2.5 mL, THF 0.3 mL), se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil- 5a-carba-α-D-glucopiranosa (504 mg, 0.94 mmol) y tributilfosfina (0.35 mL, 1.40 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 1.25 horas bajo enfriamiento con hielo y luego a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se trata por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10 a 1:5)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en una solución mezclada de metanol-THF (1:4) (10 mL), y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (94 mg) y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (15:1 a 10:1)] para obtener el compuesto del título (121 mg, 32%).

[0316] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.40-1.65 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H,

427

s), 3.92 (2H, s), 4.05-4.25 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=8.2Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m)

MS (ESI$^+$): 405 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.6 minutos

Ejemplo 40

[2-(4-Metoxibencil)-3-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxi-6-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, a una suspensión de hidruro de aluminio litio (0.82 g, 21.50 mmol) en éter (30 mL), se agrega una solución de éster de etilo de ácido 2-benciloxi-6-metil-benzoico (4.47 g, 16.54 mmol) en éter (15 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita bajo calentamiento a reflujo durante una hora. Se agrega gota a gota acetato de etilo (2 mL) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta gota a gota una solución acuosa de sal Rochelle saturada (20 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se sujeta a filtración con Celita. Al filtrado se agrega una solución acuosa de sal Rochelle saturada (10 mL) y la mezcla se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (3.84 g, 100%).

428

[0317] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.20 (1H, d, J=6.6Hz), 2.40 (3H, s), 4.79 (2H, d, J=6.6Hz), 5.11 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, t, J=7.9Hz), 7.25-7.50 (5H, m)

(2) Síntesis de 2-Benciloxi-6-metilbenzaldehído

En una corriente de nitrógeno, una solución de (2-benciloxi-6- metoxifenil)-metanol (3.46 g, 15.16 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (NMO, 2.66 g, 22.73 mmol) en diclorometano (10 mL) se enfría en un baño de agua y se agrega a esta perrutenato de tetra-n-propil-amonio (TPAP, 152 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1.75 horas, y luego se sujeta a filtración con Celita y se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (3.08 g, 90%).

[0318] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.50 (6H, m), 10.73 (1H, s)

(3) Síntesis de (2-Benciloxi-6-metilfenil)-(4- metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de 2-benciloxi-6-metoxibenzaldehído (3.08 g, 13.6 mmol) en THF (IO mL) se enfría en un baño de agua, y se agrega gota a gota a esta una solución de THF bromuro de 4-metoxifenil-magnesio (0.5 M, 30.3 mL). La solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.75 horas, y luego una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se

extrae con éter. Se lava la capa orgánica con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se seca (sulfato de sodio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:6 a 1:5)] para obtener el compuesto del título (4.75 g. 100%).

[0319] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.38 (3H. s). 3.80 (3H. s). 4.09 (1H. d. J=11.2Hz). 4.88 (1H. d. J=11.5Hz). 5.00 (1H. d. J=11.5Hz). 6.03 (1H. d. J=11.2Hz). 6.75-6.90 (4H. m). 6.90-7.05 (2H. m). 7.10-7.35 (6H. m)

(4) Síntesis de 2-(4-Metoxibencil)-3-metilfenol

A una solución de (2-benciloxi-6-metilfenil)-(4-metoxifenil)-metanol (2.39 g. 7.15 mmol) en metanol (50 mL). Se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (0.36 g) y adicionalmente se agrega a esta 36% de HCl (0.36 mL). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 11 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.40 g. 86%).

[0320] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H. s). 3.76 (3H. s). 3.99 (2H. s). 4.61 (1H. s). 6.67 (1H. d. J=8.1Hz). 6.70-6.85 (3H. m). 6.95-7.15 (3H. m)

(5) Síntesis de [2-(4-Metoxibencil)-3-metilfenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-3-metilfenol (318 mg. 1.39 mmol) solvente mezclado de tolueno-THF (tolueno 1 mL, THF 0.1 mL), se agregan 2.3.4.6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributilfosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo y luego a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se trata por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:7 a 1:6)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol-THF (1:3) (4 mL), y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (66 mg) y la solución de mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6.5 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (55 mg, 15%).

[0321] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=15.0Hz), 4.06 (1H, d, J=15.0Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 6.70-6.80 (3H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95-7.10 (3H, m)

MS (ESI^+): 411 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.2 minutos

Ejemplo 41

[2-(3-Fluoro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-α-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-(3-fluoro-4-metoxifenil)metanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (1.54 M, 6.79 mL) a una solución de 1-benciloxi-2-bromobenceno (2.5 g, 9.50 mmol) en THF (30 mL) a -78° C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1.32 g, 8.56 mmol) en THF (8 mL) a -78° C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega a esta una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (2.79 g, 96%).

[0322] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.92 (1H, d, J=5.8Hz), 3.87 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=8.0Hz), 6.85-7.10 (5H, m), 7.21-7.35 (7H, m)

(2) Síntesis de 2-(3-Fluoro-4-metoxibencil)fenol

A un (2-benciloxifenil)-(3-fluoro-4-metoxifenil)-metanol (1.50 g, 4.43 mmol) solución de metanol (29 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (150 mg), y adicionalmente HCl 2N (2 mL) se agrega a esta. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (0.95 g, 92%).

[0323] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.85 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.69 (1H, br s), 6.77 (1H, dd, J=1.1, 8.0Hz), 6.84-6.97 (4H, m), 7.09-7.16 (2H, m)

(3) Síntesis de [2-(3-Fluoro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)fenol (323 mg, 1.39 mmol) en tolueno (3 mL), se agregan 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5a-carba-α-D-glucopiranosa (500 mg, 0.93 mmol) y tributilfosfina (0.35 mL, 1.39 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agrega a esta tetrametilazodi-carboxamida (TMAD, 242 mg, 1.40 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 40.5 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:6)]. Se disuelve el producto crudo obtenido en un solvente mezclado de metanol-THF (1:2) (6 mL), y se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (65 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (78 mg, 21%).

[0324] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85-1.05 (1H, m), 1.40-1.65 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.60-4.00 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.25 (1H, m), 6.70-7.20 (7H, m)

433

MS (ESI+): 392 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.7 minutos

Ejemplo 42

[4-(4-Ciclopropilbencil)piridin-3-il]-5a-carba-β-D-gluco- piranosida

(1) Síntesis de 3-(2-Trimetilsililetoximetoxi)-piridina

Hidruro de sodio (3.85 g, 96.3 mmol) se lava con hexano y se agrega a esta dimetoxietano (90 mL). Se agrega 3-Hidroxipiridina (4.97 g, 52.3 mmol) a la mezcla obtenida bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, y luego se agrega a esta cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (10.0 mL, 56.5 mmol) bajo enfriamiento con hielo durante 25 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14.5 horas. Bajo enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción se agrega agua y la mezcla se extrae con éter y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna flash de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (3:1)] para obtener el producto del título (10.8 g, 92%).

[0325] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.18-7.23 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J=4.7, 1.4Hz), 8.40 (1H, dd, J=3.0, 0.6Hz)

(2) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-[3-(2-trimetil-sililetoximetoxi)piridin-4-il]metanol

434

En una corriente de nitrógeno, una solución de n-pentano t-butillitio (1.47 M, 6.20 mmol) se agrega gota a gota a una solución de 3-(2-trimetilsililetoximetoxi)piridina (1.77 g, 7.85 mmol) en THF anhidro(31 mL) a -78° C durante 25 minutos. La mezcla se agita a -70° C durante una hora, y luego se agrega una solución de 4-ciclopropilbenzaldehído (1.49 g, 10.19 mmol) en éter (10 mL) a esta durante 25 minutos, y la mezcla de reacción se agita a -70° C durante dos horas y a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrae con éter, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna flash de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (2:1)] para obtener el producto del título (2.17 g, 74%).

[0326] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: -0.04 (9H, s), 0.61-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (4H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 5.13 (2H, dd, J=22.8, 6.9Hz), 6.00 (1H, s), 6.97-6.99 (2H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=4.9Hz), 8.18 (1H, d, J=4.9Hz), 8.27 (1H, s)

(3) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-[3-(2-trimetil-sililetoximetoxi)piridin-4-il]metanona

En una corriente de nitrógeno, se agrega Peryodinano Dess-Martin (2.71 g, 6.39 mmol) a una solución de (4-ciclopropil-fenil)-[3-(2-trimetisililetoxi-metoxi)piridin-4-il]metanol (2.17 g, 5.84 mmol) en cloruro de metileno (31 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas.

435

Adicionalmente, se agrega el Peryodinano Dess-Martin (0.27 g, 0.64 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agita durante 1.5 horas. Se filtran los insolubles y el filtrado se lava con una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y un cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice amino [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:1)] para obtener el producto del título (1.96 g, 91%).

[0327] ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: -0.04 (9H, s), 0.76-0.90 (4H, m), 1.05-1.12 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.40 (1H, d, J=4.67Hz), 8.65 (1H, s)

(4) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-(3-hidroxi-piridin-4-il)metanona

Se agrega monohidato de ácido p-toluenosulfónico (3.03 g, 15.9 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)-[3-(2-trimetilsililetoximetoxi)piridin-4-il]metanona (1.96 g, 5.30 mmol) en THF (49 mL) y la solución de mezcla se agita a 65° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega a esta una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrae con éter, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, se destila el solvente bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (2:3)] para obtener el producto del título (1.10 g, 87%).

436

[0328] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$)b: 0.80-0.86 (2H, m), 1.09-1.16 (2H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 7.63-7.68 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=5.2Hz), 8.59 (1H, d, J=0.6Hz), 11.15 (1H, s)

(5) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclo-hexiloxi)piridin-4-il]metanona

En una corriente de nitrógeno, diisopropilazodicarboxilato (0.14 mL, 0.72 mmol) se agrega lentamente gota a gota a una mezcla de (4-ciclopropilfenil)-(3-hidroxipiridin-4-il)metanona (0.18 g, 0.74 mmol), (1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclohexanol (0.20 g, 0.37 mmol), trifenilfosfina (0.19 g, 0.74 mmol) y tolueno (1.3 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres horas, y luego se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna flash de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (2:3)] para obtener el producto del título (0.20 g, 71%).

[0329] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.67-0.73 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.39-1.47 (1H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 3.37-3.58 (5H, m), 4.36-4.51 (6H, m), 4.76-4.86 (3H, m), 6.98-7.07 (4H, m), 7.13-7.35 (19H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=4.9Hz), 8.54 (1H, s)

(6) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-[3-((1R,2S,3S,4R, 5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclo-hexiloxi)piridin-4-il]metanol

Se agrega brohidruro de sodio (40 mg, 1.06 mmol) a una solución de (4-ciclo-propilfenil)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-

benciloximetilciclohexiloxi)piridin-4-i]metanona (0.20 g, 0.26 mmol) en THF (1.37 mL) y agua (0.67 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14.5 horas. A la mezcla de reacción, THF se agrega, y ácido sulfúrico concentrado (0.2 mL) se agrega a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. A la mezcla de reacción obtenida se agrega una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (3:2)] para obtener el producto del título (0.20 g, 100%) como una mezcla diastereomérica.

[0330] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.53 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.80-0.92 (2H, m), 1.09-1.27 (2H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 3.32-3.64 (5H, m), 4.34-4.53 (4H, m), 4.70-4.88 (5H, m), 5.84 (0.5H, s), 5.96 (0.5H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.05-7.35 (21H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.20-8.24 (2H, m)
MS (ESI^+): 762 $[M+H]^+$

(7) Síntesis de 4-[Cloro-(4-ciclopropilfenil)metil-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclohexiloxi)piridina

En una corriente de nitrógeno, se agrega cloruro de tionilo (0.05 mL, 0.68 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-ciclohexiloxi)piridin-4-il]metanol (0.20 g, 0.26 mmol) en cloruro de metileno (3.0 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción se agrega una

solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrae con cloruro de metileno y la capa orgánica se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:1)] para obtener el producto del título (0.20 g, 100%) como una mezcla diastereomérica.

[0331] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.53 (1H, m), 0.61-0.64 (1H, m), 0.83-0.93 (2H, m), 1.10-1.18 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 3.30-3.66 (5H, m), 4.38-4.55 (4H, m), 4.83-4.91 (4H, m), 6.23 (0.5H, s), 6.39 (0.5H, s), 6.85-6.96 (3H, m), 7.11-7.33 (21H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.26-8.42 (2H, m)
MS (ESI^+): 780$[M+H]^+$

(8) Síntesis de 4-(4-Ciclopropilbencil)-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclo-hexiloxi)piridina

En una corriente de nitrógeno, se agrega zinc (0.14 g, 2.14 mmol) a una solución de 4-[cloro-(4-ciclopropilfenil)-metil]-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-ciclohexiloxi)piridina (0.22 g, 0.28 mmol) en cloruro de metileno (4.1 mL) y ácido acético (12.4 mL), y la solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agrega a la mezcla de reacción acetato de etilo y la mezcla se lava con una solución acuosa de hidrogencarbonato saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:1)] para obtener el producto del título (0.14 g, 67%).

[0332] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.57-0.62 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J=9.1, 2.5Hz), 3.53-3.70 (4H, m), 3.87 (2H, d, J=1.6Hz), 4.42-4.54 (4H, m), 4.71 (2H, dd, J=17.6, 10.7Hz), 4.83-4.93 (3H, m), 6.90-7.34 (25H, m), 8.11 (1H, d, J=4.7Hz), 8.35 (1H, s)

(9) *Síntesis de [4-(4-Ciclopropilbencil)piridin-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida*

En una corriente de nitrógeno, se agrega entametilbenceno (0.40 g, 2.70 mmol) y una solución de tricloruro de boro en cloruro de metileno (1.0 M, 1.00 mL, 1.00 mmol) a una solución de 4-(4-ciclopropilfenil)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-ciclohexiloxi)piridina (136 mg, 0.18 mmol) en cloruro de metileno (7.1 mL) a -78° C y la mezcla se agita a -78° C durante 3.5 horas. a la mezcla de reacción, se agrega metanol (1.7 mL), y luego se agrega a esta una solución de metanol metóxido de sodio (1.0 M, 4 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtran los insolubles y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (5:1)] para obtener el producto del título (66 mg, 95%).

[0333] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.60-0.65 (2H, m), 0.88-0.95 (2H, m), 1.06-1.19 (1H, m), 1.56-1.61 (1H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J=10.7, 3.8Hz), 3.90-4.03 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 6.97 (2H, td, J=8.2, 1.9Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=4.7Hz), 8.30 (1H, s)

MS (ESI^+): 386 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 8.40 minutos

Ejemplo 43

[2-(4-Carboxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

A una solución de metanol-THF (10 mL - 5 mL) de [2-(4-metoxicarbonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida (72.0 mg, 0.1 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 31, se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (7.2 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (38.2 mg, 100%).

[0334] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ:0.86-1.00 (1H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.16-3.34 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.95-4.88 (3H, m), 6.87 (1H, t, J=13.5Hz), 7.03 (1H, d, J=7.4Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 389 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.6 minutos

Ejemplo 44

[2-(4-vinilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de 2-(4-Bromobencil)fenol

En una corriente de nitrógeno, se agregan dimetilsulfuro (1.83 mL, 42.46 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.9 mL, 7.07 mmol) a una

441

solución de 1-benciloxi-2-(4- bromobencil)benceno (1.0 g, 2.83 mmol) en cloruro de metileno (30.0 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas mientras gradualmente se eleva su temperatura a temperatura ambiente, y luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (527 mg, 70.8%).

[0335] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.92 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.73- 6.76 (1H, m), 6.85-6.99 (1H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.35-7.40 (2H, m)

(2) Síntesis de éster de (1S,2R,3S,4R,5R)-Trisbenciloxi-5-(benciloximetil)ciclohexil de ácido trifluorometanosulfónico

Se agrega piridina (205 μL, 2.53 mmol) a una solución de (1S,2R,3S,4R,5R)-tris-benciloxi-5-(benciloximetil)-ciclohexanol (300 mg, 0.557 mmol) en cloruro de metileno (5.5 mL) y la mezcla se enfría a 0° C, y luego se agrega a esta anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (210 μL, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega a esta una solución acuosa de hidrogrencarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se lava con una solución acuosa de hidrogrensulfato de potasio saturada y una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se destila el solvente para obtener un producto crudo (380 mg).

442

[0336] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.83 (1H, dd, J=15.9, 14.0Hz), 2.00-2.14 (2H, m), 3.39 (1H, dd, J=9.2, 2.3Hz), 3.50 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 3.56 (1H, dd, J=10.2, 9.3Hz), 3.75 (1H, dd, J=9.2, 3.4Hz), 3.86 (1H, dd, J=9.5, 9.3Hz), 4.40 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=10.8Hz), 4.62 (1H, d, J=11.4Hz), 4.79 (1H, dd, J=10.7Hz), 4.82 (1H, d, J=11.5Hz), 4.89 (1H, d, J=10.7Hz), 4.92 (1H, d, J=10.7Hz), 5.33 (1H, br), 7.15-7.30 (20H, m)

(3) Síntesis de [2-(4-Bromobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, una solución de 1-benciloxi-2-(4- bromo-bencil)benceno (386 mg, 1.46 mmol) en DMF (1 mL) se enfría en un baño helado, y se agrega a esta NaH (60%, 52 mg). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 10 minutos, y luego se agrega gota a gota esta mezcla de reacción a una suspensión de éster de (1S,2R,3S,4R,5R)-trisbenciloxi-5-(benciloxi- metil)ciclohexilo de ácido trifluorometano-sulfónico (655 mg, 0.97 mmol) en DMF (2.5 mL) a -40° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos minutos, desde -40° C a 0° C durante 30 minutos y luego a 0° C durante una hora. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y agua. La solución resultante se extrae con éter, y se lava la capa orgánica con agua y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener un producto crudo (200 mg). Se disuelve el producto crudo obtenido en cloruro de metileno (2.5 mL) en una corriente de nitrógeno. Se agregan a este dimetilsulfuro (0.6 mL, 13.48 mmol) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (284 µL. 2.2 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas mientras gradualmente

se eleva su temperatura a temperatura ambiente, luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el producto del título (40.0 mg. 42.8%).

[0337] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.85 (1H. q. J=13.2. J=11.1Hz). 1.44-1.59 (1H, m). 2.03-2.09 (1H, m). 3.13 (1H. d. J=8.7Hz). 3.19 (1H. d. J=5.1Hz). 3.23-3.26 (2H. m). 3.37-3.45 (2H. m). 3.63-3.68 (1H. dd. J=10.6. 3.9Hz). 3.81 (1H. d. J=14.4Hz). 4.10 (1H. d. J=14.4Hz). 4.09-4.18 (1H, m). 6.79 (1H. t. J=7.5Hz). 6.96 (1H. d. J=9.0Hz). 7.03-7.13 (4H. m). 7.27-7.32 (2H. m)

(4) Síntesis de [2-(4-Vinilbencil)fenil]-5a-carba-β-D- glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, [2-(4-bromobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida (40 mg, 0.094 mmol) se disuelve en tolueno (2 mL), y se agregan a este tributilviniltin (36 mg, 0.11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2.7 mg) y 2,6-di- terc-butil-4-metilfenol, y la mezcla se refluye a 110° C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el producto del título (9 mg, 25.7%).

[0338] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.86 (1H, q, J=12.0, 11.7), 1.42-1.55 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.63 (1H, dd,

444

J=10.6, 4.1Hz), 3.81-4.08 (2H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 5.07 (1H, dd, J=11.0, 1. 2Hz), 5.63 (1H, dd, J=18.0, 1.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=18.0, 11.0Hz), 6.78 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (1H, d, J=6.3Hz), 7.02-7.24 (6H, m)

MS (ESI^+): 370 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.8 minutos

Ejemplo 45

{2-[4-(2,2-Difluorovinil)bencil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de 1-Dietoximetil-4-(2,2-difluorovinil)-benceno

En una corriente de nitrógeno, una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 9.94 mL) se agrega gota a gota a diiso-propilamina (3.40 mL, 24.2 mmol) se enfría en un baño de hielo y luego se agrega a esta THF (20 mL). La mezcla obtenida se enfría a -78° C, y se agrega dietil(difluorometil)-fosfonato (3.62 mL, 23.1 mmol) gota a gota a este. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante cinco minutos, y luego se agrega gota a gota a este tereftalaldehído monodietilacetal (4.2 mL, 21.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 50 minutos, a temperatura ambiente durante 20 minutos y a temperatura de 70° C a 75° C durante 34 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agregan una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:20)] para obtener el compuesto del título (1.10 g, 22%).

[0339] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, t, J=7.1Hz), 3.45-3.68 (4H. m), 5.27 (1H, dd, J=26.4, 3.8Hz), 5.49 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4Hz)

(2) Síntesis de 4-(2,2-Difluorovinil)benzaldehído

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (2.5 mL) a una solución de 1-dietoximetil-4-(2,2-difluorovinil)benceno (998.1 mg, 4.12 mmol) en éter (4 mL) se enfría en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante tres minutos y a temperatura ambiente durante 3.75 horas. La mezcla de reacción se extrae con éter y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada, y se seca sobre sulfato de sodio. Se destila el solvente bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo.

[0340] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5.37 (1H, dd, J=25.7, 3.5Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 9.98 (1H, s)

(3) Síntesis de (2-Benciloxifenil)-[4-(2,2-difluoro-vinil)fenil]metanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de 2-benciloxibromobenceno (1.63 g, 6.18 mmol) en THF (4mL) se enfría a -78° C, y se agrega gota a gota a esta una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 2.66 mL). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 25 minutos, y luego se agrega gota a

gota a esta una solución de 4-(2,2-difluorovinil)benzaldehído previamente preparada en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1.25 horas, y luego se agrega una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y agua a esta. La mezcla resultante se extrae con éter y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (1.17 g, 81%).

[0341] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.94 (1H, d, J=6.1Hz), 4.98-5.04 (2H, m), 5.26 (1H, dd, J=26.4, 3.8Hz), 6.03 (1H, d, J=6.1Hz), 6.88-7.04 (2H, m), 7.14-7.38 (11H, m)

(4) Síntesis de 1-Benciloxi-2-[4-(2,2-difluorovinil)-bencil]benceno

En una corriente de nitrógeno, una solución de (2-benciloxifenil)-[4-(2,2-fluorovinil)-fenil]metanol (1.14 g, 3.24 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfría a -78° C, y se agrega a esta trietilsilano (5.17 mL, 32.35 mmol). Se agrega gota a gota complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.49 mL, 3.88 mmol) a la mezcla de reacción durante cinco minutos y la mezcla de reacción se agita a -78° C durante cinco minutos y luego bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. Se agregan una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y agua a esta y la solución mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de

447

revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:30)] para obtener el compuesto del título (984.5 mg, 90%).

[0342] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.00 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J=26.2, 3.8Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.40 (11H, m)

(5) Síntesis de 2-[4-(2,2-Difluorovinil)bencil]fenol

En una corriente de nitrógeno, una solución de 1-benciloxi-2-[4-(2,2-Difluorovinil)bencil]benceno (984.5 mg, 2.93 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) se enfría a -78° C, y se agrega gota a gota a este una solución de cloruro de metileno dimetilsulfuro-tribromuro de boro (1.0 M, 7.32 mL) La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos minutos y bajo enfriamiento con hielo durante dos horas, y adicionalmente se agrega gota a gota a este una solución de cloruro de metileno dimetilsulfuro-trifluoruro de boro (4.39 mL). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 3.5 horas, Luego una solución acuosa de hidróxido de sodio y una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada se agrega a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:7)] para obtener el compuesto del título (647.5 mg, 90%).

[0343] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.98 (2H, s), 4.62 (1H, s), 5.24 (1H, dd, J=26.2, 3.8Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.84-6.94 (1H, m), 7.04-7.32 (6H, m)

448

(6) Síntesis de (2-[4-(2,2-Difluorovinil)bencil]-fenil)-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, una solución de 2-[4-(2,2-Difluorovinil)bencil]fenol (80 mg, 0.324 mmol) en DMF (1 mL) se enfría en un baño helado, y se agrega a esta NaH (60%, 13 mg). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 10 minutos, y luego esta mezcla de reacción se agrega gota a gota a una suspensión de éster de (1S,2R,3S,4R,5R)-trisbenciloxi-5-(benciloxi-metil)ciclohexilo de ácido trifluorometano-sulfónico (181 mg, 0.270 mmol) en DMF (2.5 mL) a -40° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante dos minutos, a -40° C a 0° C durante 30 minutos y a 0° C durante una hora. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua y la mezcla se extrae con éter, y se lava la capa orgánica con agua y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:7)] para obtener un producto objetivo (180.7 mg). En una corriente de nitrógeno, 65 mg (0.0848 mmol) salen del se mezcla con pentametilbenceno (188 mg, 1.27 mmol) en una corriente de nitrógeno y se disuelve en cloruro de metileno (2.5 mL). Después de enfriar la solución de mezcla a -78° C, se agrega gota a gota a esta una solución de cloruro de metileno tricloruro de boro (1.0 M, 0.42 mL). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2.25 horas, y se agrega gota a gota luego metanol (0.5 mL) a esta. A la misma temperatura, se agrega gota a gota una solución de metanol metóxido de sodio (1 M, 1.26 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtra y se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de

449

revelado=metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el producto del título (22.1 mg, 64%).

[0344] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.82-1.04 (1H, m), 1.44-1.64 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.89 (1H, d, J=14.8Hz), 4.02 (1H, d, J=14.8Hz), 4.10-4.26 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J=27.0, 4.0Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.96-7.30 (7H, m)

MS (ESI^+): 406 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 18.51 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 µm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplos 46 a 58+

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como se describió en los Ejemplos anteriores con el uso de los materiales de partida y reactivos correspondientes, respectivamente.

450

[0345] Ejemplo 46

[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-glucopiranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.93 (1H, q, J=13.2Hz, J=11.4Hz), 1.49-1.58 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, dt, J=13.2, 4.5Hz), 3.12 (1H, t, J=8.4Hz), 3.20 (1H, d, J=9.3Hz), 3.25 (1H, d, J=4.8Hz), 3.30-3.53 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.85 (1H, d, J=15Hz), 3.91 (1H, d, J=15Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 4.47 (2H, t, J=8.7Hz), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, t, J=7.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.1Hz), 6.99-7.15 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 386 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.5 minutos

Ejemplo 47

[2-(3-Fluoro-4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.99 (1H, q, J=12.6Hz), 1.48-1.59 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 2.18 (3H, s), 3.18-3.32 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.9, 3.9Hz), 3.89 (1H, d, J=15Hz), 3.97 (1H, d, J=15Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 6.81-6.90 (3H, m), 7.00-7.17 (4H, m)

MS (ESI$^+$): 376.4 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.7 minutos

Ejemplo 48

[2-(4-Metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

451

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.94 (1H, q, J=12.9, 11.7Hz), 1.47-1.57 (1H, m), 2.01-2.08 (1H, dt, J=13.2, 4.2Hz), 2.12 (3H, s), 3.18-3.34 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=14.7Hz), 3.90 (1H, d, J=14.7Hz), 4.14-4.21 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.7Hz), 6.83 (1H, t, J=7.5Hz), 6.95-7.15 (5H, m)

MS (ESI^+):389 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.5 minutos

Ejemplo 49

[2-(4-Pirazol-1-ilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.95 (1H, q, J=12.9, 11.4Hz), 1.49-1.59 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, dt, J=12.3, 4.2Hz), 3.20 (1H, d, J=9.0Hz), 3.23 (1H, d, J=6.3Hz), 3.43-3.53 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=6.6, 4.2Hz), 3.98 (1H, d, J=14.7Hz), 4.07 (1H, d, J=15Hz), 4.16-4.24 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.87 (1H, t, J=7.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz), 7.14 (2H, d, J=7.5Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, s)

MS (ESI^+): 411 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.5 minutos

Ejemplo 50

[2-(3-Cloro-4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.94 (1H, dd, J=24.4, 13.2Hz), 1.5-1.65 (1H, m), 2.05 (1H, dt, J=13.5, 4.1Hz), 3.18-3.35 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=10.7, 4.1Hz),

452

3.82 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=14.8Hz), 3.97 (1H, d, J=14.8Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 6.86 (1H, td, J=7.4, 1.1Hz), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.2 (5H, m)

MS (ESI^+):409 $[M+H]^+$, 431 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.25 minutos

Ejemplo 51

[2-(3,4-Metilenodioxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.01 (1H, q, J=12.7Hz), 1.45-1.64 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 3.19-3.35 (4H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.89 (2H, q, J=16.1Hz), 4.15-4.22 (1H, m), 5.86 (2H, s), 6.68 (3H, s), 6.85 (1H, t,J=6.1Hz), 7.00-7.18 (3H, m)

MS (ESI^+): 389 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 10.6 minutos

Ejemplo 52

[2-(4-Ciclobutilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucoranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.81-0.96 (1H, m), 1.45-1.61 (1H, m), 1.78-2.37 (7H, m), 3.15-3.34 (5H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.66-4.76 (1H, m), 3.95 (2H, q, J=13.7Hz), 4.13-4.24 (1H, m), 6.87 (1H, t, J=8.1Hz), 6.97-7.17 (7H, m)

MS (ESI^+): 425 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.6 minutos

Ejemplo 53

453

[2-(4-Acetilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.84-0.98 (1H, m), 1.50-1.56 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.15-3.32 (3H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.94-4.24 (3H, m), 4.89 (2H, s), 6.86 (1H, t, J=7.3Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (2H, d, J=8.1Hz)

MS (ESI^+): 386$[M+1]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 9.8 minutos

Ejemplo 54

[2-(4-Metoxibencil)-5-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.92-1.06 (1H, m), 1.51-1.66 (1H, m), 2.08 (1H, dt, J=13.2, 4.0Hz), 2.32 (3H, s), 3.21-3.40 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=14.2Hz), 3.95 (1H, d, J=14.2Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 6.68-6.72 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.10-7.16 (2H, m)

MS (ESI^+): 388 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.26 minutos

Ejemplo 55

[2-(4-etilbencil)tiofen-3il]-5a-carba-B-D-gluco-piranosida

454

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.20 (1H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.80 (1H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.59 (2H, q, J=7.58Hz), 3.19-3.55 (5H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 3.99 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=5.4Hz), 7.06-7.15 (5H, m)

MS (ESI^+): 378 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.9 minutos

Ejemplo 56

[(Benzotiofen-2-il)metilfenil]-5a-carba-B-D-gluco-piranosida

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.04 (1H, m), 1.40-1.80 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 3.14-3.67 (5H, m), 4.14 (1H, d, J=15.7Hz), 4.19-4.27 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=15.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.1, 6.6Hz), 7.02 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.1Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=7.6Hz), 7.71 (1H, d, J=7.6Hz)

MS (ESI^+): 400 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.0 minutos

Ejemplo 57

{2-[1-(4-Ciclopropilfenil)etil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida [isómero menos polar aislado por TLC preparativo (solución de revelado:metanol: cloruro de metileno= 1: 10)]

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.40 (1H, dd, J=9.3, 9.0Hz), 0.56-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (2H, m), 1.36-1.54 (1H, m), 1.52 (3H, d, J=6.6Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, dd, J=10.8, 9.9Hz), 3.25 (1H, t, J=10.8Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, t, J=9.9Hz),

455

3.64 (1H, dd, J=10.4, 4.8Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=12.0, 6.3Hz), 6.84-6.99 (4H, m), 6.99-7.06 (2H, m), 7.06-7.28 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m)

MS (ESI^+): 399 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.7 minutos

Ejemplo 58

{2-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida [isómero más polar aislado por TLC preparativo (solución de revelado: metanol: cloruro de metileno=1: 10)]

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.56-0.66 (2H, m), 0.84-0.96 (2H, m), 1.10 (1H, dd, J=9.6, 9.0Hz), 1.44-1.64 (1H, m), 1.53 (3H, d, J=6.6Hz), 1.76-1.88 (1H, m), 2.13 (1H, ddd, J=12.2, 4.5, 3.3Hz), 3.20-3.28 (2H, m), 3.44 (1H, t, J=10.5Hz), 3.53 (1H, dd, J=11.4, 6.6Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.4, 2.4Hz), 4.06-4.22 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=12.0, 6.3Hz), 6.82-7.03 (4H, m), 7.06-7.16 (4H, m)

MS (ESI^+): 399 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.7 minutos

Ejemplo 59

[2-(4-ciclopropilbencil)-5-metiltiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

(1) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-(3-metoxi-5-metiltiofen-3-il)metanona

Se agrega yoduro de metilo (2.53 mL, 40.6 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)-(3-metoxi-5-tiofen-2-il)metanona (1.05 g, 4.06 mmol) se sintetiza

456

de la misma forma como en el el Ejemplo 38 en THF (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta solución se enfría a -78° C, y se agrega a esta una solución de etilbenceno-THF-heptano diisopropilamida de litio (2.0 M, 2.44 mL, 4.88 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante tres horas. A esta solución, adicionalmente se agrega la solución de etilbenceno-THF-heptano diisopropilamida de litio (2.0 M, 2.44 mL, 4.88 mmol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agita durante dos horas, y se agrega a esta una solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5)] para obtener el compuesto del título (589 mg, 53%).

[0346] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.74-0.80 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=7.9Hz), 7.68 (2H, d, J=8.3Hz)

(2) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-(3-hidroxi-5-metiltiofen-2-il)metanona

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución de cloruro de metileno tricloruro de boro (1.0 M, 6.4 mL, 6.4 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)-(3-metoxi-5-metiltiofen-2-il)metanona (582 mg, 2.14 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) a -15° C y la mezcla de reacción se agita durante una hora. Se agrega agua a esta y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión

457

reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:100)] para obtener el compuesto del título (497 mg, 90%).

[0347] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.82 (2H, m), 1.03-1.10 (2H, m), 1. 93 -1. 98 (1H, m), 2. 49 (3H, s), 6. 57 (1H, s), 7. 15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 12.80 (1H, s)

(3) Síntesis de (4-Ciclopropilfenil)-[5-metil-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloxi- metilciclohexiloxi)tiofen-2-il]metanona

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0.27 mL, 1.39 mmol) a una mezcla de (4-ciclopropilfenil)-(3-hidroxi-5-metiltiofen-2-il)metanona (360 mg, 1.39 mmol), (1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclohexanol (500 mg, 0.93 mmol), trifenilfosfina (365 mg, 1.39 mmol) y tolueno (3.1 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, y luego se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna flash de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (4:1)] para obtener el compuesto del título (237 mg, 33%).

[0348] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.70-0.73 (2H, m), 0.99-1.02 (2H, m), 1.35-1.50 (1H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.07-2.14 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.36-3.56 (5H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.33-4.88 (8H, m), 6.61 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=7.9Hz), 7.05-7.35 (22H, m), 7.62 (2H, d, J=8.2Hz)

458

(4) Síntesis de 2-(4-Ciclopropilbencil)-5-metil-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloxi- metil)ciclohexiloxi]tiofen

En una corriente de nitrógeno, se agregan clorotrimetilsilano (0.46 mL, 3.56 mmol) y cianoborohidruro de sodio (230 mg, 3.65 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)-[5-metil-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetilciclohexiloxi)tiofen-2-il]metanona (237 mg, 0.30 mmol) en acetonitrilo (5 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agita a 0° C durante una hora. Se agrega a esta cloruro de metileno y la mezcla se sujeta a filtración con Celita, y el solvente del filtrado se destila bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener el compuesto del título (135 mg, 58%).

[0349] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.58-0.65 (2H, m), 0.86-0.94 (2H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.43-3.65 (5H, m), 3.93 (2H, s), 3.98-4.08 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.51 (1H, d, J=10.8Hz), 4.75-4.97 (5H, m), 6.55 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.10 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18-7.37 (20H, m)

(5) Síntesis de [2-(4-Ciclopropilbencil)-5-metil-tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

En una corriente de nitrógeno, se agregan pentametilbenceno (390 mg, 2.63 mmol) y una solución de cloruro de metileno tricloruro de boro (1.0 M, 0.88 mL, 0.88 mmol) a una solución de 2-(4-ciclopropilbencil)-5-metil-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-ciclohexiloxi]tiofen (134

459

mg, 0.18 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) a -78° C y la mezcla de reacción se agita a -78° C durante una hora. Se agrega metanol a la mezcla de reacción y se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: etanol (20:1)] para obtener el compuesto del título (35 mg, 49%).

[0350] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.62-0.68 (2H, m), 0.90-0.97 (2H, m), 1.10-1.21 (1H, m), 1.43-1.56 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.90 (6H, m), 3.94 (2H, m), 6.63 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=7.9Hz)
MS (ES^I-): 403 $[M-H]^-$

Ejemplo 60

[2-(4-Etilbencil-5-metiltiofen-3-il]-5a-Carba-β-D-glucopiranosida

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 59 con el uso de los material de partida y reactivos correspondientes.

[0351] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ:1.10-1.22 (4H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.58 (2H, d, J=7.6Hz), 3.22-3.25 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=10.7, 6.2Hz), 3.71 (1H, dd, J=10.7, 4.0Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2Hz)
MS (ESI^+): 393 $[M+H]^+$, 415 $[M+Na]^+$

Ejemplo 61

460

[5-Cloro-2-(4-ciclopropilbencil)tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-gluco- glucopiranosida

(1) Síntesis de 4-Ciclopropil-N-metoxi-N-metil-benzamida

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (1.6 M, 6.0 mL, 9.59 mmol) a una solución de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno (1.8 g, 9.13 mmol) THF anhidro (30 mL) a -78° C durante 15 minutos. Esta solución se agita a -78° C durante 10 minutos, y se agrega gota a gota a esta una solución de N,N'-Dimetoxi-N,N'-dimetilurea (1.42 g, 9.59 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrega una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mezcla se extrae con éter, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (4:1)] para obtener el compuesto del título (875 mg, 95%).

[0352] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.73-0.78 (2H, m), 0.97-1.03 (2H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.08 (2H, d, J=8.3Hz), 7.60 (2H, d, J=8.3Hz)

(2) Síntesis de (5-Cloro-3-metoxitiofen-2-il)-(4-ciclopropilfenil)metanona

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de n-hexano n-butillitio (1.6 M, 2.43 mL, 3.88 mmol) a una solución de 2-bromo-5-cloro-3-metoxitiofen (882 mg, 3.88 mmol) como se sintetiza por en método descrito en el documento [L. Org. Chem., 58, 4629-4633 (1993)] en THF anhidro (15 mL) a -78° C. Esta mezcla se agita a -78° C durante diez minutos, y se agrega gota a gota a

461

esta una solución de 4-ciclopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (875 mg, 4.26 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agita a -78° C durante 30 minutos. Una solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agrega a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano: acetato de etilo (4:1)] para obtener el compuesto del título (714 mg, 63%).

[0353] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.75-0.81 (2H, m), 1.02-1.08 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.3Hz), 7.68 (2H, d, J=8.3Hz)

(3) Síntesis de [5-Cloro-2-(4-ciclopropilbencil)-tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 59 con el uso de la (5-cloro-3-metoxitiofen-2-il)-(4-ciclopropilfenil)metanona sintetizada y los correspondientes reactivos.

[0354] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.63-0.66 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m), 1.15-1.21 (1H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.22-3.57 (4H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.87-3. 91 (1H, m), 3. 92 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.1Hz), 7.09 (2H, d, J=8.1Hz)
MS (ESI^+): 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 62

462

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-Ciclopropilbencil)fenoxi]-4-(hidroximetil)ciclohex-4-eno-1,2,3-triol

(1) Síntesis de 1-(4-Ciclopropilfenil)metil-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)-ciclohex-2-eniloxi]benceno

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2-(4-ciclopropilbencil)fenol y tributilfosfina (70 µL, 0.28 mmol) a una solución de (1S,4R,5S,6S)-4,5,6-tris(benciloxi)-3- (benciloximetil)ciclohex-2-enol (51 mg, 0.095 mmol) como se describe en el documento [J. Org. Chem., 63, 5668-5671 (1998)] en tolueno (300 µL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (48 mg, 0.28 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 20 horas y luego hexano se agrega a esta y el precipitado se filtra y el solvente del filtrado se destila. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:5) para obtener el compuesto del título (44 mg, 62%).

[0355] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.54 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.75 (1H, m), 3.82-3.92 (3H, m), 3.93 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=12.5Hz), 4.35 (1H, br), 4.41 (1H, d, J=11.7Hz), 4.46 (1H, d, J=11.8Hz), 4.61 (1H, d, J=10.7Hz), 4.68 (1H, d, J=10.2Hz), 4.72 (1H, d, J=10.5Hz), 4.79 (1H, d, J=10.8Hz), 4.85 (1H, d, J=10.7Hz), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.04 (1H, br), 5.65 (1H, s), 6.8-7.4 (28H, m)

(2) Síntesis de (1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-Ciclopropil-bencil)fenoxi]-4-(hidroximetil)ciclohex-4-eno-1,2,3-triol

463

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución de cloruro de metileno tricloruro de boro 1.0 M (160 μL, 0.16 mmol) a una solución de 1-(4-ciclopropilfenil)metil-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-tris-benciloxi-3-(benciloximetil)-ciclohex-2-eniloxi]benceno (12 mg, 0.016 mmol) y pentametilbenceno (24 mg, 0.17 mmol) en cloruro de metileno (300 μL) a -78° C, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas. Después de la adición del metanol, la temperatura de la solución resultante se eleva a temperatura ambiente y se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:8)] para obtener el compuesto del título (4.1 mg, 70%).

[0356] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.61 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=10.5, 7.8Hz), 3.72 (1H, dd, J=10.5, 7.8Hz), 3.89 (1H, d, J=14.8Hz), 3.93 (1H, d, J=14.9Hz), 4.11 (2H, br s), 4.15 (1H, d, J=7.8Hz), 4.80 (1H, d, J=7.6Hz), 5.60 (1H, t, J=1.5Hz), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 6.93 (2H, d, J=8.1Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.18 (3H, m)

MS (ESI^+): 405 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.5 minutos

Ejemplo 63

(1R,2S,3R,6R)-4-Hidroximetil-6-[2-(4-metoxibencil)-fenoxi]ciclohex-4-eno-1,2,3-triol

(1) Síntesis de 1-(4-Metoxifenil)metil-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)-ciclohex-2-eniloxi]benceno

464

En una corriente de nitrógeno, se agregan 2-(4-metoxibencil)fenol (299 mg, 1.40 mmol) y tributilfosfina (380 μL, 1.53 mmol) a una solución de (1S,3S,4S,5R,6R)-4,5,6-trisbenciloxi-1-(benciloximetil)ciclohane-1,3-diol (561 mg, 1.01 mmol) como se describe en el documento [Tetrahedron, 56, 7109-7122 (2000)] en tolueno (3 mL) bajo enfriamiento con hielo, y luego se agrega a esta tetrametilazodicarboxamida (261 mg, 1.52 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 20 horas y luego se agrega a esta hexano, y el precipitado se filtra y el solvente del filtrado se destila. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:7 a 1:1) para obtener el compuesto del título (312 mg, 42%).

[0357] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.64 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=13.6Hz), 4.36 (1H, br), 4.41 (1H, d, J=11.9Hz), 4.46 (1H, d, J=11.8Hz), 4.64 (1H, d, J=11.0Hz), 4.69 (1H, d, J=10.8Hz), 4.71 (1H, d, J=10.8Hz), 4.79 (1H, d, J=10.8Hz), 4.85 (1H, d, J=11.0Hz), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.05 (1H, br), 5.67 (1H, s), 6.71 (2H, d, J=8.7Hz), 6.80-7.40 (26H, m)
MS (ESI$^+$): 755 $[M+Na]^+$

(2) Síntesis de (1R,2S,3R,6R)-4-Hidroximetil-6-[2-(4-metoxibencil)fenoxi]ciclohex-4-eno-1,2,3-triol

En una corriente de nitrógeno, se agrega una solución de cloruro de metileno tricloruro de boro 1.0 M (6.0 mL, 6.0 mmol) a una solución de 1-(4-metoxifenil)metil-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)ciclohex-2-eniloxi]benceno (312 mg, 0.426 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) a -78° C, y la mezcla se agita a la temperatura durante 1.5 horas. Después de la adición del

metanol, la temperatura de la solución resultante se eleva a temperatura ambiente y se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= metanol: cloruro de metileno (1:8)] para obtener el compuesto del título (37.9 mg, 24%).

[0358] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 3.56 (1H, dd, J=10.5, 8.0Hz), 3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=14.9Hz), 3.92 (1H, d, J=14.9Hz), 4.11 (2H, br s), 4.16 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.61 (1H, t, J=1.7Hz), 6.77 (2H, d, J=8.7Hz), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 6.99 (1H, d, J=8.1Hz), 7.04 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.9Hz), 7.13 (1H, m)
MS (ESI^+): 395 $[M+Na]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 10.8 minutos

Ejemplo 64

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-Etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohex-4-eno-1,2,3-triol

(1) Síntesis de ácido 3-(4-Etilbencil)fenilborónico

En una corriente de nitrógeno, una solución de 1-bromo-3-(4-etilbencil)benceno (2.19 g, 7.96 mmol) en THF (20 mL) se enfría a -78° C, y se agrega gota a gota una solución de hexano n-butillitio (2.44 M, 3.42 mL) a esta y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos. Después de la adición del borato de trimetilo (2.68 mL, 23.87 mmol), la mezcla de reacción se agita a la temperatura durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante 12.5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción en un baño helado, se agrega gota a gota a esta ácido sulfúrico concentrado (10 mL) y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. La mezcla se extrae

con éter y se lava la capa orgánica con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio. A un sólido blanco obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se agrega hexano-acetato de etilo (10:1) (5 mL), la mezcla se filtra y luego el sólido obtenido se lava con hexano-acetato de etilo (10:1). El polvo blanco obtenido se seca bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (604.2 mg, 32%).

[0359] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 4.07 (2H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

(2) Síntesis de éster de (3R,4R,5S,6R)-4,5,6-Trisbenciloxi-3-(benciloximetil)ciclohex-1-enilo de ácido trifluorometanosulfónico

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (322 µL, 0.787 mmol) a diisopropilamina (113 µL, 0.806 mmol) se enfría en un baño de hielo, y se agrega a esta THF (0.8 mL). La solución obtenida se enfría a -78° C, y se agrega gota a gota una solución de (2R,3S,4R,5R)-2,4,5-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-ciclohexanona (205.9 mg, 0.384 mmol) en THF (1 mL), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 12 minutos. Una solución de N-(5-cloro-2-piridil)triflimida (452 mg, 1.15 mmol) en THF (1.2 mL) se agrega gota a gota a estay la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2.5 horas. Se agregan una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y agua a esta para detener la reacción y la mezcla resultante se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:10 a 1:8) para obtener el compuesto del título (161.4 mg, 63%).

467

[0360] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.60-2.70 (1H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=9.9, 9.7Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.7, 7.1Hz), 4.32-4.54 (4H, m), 4.70-4.94 (5H, m), 5.76-5.83 (1H, m), 7.10-7.40 (20H, m)

(3) Síntesis de 1-(4-Etilbencil)-3-[(3R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)ciclohex-1-enil]-benceno

En una corriente de nitrógeno, se agrega dioxano-agua (10:1)(12 mL) a una mezcla de éster de (3R,4R,5S,6R)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)ciclohex-1-enilo de ácido trifluorometanosulfónico (656 mg, 0.981 mmol), K_3PO_3 (250 mg, 1.18 mmol), KBr (140 mg, 1.18 mmol), ácido 3-(4-etilbencil)fenilborónico (283 mg, 1.18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (56.6 mg, 0.049 mmol), y la mezcla de reacción se calienta y agita a temperatura de 100° C a 105° C durante 26 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agregan una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y agua a esta. La solución resultante se extrae con éter, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de sodio. Se destila el solvente bajo presión reducida, y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:10 a 1:8) para obtener el compuesto del título (510.0 mg, 73%).

[0361] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 2.64-2.75 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=8.9, 5.9Hz), 3.64 (1H, dd, J=8.9, 3.5Hz), 3.68-3.79 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.07 (1H, dd, J=9.7, 7.3Hz), 4.31 (1H, d, J=10.6Hz), 4.45 (2H, s), 4.48 (1H, d, J=10.6Hz), 4.54 (1H, d, J=10.9Hz), 4.79-5.00 (4H, m), 5.85-5.92 (1H, m), 6.73-6.82 (2H, m), 6.98-7.42 (26H, m)

U68

(4) Síntesis de (1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-Etilbencil)-fenil]-6-(hidroximetil)ciclohex-4-eno-1,2,3- triol

En una corriente de nitrógeno, una solución de 1-(4-etilbencil-3-[(3R,4R,5S,6S)-4,5,6-trisbenciloxi-3-(benciloximetil)-ciclohex-2-eniloxi]benceno (494.5 mg, 0.692 mmol) y pentametilbenceno (1.05 g, 7.06 mmol) en cloruro de metileno (38 mL) se enfría a -78° C, y se agrega gota a gota a esta una solución de cloruro de metileno BCl_3 (1.0 M, 7.54 mL). La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante diez minutos y a -70° C durante 1.5 horas, y luego se agrega a esta metanol (20 mL). El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:20 a 1:10) y luego se purifica por TLC preparativo [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (46.2 mg, 19%).

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.27-2.44 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.44-3.68 (3H, m), 3.76-3.94 (3H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 5.74-5.84 (1H, m), 6.95-7.25 (8H, m)

MS (ESI^+): 372 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 18.37 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 µm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

469

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 65

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-Etilbencil)-4-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3, 4-tetraol

(1) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxi-fenil]ciclohexanol y (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-1-[3-(4-etil-bencil)-4-metoxifenil]ciclohexanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (2.70 M, 1.03 mL) a una solución de 4-bromo-2-(4-etilbencil)-1-metoxibenceno (908 mg, 2.98 mmol) en THF (10 mL) mientras se enfría a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 10 minutos. A esta solución, se agrega gota a gota una solución de (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenzioxi-5-(benciloximetil)-ciclohexanona (1.00 g, 1.86 mmol) en THF (2 mL) y la solución resultante se agita a -78° C durante 30 minutos. La reacción se detiene por adición de una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y agua. La solución obtenida se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n- hexano (1:5 a 1:1) para obtener (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-tris-benciloxi-5-(benciloximetil)-1-[3-(4-etilbencil)-4-

metoxifenil]ciclohexanol (0.32 g, 23%) y (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]ciclohexanol (0.89 g, 64%).

[0362] Isómero (1R): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 2.55 (2H, d, J=7.6Hz), 2.91 (1H, d, J=2.0Hz), 3.35-3.42 (1H, m), 3.65-4.05 (10H, m), 4.41-4.45 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=10.7Hz), 4.81 (1H, d, J=10.7Hz), 4.87 (1H, d, J=10.7Hz), 4.90 (1H, d, J=10.7Hz), 6.78-6.84 (3H, m), 6.99-7.20 (6H, m), 7.20-7.40 (18H, m)

Isómero (1S): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.54 (2H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 2.35 (1H, dd, J=3.3, 13.7Hz), 2.43 (1H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.34 (1H, dd, J=0.9, 8.9Hz), 3.53-3.72 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.86-3.93 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.49 (1H, d, J=10.7Hz), 4.67-4.79 (2H, m), 4.83 (1H, d, J=10.7Hz), 5.02 (1H, d, J=11.7Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00 (2H, d, J=7.9Hz), 7.10 (2H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (18H, m), 7.56-7.63 (2H, m)

(2) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-Etilbencil)-4-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohenano-1,2,3, 4-tetraol

A una solución de (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5- (benciloximetil)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]ciclohexanol (50.0 mg, 0.067 mmol) en THF (0.5 mL) y metanol (2 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (10 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de filtrar el catalizador, se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (20 mg, 74%).

471

[0363] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.84 (2H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.60 (2H, q, J=7.6Hz), 3.39-3.46 (1H, m), 3.62-3.75 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.13 (2H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.38 (2H, m)

MS (ESI^+): 420 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 17.70 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 µm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de la longitud de onda completa de 230 a 400 nm

Ejemplo 66

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Etilbencil)-4-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

(1) Síntesis de 2-(4-Etilbencil)-1-metoxi-4-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-ciclohexil]benceno

472

Una solución del (1S,2R,3S, 4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]ciclohexanol (124 mg, 0.16 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 65 en cloruro de metileno (2 mL) se enfría a -5° C, y se agrega a esta trietilsilano (0.39 mL, 2.44 mmol). A la mezcla se agrega ácido trifluoroacético (0.12 mL, 1.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a -5° C durante una hora, y luego se agrega a esta un hidrogencarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y luego se seca sobre sulfato de sodio. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:9)] para obtener el compuesto del título (10 mg, 8%).

[0364] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.58-1.96 (3H, m), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 2.55-2.70 (1H, m), 3.43-3.62 (5H, m), 3.78-4.00 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.44 (1H, d, J=9.9Hz), 4.56 (1H, d, J=10.8Hz), 4.82-4.93 (3H, m), 6.75-6.82 (3H, m), 6.99-7.18 (9H, m), 7.20-7.38 (15H, m)

(2) Síntesis de (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Etilbencil)-4-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2, 3-triol

A una solución de 2-(4-etilbencil)-1-metoxi-4- [(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-tris-benciloxi-5-(benciloximetil)ciclohexil]benceno (10 mg, 0.013 mmol) en THF (0.2 mL) y metanol (1 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (10 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de filtrar el catalizador, se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de

revelado= metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (3.9 mg, 75%).

[0365] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.23 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34-1.48 (1H, m), 1.60-1.76 (1H, m), 1.83 (1H, dt, J=13.5, 3.5Hz), 2.48-2.66 (3H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d, J=4.0Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 7.02-7.14 (6H, m)

MS (ESI^+): 406 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.53 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 µm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: temperatura ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 67

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-Etil-5-(4-etilbencil)fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

(1) Síntesis de (3-Bromo-4-etoxifenil)-(4-etil-fenil)metanol

474

Se agrega THF (10 mL) a magnesio (353 mg, 14.5 mmol), y adicionalmente se agrega gota a gota a este 1-bromo-4-etilbenceno (2 mL, 14.5 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a 0° C, y se agrega a esta una solución de 3-bromo-4-etoxibenzaldehído (2.21 g, 9.68 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas. a la mezcla de reacción, una solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agrega y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=n-hexano a n-hexano: acetato de etilo (3:1)] para obtener el compuesto del título (2.83 g, 88%).

[0366] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 2.14 (1H, d, J=3.5Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5Hz), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 5.74 (1H, d, J=3.5Hz), 6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=2.1Hz)

(2) Síntesis de 2-Bromo-1-etoxi-4-(4-etilbencil) -benceno

Se agregan trietilsilano (2.7 mL, 16.9 mmol) y un complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (1.2 mL, 9.47 mmol) a una solución de (3-bromo-4-etoxifenil)-(4-etilfenil)metanol (2.83 g, 8.44 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a 0° C y la mezcla se agita durante tres horas. Se agrega metanol (50%)-agua (4 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice

(solución de revelado=n-hexano a n-hexano-acetato de etilo [4%(v/v)]) para obtener el compuesto del título (2.69 g, 100%).

[0367] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 3.85 (2H, s), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 6.79 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=2.1Hz)

(3) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)- y (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]ciclohexanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (1.59 M, 2.30 mL, 3.66 mmol) a una solución de 2-bromo-1-etoxi-4-(4-etil-bencil)benceno (1.18 g, 3.70 mmol) en THF (9 mL) mientras se enfría a -78° C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante una hora, y luego se agrega gota a gota a esta una solución de (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)-ciclohexanona (1.50 g, 2.80 mmol) en THF (4.5 mL) y la mezcla de reacción se agita a -78° C durante 10 minutos. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta para detener la reacción. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y luego se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener un isómero (1R) (884 mg, 41%) y un isómero (1S) (740 mg, 34 %).

[0368] Isómero (1R): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70 (1H, dd, J=14.3, 4.1Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz),

476

2.67-2.82 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, br), 3.43 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 3.71 (1H, dd, J=9.8, 9.8Hz), 3.83 (1H, dd, J=8.9, 4.0Hz), 3.86-4.10 (3H, m), 3.91 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.48 (1H, d, J=10.3Hz), 4.58 (1H, br), 4.63 (1H, d, J=10.3Hz), 4.85 (1H, d, J=11.0Hz), 4.88 (1H, d, J=11.0Hz), 4.95 (1H, d, J=10.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.4Hz), 6.79 (2H, d, J=7.0Hz), 7.00-7.40 (24H, m), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz)

Isómero (1S): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.55 (1H, m), 1.76 (1H, dd, J=13.3, 13.3Hz), 2.50 (2H, q, J=7.6Hz), 2.74 (1H, dd, J=13.7, 3.2Hz), 3.38 (1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 3.54 (1H, dd, J=9.0, 5.3Hz), 3.64 (1H, dd, J=10.8, 8.7Hz), 3.86 (1H, dd, J=9.5, 9.5Hz), 3.89 (2H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.53 (1H, dd, J=11.0Hz), 4.64-4.72 (3H, m), 4.77 (1H, d, J=11.7Hz), 4.79 (1H, d, J=10.5Hz), 4.87 (1H, d, J=10.8Hz), 4.98 (1H, d, J=11.7Hz), 6.98-7.42 (25H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz)

(4) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-Etoxi-5-(4-etil-bencil)fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3, 4-tetraol

A una solución de (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbencil-oxi-5-(benciloximetil)-1-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)-fenil]ciclohexanol (600 mg, 0.772 mmol) en THF (6 mL) y metanol (3 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (60 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. Después de filtrar el catalizador, se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice (solución de revelado= metileno a cloruro de metileno metanol [12%(v/v)]) para obtener el compuesto del título (197 mg, 61 %).

[0369] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60 (1H, dd, J=14.3, 4.1Hz), 2.01 (1H, m), 2.43 (1H, dd, J=14.0, 13.0Hz), 2.57 (2H, q,

477

J=7.5Hz), 3.39 (1H, dd, J=10.5, 9.3Hz), 3.60-3.68 (3H, m), 3.85 (2H, s), 4.03 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=9.2Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.45 (1H, d, J=2.3Hz)

MS (ESI^+): 434 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 18.71 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 μm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 68

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-Etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

(1) Síntesis de (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-Etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

A una solución del (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-tris- benciloxi-5-benciloximetil-1-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)-fenil]ciclohexanol (402 mg, 0.517 mmol) en THF (4 m1) y metanol (2 mL) como se obtiene en el Ejemplo 67, se agrega un catalizador de

hidróxido de paladio al 20% (78 mg) y la mezcla solución se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= cloruro de metileno: metanol (10:1)] para obtener el compuesto del título (42 mg, 20%).

[0370] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.50 (1H, m), 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.62 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 2.95-3.15 (1H, br), 3.25-3.33 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J=10.8, 6.1Hz), 3.73 (1H, dd, J=10.8, 3.8Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.00 (2H, q, J=7.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 7.04 (1H, d, J=1.7Hz), 7.06 (4H, s)

MS (ESI^+):401$[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.98 minutos

Ejemplos 69 a 74

Los compuestos objetivo se obtienen al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 67 o el Ejemplo 68 con el uso de los correspondientes materiales de partida y reactivos, respectivamente.

[0371] Ejemplo 69

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2,4-dimetoxi-fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.61 (1H, dd, J=13.9, 3.8Hz), 1.90-2.10 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J=13.9, 13.2Hz), 2.55 (2H, q, J=7.6Hz), 3.32-3.42 (1H, m),

3.58-3.70 (3H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), b4.19 (1H, d, J=9.1Hz), 6.58 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.2Hz), 7.06 (2H, d, J=8.2Hz), 7.35 (1H, s)

MS (ESI^+): 455 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 17.83 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 μm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 70

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Etilbencil)-2,4-dimetoxi-fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

^1H-RMN(CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.48 (1H, m), 1.52-1.82 (2H, m), 2.56 (2H, d, J=7.6Hz), 2.86-3.08 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 3.68-3.84 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

MS (ESI^+): 416 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 18.26 minutos

480

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 μm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 71

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-metilfenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.70 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.40 (1H, d, J=9.2Hz), 3.67 (2H, d, J=4.6Hz), 3.73 (1H, d, J=9.2Hz), 3.87 (2H, s), 4.01 (1H, d, J=9.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=7.6, 1.5Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6Hz), 7.07 (4H, m), 7.42 (1H, s)

MS (ESI^+): 409 $[M+Na]^+$

Ejemplo 72

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Etilbencil)-2-metilfenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.37 (1H, m), 1.59-1.81 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 2.93 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.50-3.63 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J=10.7, 4.2Hz), 3.86 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz, 2.1Hz), 7.07 (4H, s), 7.11 (1H, s)

MS (ESI^+): 369 $[M-H]^-$

Ejemplo 73

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 1.56 (1H, dd, J=14.1, 3.9Hz), 1.94-2.04 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=13.9, 13.2Hz), 2.51 (2H, q, J=7.5Hz), 3.24-3.37 (1H, m), 3.57-3.63 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.22 (1H, d, J=9.1Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.01 (5H, m), 7.41 (1H, d, J=1.2Hz)

MS (ESI^+): 425 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.69 minutos

Ejemplo 74

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Etilbencil)-2-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.50 (1H, m), 1.54-1.85 (2H, m), 2.57 (2H, d, J=7.6Hz), 2.90-3.18 (1H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J=10.7, 5.9Hz), 3.60-3.78 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.01-7.11 (5H, m)

MS (ESI^+): 404 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.33 minutos

Ejemplo 75

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-trifluorometoxi-fenil]-5-(hidroximetil) ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 67 con el uso del correspondiente material de partida y reactivos.

[0372] ^1H-RMN (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.73 (1H, d, J=10.1Hz), 2.00-2.12 (2H, m), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 3.35 (1H, dd, J=9.3, 9.3Hz), 3.58-3.72 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 3.93 (2H, s), 3.99 (1H, d, J=8.9Hz), 7.09 (4H, s), 7.13 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz)

MS (ESI^+): 474 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.09 minutos

Ejemplos 76 a 78

Los compuestos objetivo se obtienen al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 68 con el uso de los correspondientes materiales crudos de partida y reactivos, respectivamente.

[0373] Ejemplo 76

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Isopropilbencil)-2-metoxi-fenil]-6-(hidroximetil) ciclohexano-1,2,3-triol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.29-1.42 (1H, m), 1.59-1.81 (2H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J=10.7, 6.0Hz), 3.62-3.85 (5H, m), 3.84 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.05-7.11 (5H, m)

MS (ESI^+): 400 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.07 minutos

Ejemplo 77

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohexano-1,2,3-triol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.24 (3H, t, J=7.5Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 1.61-1.78 (1H, m), 1.85 (1H, dt, J=13.4, 3.7Hz), 2.56-2.68 (3H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.80 (1H, dd, J=10.9, 3.9Hz), 3.94 (2H, s), 7.04-7.27 (8H, m)

MS (ESI^+): 357 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 12.12 minutos

Ejemplo 78

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Hidroxibencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohexano-1,2,3-triol

^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 1.43-1.52 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.85 (1H, dt, J=12.5, 3.7Hz), 2.55-2.66 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.88 (2H, s), 6.68-6.74 (2H, m), 7.00-7.14 (5H, m), 7.20-7.25 (1H, m)

MS (ESI^+): 362 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 13.70 minutos

Ejemplo 79

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-Etilbenzl)-2-hidroxifenil-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

En una corriente de nitrógeno, una solución del (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-metoxifenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohexano-1,2,3-triol (40 mg, 0.1 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 74 en cloruro de metileno (1 mL) se enfría a -78° C y se agrega gota a gota a esta una solución de metileno BBr_3 (1.0 M, 0.31 mL) y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 10 minutos y bajo enfriamiento con hielo durante dos horas. Adicionalmente se agrega gota a gota a esta la solución de cloruro de metileno BBr_3 (0.2 mL) y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante 3.5 horas, y luego se agrega a esta una solución de metanol hidróxido de sodio (0.93 mL). El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (3.5 mg, 9.1%).

[0374] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.87-0.98 (1H, s), 1.19 (3H, t, J=7.8Hz), 1.39-1.52 (1H, m), 1.59-1.66 (1H, m), 1.78-1.83 (1H, dt, J=13.5, 3.6Hz), 2.56 (2H, q, J=7.8, 7.5Hz), 2.96-3.07 (1H, m), 3.34 (1H, s), 3.54-3.59 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.72

(1H, dd, J=6.6, 3.9Hz), 3.80 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.05 (4H, s)

MS (ESI$^+$): 372 $[M]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.2 minutos

Ejemplo 80

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Ciclopropilbencil)fenil-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

(1) Síntesis de 4-[3-((3aS;4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetrametil-hexahidro[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo-[1,2-d][1,3]dioxin-4-il)bencil]fenol

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Hidroxibencil)fenil-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol (47 mg, 0.136 mmol) como se obtiene en el Ejemplo 78 se disuelve en N,N-dimetilformamida (1 mL) y la mezcla resultante se agita bajo enfriamiento con hielo. Se agregan 2,2-Dimetoxipropano (142 mg, 1.36 mmol) y sucesivamente hidrato de ácido p-toluenosulfónico (2 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se agrega a esta para detener la reacción. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (34 mg, 59%).

[0375] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.24 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.73 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (1H, m), 2.94 (1H, dt, J=4.0, 11.0Hz),

3.59-3.92 (7H, m), 4.85 (1H, s), 6.71-6.76 (2H, m), 7.00-7.08 (5H, m), 7.19- 7. 23 (1H, m)

(2) Síntesis de éster de 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetrametil-hexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4- il)bencil]fenilo de ácido trifluorometanosulfónico

4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-Tetrametil-hexahidro[1,3]dioxolo [4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4-il)bencil]fenol (34 mg, 0.08 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (0.8 mL) y la mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo. Se agregan a esta piridina (15 mg, 0.19 mmol), 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonil)amino]piridina (34 mg, 0.096 mmol), y sucesivamente N,N-dimetilaminopiridina (1 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agrega agua a esta para detener la reacción. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y se lava la capa orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del título (37 mg, 83%).

[0376] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.24 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.43 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.74 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (1H, m), 2.96 (1H, dt, J=11.1, 3.6Hz), 3.59-3.92 (5H, m), 3.98 (2H, s), 7.00-7.03 (2H, m), 7.10-7.35 (6H, m)

(3) Síntesis de (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-Ciclo-propilbencil)fenil]-2,2,8,8-tetrametil-hexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin

En una corriente de nitrógeno, se agrega tolueno (0.5 mL)-agua (0.017 mL) a una mezcla de éster de 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-tetrametil-hexahidro[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin-4-il)bencil]fenilo de ácido trifluorometanosulfónico (38 mg, 0.068 mmol), K_3PO_4 (65 mg, 0.31 mmol), bromuro de sodio (7 mg, 0.068 mmol), ácido ciclo-propilborónico (9 mg, 0.10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8.0 mg, 0.007 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 100° C y se agita durante seis horas. La mezcla de reacción se enfría a 0° C y se agrega agua a esta. La solución resultante se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por TLC preparativo [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano(1:4)] para obtener el compuesto del título (10 mg, 33%).

[0377] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.62-0.68 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.10-1.24 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.74 (1H, dt, J=13.7, 3.9Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 2.94 (1H, dt, J=10.9, 3.6Hz), 3.59-3.96 (8H, m), 6.96-7.07 (7H, m), 7.16-7.25 (1H, m)

(4) Síntesis de (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-Ciclopropil-bencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

Una solución de (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-ciclo-propilbencil)fenil]-2,2,8,8-tetrametil-hexahidro[1,3]-dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxin (10 mg, 0.022 mmol) en dioxano (0.2 mL) se enfría a 0° C y se agrega gota a gota a esta una solución de ácido clorhídrico 2N (0.2 mL). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante tres horas, y luego una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada se agrega a esta. La solución resultante se

extrae con cloruro de metileno y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por TLC preparativo [solución de revelado= metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (4.5 mg, 51%).

[0378]. ^{1}H-RMN(CD_3OD) δ: 0.63-0.68 (2H, m), 0.91-0.98 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.62-1.78 (1H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.68 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J=10.9, 3.9Hz), 3.93 (2H, s), 6.85-7.16 (7H, m), 7.21-7.26 (1H, m)

MS (ESI$^+$): 386 $[M+H_2O]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 18.49 minutos

Condiciones de Medición de HPLC

Columna: YMC-Pack ODS-A 6.0x150 mm, 5 μm

Fase Móvil: Elución al aplicar un gradiente de entre 10 mM $AcONH_4/H_2O$ (95%) más 10 mM $AcONH_4$/MeOH (5%) a 10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%) durante 20 minutos, y de ahí en adelante bajo la misma condición [10 mM $AcONH_4$/MeOH (100%)] durante cinco minutos

Índice de Flujo: 1.5 mL/minuto

Temperatura de Columna: Temperatura Ambiente

Condición de Detección: gráfica total de longitud de onda completa 230 a 400 nm

Ejemplo 81

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

(1) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)- y (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[5-(4-etil-bencil)-2-fluorofenil]ciclohexanol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de hexano n butillitio (2.44 M, 0.368 mL) a una solución de 2- bromo-4-(4-etilbencil)-1-fluorobenceno (0.263 g, 0.9000 mmol) en éter (3.0 mL) a -78° C y la solución de mezcla se agita a la misma temperatura durante dos horas. A esta solución, se agrega una solución de 2,3,4-tris-benciloxi-5- metilciclohexano (0.483 g, 0.900 mmol) en THF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agita durante dos horas. La reacción se detiene por adición de una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:4)] para obtener un isómero (1R) (0.117 g, 17.3%) y a isómero (1S) (0.311 g, 46.1%) del compuesto del título.

[0379] Isómero (1R): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.15-1.32 (3H, m), 1.81-1.92 (1H, br), 2.20-2.38 (2H, br), 2.62 (2H, q, J=9.8Hz), 3.07 (1H, br), 3.40-3.55 (1H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.84-4.06 (4H, m), 4.28 (1H, d, J=12.3Hz), 4.45 (2H, s), 4.58 (2H, t, J=12.1Hz), 4.80-4.96 (3H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 6.86-7.00 (1H, m), 7.02-7.44 (23H, m), 7.52-7.60 (1H, m)

isómero (1S): ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, t, J=1.5Hz), 1.34-1.55 (1H, br), 1.84 (1H, t, J=2.4Hz), 2.50 (2H, q, J=1.5Hz), 2.75 (1H, dd, J=2.4, 0.9Hz), 2.93 (1H, d, J=0.9Hz), 3.37 (1H, dd, J=10.5, 6.6Hz), 3.57-3.78 (3H, m), 3.86-4.06 (3H, m), 4.40-5.00 (8H, m), 6.80-7.60 (26H, m), 7.72-7.84 (1H, m)

490

(2) Síntesis de (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

A una solución de mezcla de (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]ciclohexanol (271 mg, 0.361 mmol) en solvente mezclado de metanol-THF (1:1) (20 mL), se agrega a esta un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (40 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (44.6 mg, 31.6%).

[0380] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.15-1.26 (1H, m), 1.48 (1H, dd, J=13.5, 13.2Hz), 2.57 (2H, q, J=7.8Hz), 2.73 (1H. dd, J=13.5, 3.0Hz), 3.30-3.80 (1H, m), 3.50 (1H, dd, J=9.9, 5.7Hz), 3.53-3.66 (2H, m), 3.83-3.92 (3H, m), 6.94 (1H, dd, J=12.3, 8.1Hz), 7.00-7.25 (5H, m), 7.95 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz)
MS (ESI^+): 413 $[M+Na]^+$
Tiempo de Retención de HPLC: 10.9 minutos

Ejemplo 82

(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-Etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

A una solución de (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]ciclohexanol (33 mg, 0.044 mmol) como se obtiene en

491

el Ejemplo 81 en una mezcla de metanol-THF (1:1) (1.4 mL), se agrega un catalizador de hidróxido de paladio al 20% (7.5 mg). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas, y luego se filtra el catalizador. Se destila el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= metanol: cloruro de metileno (1:10)] para obtener el compuesto del título (17.5 mg, 100%).

[0381] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.79 (1H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.57 (2H, q, J=7.8Hz), 3.32-3.45 (1H, m), 3.60-3.71 (3H, m), 3.90 (2H, s), 3.94 (1H, d, J=9.0Hz), 6.91 (1H, dd, J=12.3, 8.1Hz), 7.02-7.12 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz)

MS (ESI^+): 413 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 11.7 minutos

Ejemplo 83

(1R,2R,3S,4R,5R)-5-Hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 81 con el uso del correspondiente material de partida y reactivos.

[0382] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.62-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J=10.5, 8.7Hz), 3.62-3.72 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.70-6.82 (2H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.8Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m)

MS (ESI^+): 375 $[M+H]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 9.53 minutos

Ejemplo 84

(1S,2R,3S,4R,5R)-5-Hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)–fenil]ciclohexano-1,2,3,4-tetraol

El compuesto objetivo se obtiene al desarrollar la misma operación como en el Ejemplo 81 con el uso del material de partida correspondiente y reactivos.

[0383] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.28-1.44 (1H, m), 1.56 (1H, t, J=13.2Hz), 2.35 (1H, dt, J=13.5, 3.0Hz), 3.45 (1H, dd, J=11.l, 6.0Hz), 3.60-3.70 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.77-6.82 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.06-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m)

MS (ESI^+): 397 $[M+Na]^+$

Tiempo de Retención de HPLC: 14.6 minutos

Ejemplo 85

4-[1-(4-Etilbencil)-1H-indol-3-il]-6-(hidroximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol

(1) Síntesis de 1-(4-Etilbencil)-1H-indol

A una solución de indol (4.0 g, 34.1 mmol), se agrega hidróxido de potasio (2.40 g, 42.6 mmol) en etanol (200 mL) y la solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Se destila el solvente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetona (200 mL), y se agrega a este 1-

clorometil-4-etilbenceno (5.28 g, 34.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente un día y noche entero, y luego se sujeta a filtración con Celita y el filtrado se destila bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:500)] para obtener el compuesto del título (3.8 g, 47%).

[0384] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.60 (2H, q, J=7.6Hz), 5.27 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=3.1, 0.7Hz), 7.03 (2H, d, J=7.6Hz), 7.07-7.22 (5H, m), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=6.8Hz)

(2) Síntesis de 3-Bromo-1-(4-etilbenzi)-1H-indol

Una solución de 1-(4-etilbencil)-1H-indol (2.0 g, 8.50 mmol) en DMF (20 mL) se agrega gota a gota a una solución de bromo (0.46 mL, 8.93 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante dos horas, y luego se vierte en una solución acuosa de ácido pirosulfuroso de sodio enfriada con hielo. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro), y luego se destila el solvente bajo presión reducida. El residuo se recristaliza de acetato de etilo y n-hexano para obtener el compuesto del título (1.68 g, 63%).

[0385] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 5.23 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J=8.0Hz), 7.11-7.22 (5H, m), 7.30 (1H, dd, J=6.5, 1.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=6.5, 1.9Hz)

(3) Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-Trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[1-(4-etilbencil)-1H-indol-3-il]-ciclohexanol

En una corriente de nitrógeno, una solución de 3-bromo-1-(4- etilbencil)-1H-indol (427 mg, 1.36 mmol) en THF (8 mL) se enfría a -78° C, y se agrega a esta una solución de hexano n butillitio (1.6 M, 0.89 mL, 1.43 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante cinco minutos. A esta solución, se agrega *gota a gota una solución de* (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-*trisbenciloxi*-5-(benciloximetil)-ciclohexanona (875 mg, 1.63 mmol) en THF (5.6 mL) y la mezcla se agita a 78° C durante dos horas. La reacción se detiene por adición de una solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=acetato de etilo: n-hexano (1:10)] para obtener un isómero menos polar (354 mg, 34%) y un isómero más polar (115 mg, 11%) del compuesto del título.

[0386] Isómero Menos Polar: ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.93 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.61 (2H, q, J=7.2Hz), 3.40-5.22 (15H, m), 7.02-7.40 (28H, m), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz)

Isómero Más Polar: ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.41-5.24 (15H, m), 6.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03-7.34 (27H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6Hz)

(4) Síntesis de 1-(4-Etilbencil)-3-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-(benciloximetil)ciclohexil]-1H-indol

En una corriente de nitrógeno, se agrega gota a gota trietilsilano (0.21 mL, 1.22 mmol) a una solución de (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-trisbenciloxi-5-benciloximetil-1-[1-(4-etilbencil)-1H-indol-3-il]ciclohexanol (469 mg, 0.61 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) a 0° C. Se agrega gota a gota a esta complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.093 mL, 0.73 mmol) durante cinco minutos y la mezcla de reacción se agita a 0° C durante dos horas. Se agrega una solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturada a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido al destilar el solvente bajo presión reducida se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado= acetato de etilo: n- hexano (1:15)] para obtener el compuesto del título (232 mg, 51%).

[0387] ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.87 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.36 (1H, dd, J=9.0, 1. 7Hz), 3.59-3.70 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.12 (1H, t, J=8.6Hz), 4.38 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=11.4Hz), 4.54 (1H, d, J=2.7Hz), 4.58 (1H, d, J=3.1Hz), 4.80 (1H, d, J=10.7Hz), 4.89 (1H, d, J=10.7Hz), 4.98 (1H, d, J=10.7Hz), 5.25 (2H, d, J=4.9Hz), 6.97 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.0Hz), 7.08-7.35 (24H, m), 7.62 (1H, d, J=7.2Hz)

(5) Síntesis de (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[1-(4-Etilbencil)-1H-indol-3-il]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol

En una corriente de nitrógeno, se agregan dimetilsulfuro (0.72 mL) y complejo de dietil éter-trifluoruro de boro (0.36 mL, 2.8 mmol) a una solución de 1-(4-etilbencil)-3-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-tris-benciloxi-5-(benciloximetil)ciclohexil]-1H-indol (213 mg, 2.28 mmol) en cloruro de metileno (4.7 mL) bajo enfriamiento

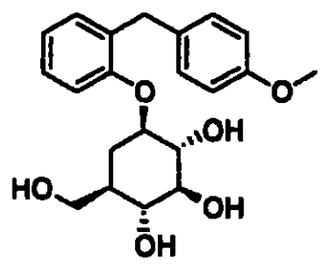
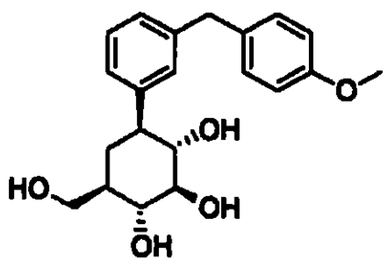
con hielo. La solución de mezcla se agita a temperatura ambiente durante 64 horas, y luego se agrega agua a esta bajo enfriamiento con hielo y la solución resultante se extrae con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se seca (sulfato de magnesio anhidro) y luego se destila el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía de columna de gel de sílice [solución de revelado=cloruro de metileno: metanol (50:1)] para obtener el compuesto del título (45 mg, 41%).

[0388] ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.66 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.33 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=10.7, 6.1Hz), 3.69 (1H, dd, J=10.7, 4.2Hz), 3.76-3.88 (3H, m), 5.29 (2H, s), 6.98-7.11 (6H, m), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=7.6Hz)
MS (ESI^+): 396 $[M+H]^+$.

La Fórmula estructural de los compuestos de los Ejemplos anteriormente descritos se muestran en la Tabla 1 a la Tabla 10

[389] [Tabla 1]

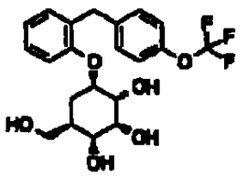
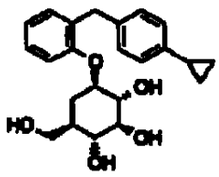
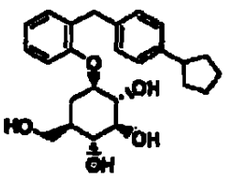
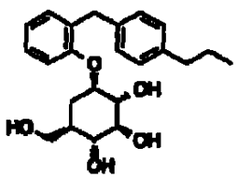
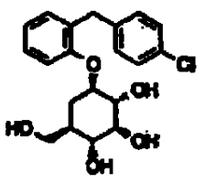
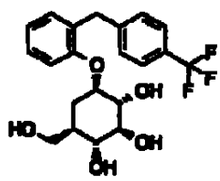
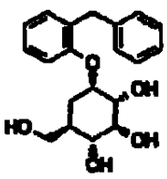
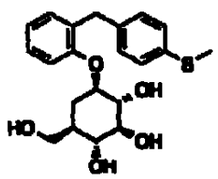
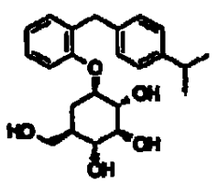
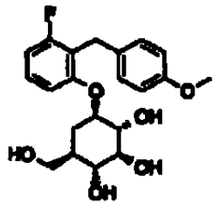
Tabla 1

Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 1	
Ejemplo 2	

[0390] [Tabla 2]

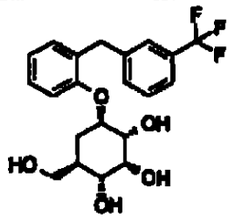
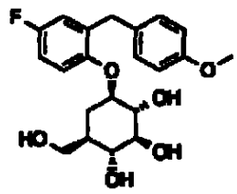
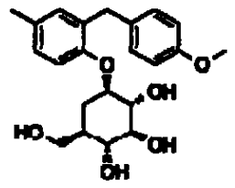
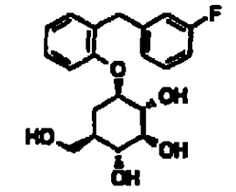
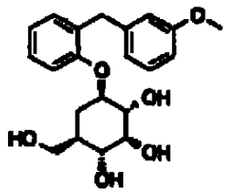
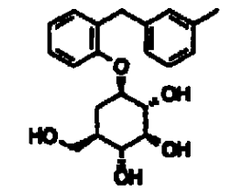
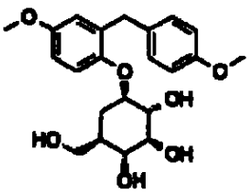
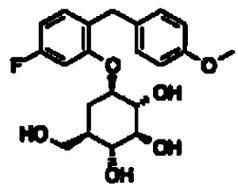
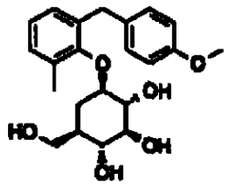
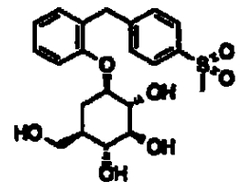
Tabla 2

498

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 3		Ejemplo 8	
Ejemplo 4		Ejemplo 9	
Ejemplo 5		Ejemplo 10	
Ejemplo 6		Ejemplo 11	
Ejemplo 7		Ejemplo 12	

[0391] [Tabla 3]

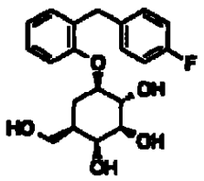
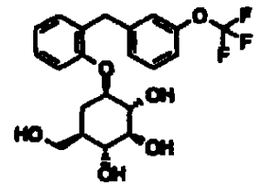
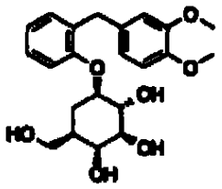
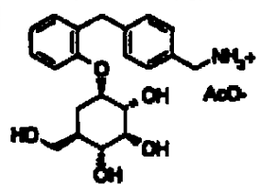
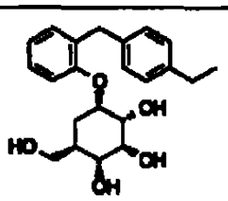
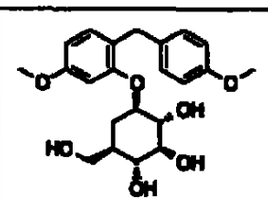
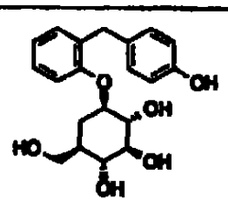
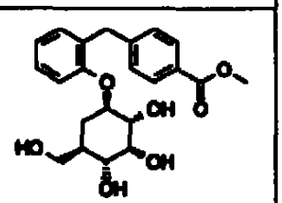
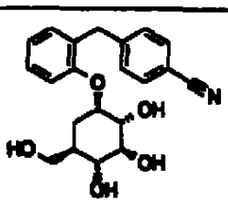
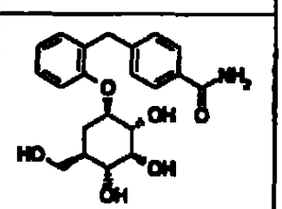
Tabla 3

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 13		Ejemplo 18	
Ejemplo 14		Ejemplo 19	
Ejemplo 15		Ejemplo 20	
Ejemplo 16		Ejemplo 21	
Ejemplo 17		Ejemplo 22	

[0392] [Tabla 4]

Tabla 4

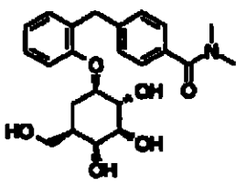
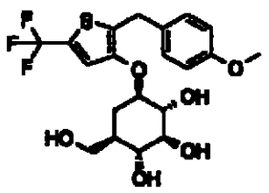
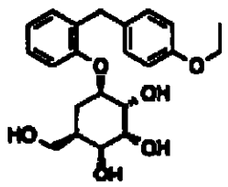
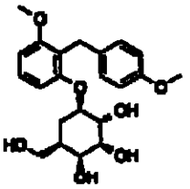
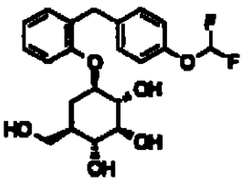
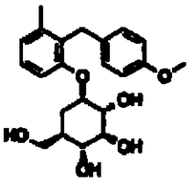
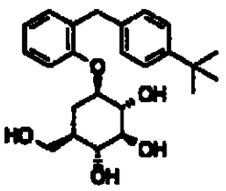
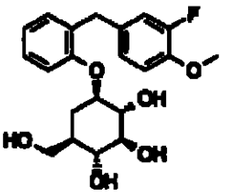
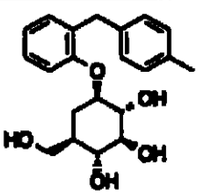
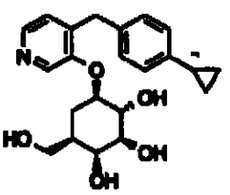
500

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 23		Ejemplo 28	
Ejemplo 24		Ejemplo 29	
Ejemplo 25		Ejemplo 30	
Ejemplo 26		Ejemplo 31	
Ejemplo 27		Ejemplo 32	

[0393] [Tabla 5]

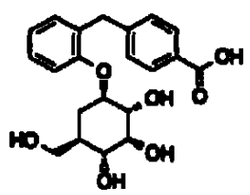
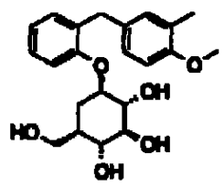
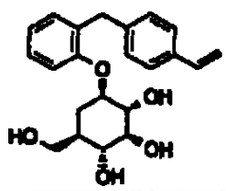
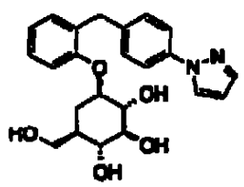
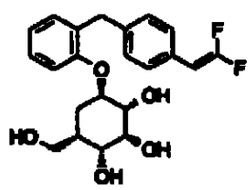
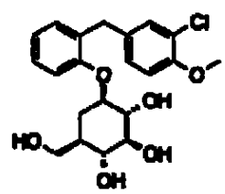
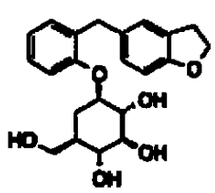
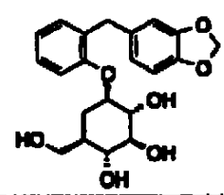
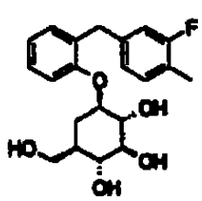
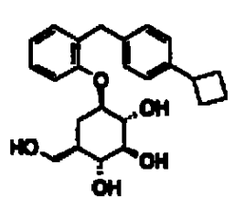
Tabla 5

501

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 33		Ejemplo 38	
Ejemplo 34		Ejemplo 39	
Ejemplo 35		Ejemplo 40	
Ejemplo 36		Ejemplo 41	
Ejemplo 37		Ejemplo 42	

[0394] [Tabla 6]

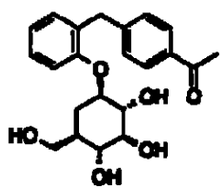
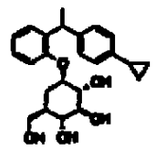
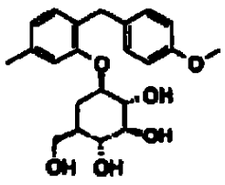
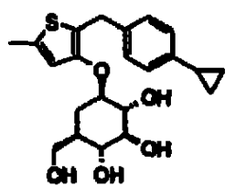
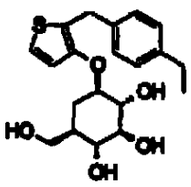
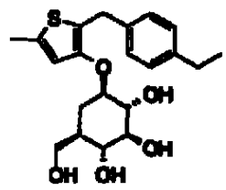
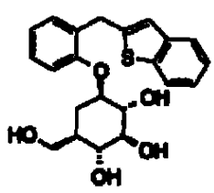
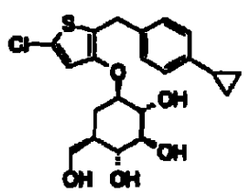
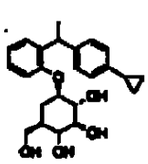
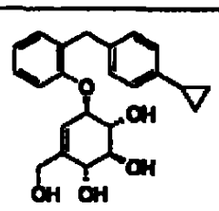
Tabla 6

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 43		Ejemplo 48	
Ejemplo 44		Ejemplo 49	
Ejemplo 45		Ejemplo 50	
Ejemplo 46		Ejemplo 51	
Ejemplo 47		Ejemplo 52	

[0395] [Tabla 7]

Tabla 7

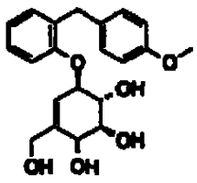
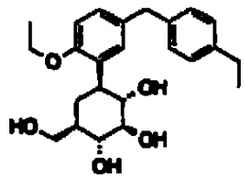
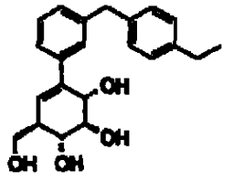
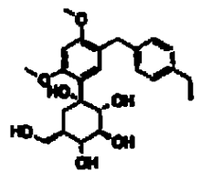
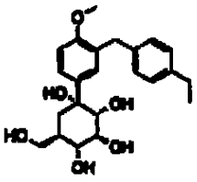
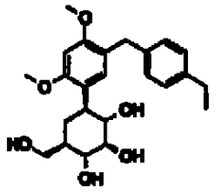
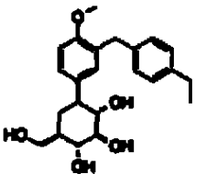
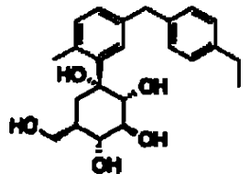
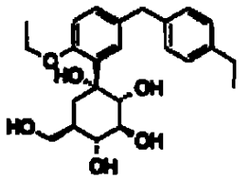
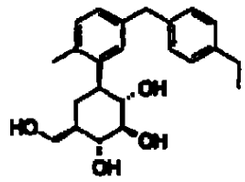
503

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 53		Ejemplo 58	 Isómero mas polar
Ejemplo 54		Ejemplo 59	
Ejemplo 55		Ejemplo 60	
Ejemplo 56		Ejemplo 61	
Ejemplo 57	 Isómero menos polar	Ejemplo 62	

[0396] [Tabla 8]

Tabla 8

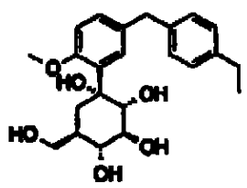
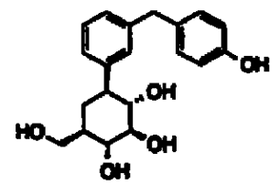
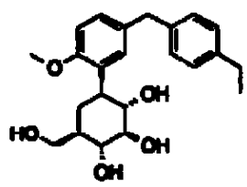
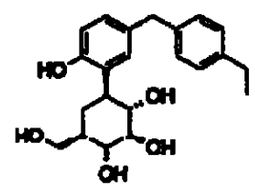
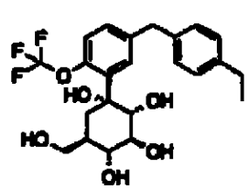
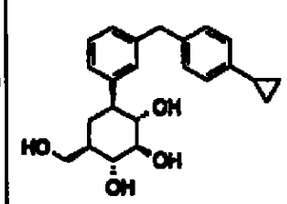
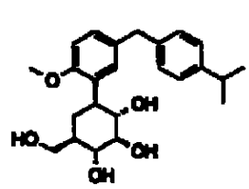
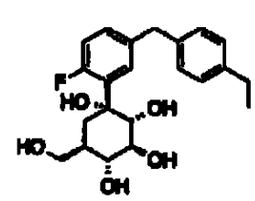
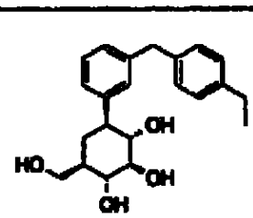
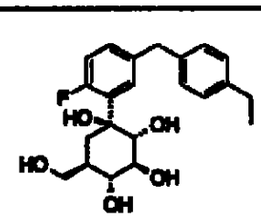
504

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 63		Ejemplo 68	
Ejemplo 64		Ejemplo 69	
Ejemplo 65		Ejemplo 70	
Ejemplo 66		Ejemplo 71	
Ejemplo 67		Ejemplo 72	

[0397] [Tabla 9]

Tabla 9

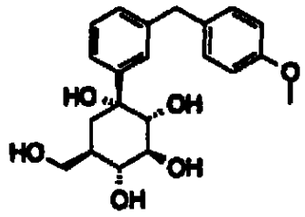
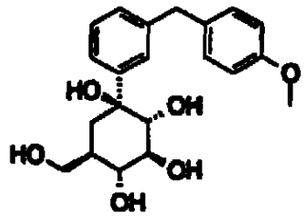
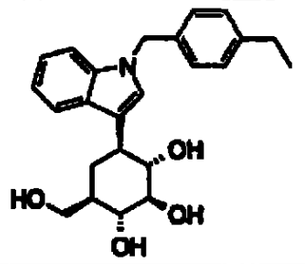
505

Ejemplo	Fórmula Estructural	Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 73		Ejemplo 78	
Ejemplo 74		Ejemplo 79	
Ejemplo 75		Ejemplo 80	
Ejemplo 76		Ejemplo 81	
Ejemplo 77		Ejemplo 82	

[0398] [Tabla 10]

Tabla 10

506

Ejemplo	Fórmula Estructural
Ejemplo 83	
Ejemplo 84	
Ejemplo 85	

[0399] Ejemplo Experimental 1

Ensayo para confirmar la acción inhibidora de los co-transportadores Na^+-Glucosa (SGLT1 y SGLT2)

(1) Preparación del Vector de Expresión SGLT1 Humano

Se desarrolla PCR mediante KOD+ polimerasa de ADN (un producto de Toyobo Co., Ltd.) al tomar una librería de cADN derivada de intestino delgado humano (un producto de Clontech) como una plantilla con el uso de un iniciador de ADN sintetizado para amplificar el cADN SGLT1. Luego, se clona el fragmento amplificado para el vector pcRII-Topo con el uso de un Kit Promotor de Clonación Dual Topo TA (un producto de Invitrogen) e introducido en células competentes de

E. coli (TOP10, un producto de Invitrogen) y los clones que exhiben resistencia a la ampicilina se proliferan en un medio LB que contiene ampicilina (50 mg/L). Del *E. coli* proliferado, se purifica un plásmido de acuerdo con la forma usual (ver Maniatis et al., Molecular Cloning). Al tomar este plásmido como una plantilla, el PCR se desarrolla mediante KOD+ polimerasa de ADN con el uso de iniciador de ADN sintético en el que los sitios de reconocimiento de enzima de restricción se han introducido para amplificar el cADN SGLT1 humano (un fragmento agregado con un sitio de reconocimiento RI Eco sobre el lado corriente arriba y un sitio de reconocimiento Hind III en lado corriente abajo). Este fragmento amplificado se somete a digestión Eco RI y Hind III, y los fragmentos digeridos se conectan con los sitios de reconocimiento del vector de expresión pcADN 3.1(-) (un producto de Invitrogen) con el uso de un kit de Ligación de ADN Rápido (un producto de Roche Diagonostic). El vector de expresión conectado se introduce en las células *E. coli* competentes (DH5α, un producto de Invitrogen) y se proliferan en un medio LB que contiene ampicilina para obtener un vector de expresión SGLT1 humano de acuerdo con la forma usual.

[0400] (2) Preparación del Vector PCR de Expresión SGLT2 Humano se desarrolla mediante KOD+ polimerasa de ADN al tomar una librería de cADN derivada de riñón humano (un producto de Clontech) como una plantilla con el uso de un iniciador de ADN sintetizado para amplificar el cADN SGLT2. Luego, el fragmento amplificado se clona para el vector pcRII-Topo con el uso del Kit Promotor Dual de Clonación Topo TA y luego introducido en las células competentes *E. coli* (TOP10) y los clones que exhiben resistencia a la ampicilina se proliferan en un medio LB que contiene ampicilina (50 mg/L). Del *E. coli* proliferado, se purifica un plásmido de acuerdo con la forma usual. Al tomar este plásmido como una plantilla, el PCR se desarrolla mediante KOD+ADN de polimerasa con el uso de un iniciador de

ADN sintético en el que los sitios de reconocimiento de enzima de restricción se han introducido para amplificar el cADN SGLT2 humano (un fragmento agregado con el sitio de reconocimiento Xho I en el lado corriente arriba y un sitio de reconocimiento Hind III en el lado corriente abajo). Este fragmento amplificado se somete a digestión Xho I y Hind III, y los fragmentos digeridos se conectan a sus sitios de reconocimiento del vector de expresión pcADN 3.1(-) con el uso un kit de ligación de ADN Rápido. El vector de expresión conectado se introduce en las células competentes *E. coli* (DH5α) y proliferan en un medio LB que contiene ampicilina para obtener un vector de expresión SGLT2 humano de acuerdo con la forma usual.

[0401] (3) Preparación de la Célula de Expresión Estable SGLT1 Humana y la Célula de Expresión Estable SGLT2 Humana

El vector de expresión SGLT1 humano o el vector de expresión SGLT2 humano que se digiere con la enzimka de restricción Pvu I humano se introduce en células CHO-K1 con el uso de FuGene (un producto de Roche Diagonostics). Después de introducción del gen, las células se incuban en un medio DMEM (un producto de Gibco) que contiene penicilina (50 U/moL, un producto de Sigma), estreptomicina (50 mg/L, un producto de Sigma), Geneticin (200 mg/L, un producto de NakaLai Tesque) y 20% de suero bovino fetal en la presencia de 5% CO_2 a 37° C durante aproximadamente tres semanas para obtener clones con resistencia a la Genticina. A partir de estos clones, la células capaces de expresar el SGLT1 humano establemente o el SGLT2 humano se seleccionan y obtienen al utilizar la actividad de toma de azúcar dependiente de sodio (metil-α-D-glucopiranosida) como un índice.

[0402] (4) Medición de la Actividad de Inhibición de la Toma de Metil-α-D-glucopiranosida

Las células CHO de expresión estable del SGLT1 humano o la célula CHO de expresión estable del SGLT2 humano se siembran en una placa de 96-pozos a un densidad de 30,000 a 40,000 células/pozo e incuban durante seis días. Luego, se remueve la placa de cultivo del medio, y un amortiguador de pretratamiento (un amortiguador que contiene 140 mM de cloruro de colina, 2 mM de cloruro de potasio, 1 mM de cloruro de calcio, 1 mM de cloruro de magnesio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico y tris(hidroximetil)-aminometano y que tiene un pH de 7.4) se agrega en una cantidad de 150 μL por pozo y luego se deja hasta reposos a 37° C durante 20 minutos. El amortiguador de pretratamiento se remueve y el amortiguador de pretratamiento se agrega de nuevo en una cantidad de 50 μL por pozo y luego se deja para reposo a 37° C durante 20 minutos. A 100 mL de un amortiguador (un amortiguador que contiene 140 mM de cloruro de sodio, 1 mM de cloruro de potasio, 1 mM de cloruro de magnesio, 1 mM de metil-α-D-glucopiranosida, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico y tris(hidroximetil)aminometano y que tiene un pH de 7.4), se agrega y mezcla 6.3 mL de metil-α-D-(U-^{14}C)glucopiranosida (200 mCi/L, un producto de Amersham Pharmacia Biotech) para prepare un amortiguador de toma, y un compuesto de ensayo se disuelve en este amortiguador de toma y la solución resultante se utiliza como un amortiguador para determinar la actividad de inhibición. Adicionalmente, como un control, se utiliza un ensayo de amortiguador de toma libre de compuesto.

Adicionalmente, con el fin de determinar una toma básica en la ausencia del compuesto de ensayo y sodio, un amortiguador de toma básica contiene 140 mM

de cloruro de colina en cambio de cloruro de sodio se prepara en la misma forma y utilizada en la determinación. El amortiguador de pretratamiento se remueve de los pozos de la placa de cultivo y se agrega un amortiguador para determinar la actividad de inhibición en una cantidad de 35 μL por pozo y se deja para reposo a 37° C durante 45 minutos. Luego, se remueve el amortiguador para determinar la actividad de inhibición y el amortiguador de lavado (un solución de amortiguador que contiene 140 mM de cloruro de colina, 2 mM de cloruro de potasio, 1 mM de cloruro de calcio, 1 mM de cloruro de magnesio, 10 mM de metil-α-D-glucopiranosida, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]etanosulfónico y tris-(hidroximetil)aminometano y que tiene un pH de 7.4) se agrega en una cantidad de 300 μL por pozo y se remueve inmediatamente. Esta operación de lavado se repite de nuevo y se agrega una solución de solubilización celular (1 M de hidróxido de sodio y 0.1% de lauril sulfato de sodio) en una cantidad de 30 μL por pozo para solubilizar células. A estas se agrega 15 μL de 2 M de ácido clorhídrico, y 40 μL de la solución obtenida se transfiere a una placa Luma (un producto de Packard) y se deja para reposo durante la noche a temperatura ambiente para evaporar el solvente. La radioactividad de la muestra sobre la placa se determina en una Topcount (fabricado por Packard). La concentración del compuesto de ensayo (valor IC_{50}) que inhibe el 50% de la toma, cuando el valor obtenido al deducir una toma básica de la toma de control de toma como 100%, se calcula de la curva de inhibición de concentración al utilizar un software aritmético (ELfit ver.3). Como un resultado, los compuestos de la presente invención exhiben acción de inhibición SGLT2 destacada. Los valores IC_{50} para la inhibición del SGLT2 de los compuestos representativos de la presente invención se muestran en la Tabla 11.

[0403] [Tabla 11]

Tabla 11

Compuesto de Ensayo	Valor IC_{50} (nM)	Compuesto de Ensayo	Valor IC_{50} (nM)
Ejemplo 1	61	Ejemplo 59	8.9
Ejemplo 2	111	Ejemplo 62	7.1
Ejemplo 8	7	Ejemplo 64	6.6
Ejemplo 11	14	Ejemplo 68	18
Ejemplo 12	18	Ejemplo 69	5.1
Ejemplo 25	31	Ejemplo 70	7.4
Ejemplo 42	7.7	Ejemplo 73	11
Ejemplo 44	16	Ejemplo 54	14
Ejemplo 55	17		

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

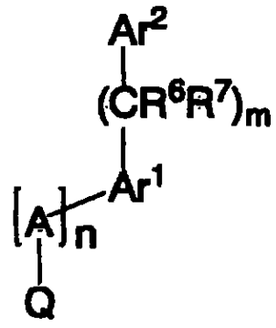
[0404] Mediante la presente invención, los compuestos de ciclohexano que exhiben la acción de actividad SGLT2 inhibidora o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden suministrar. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para diabetes, enfermedades relacionadas con diabetes o complicaciones diabéticas.

512

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)

[Fórmula 1]



(I)

en donde

A es -O-, $-CH_2-$, o -NH-;

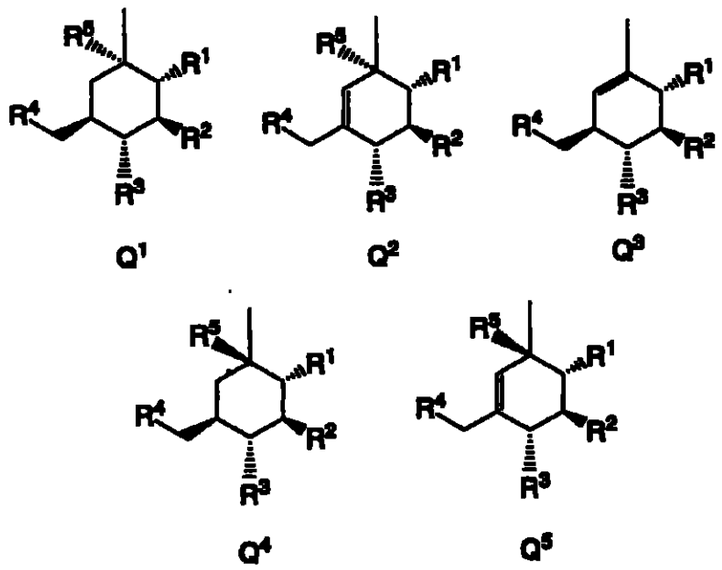
n es un entero seleccionado de 0 y 1;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6

m es un entero seleccionado de 1 a 3;

Q se selecciona de Q^1 a Q^5 se representa por la siguiente fórmula:

[Fórmula 2]



Q^1 Q^2 Q^3 Q^4 Q^5

en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 cada uno se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Ra, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Ra, un grupo aralquiloxi C_7-C_{14} que puede ser sustituido con uno o más Rb, y -OC(=O)Rx;

Rx es un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Ra, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rb, un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rb, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Ra, or -NReRf,

Ar^1 es un grupo arileno que puede ser sustituido con uno o más Rb, o un grupo heteroarileno que puede ser sustituido con uno o más Rb, en donde el grupo heteroarileno puede formar un anillo fusionado con un carbociclo aromático o un heterociclo aromático;

Ar^2 es un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rb, o un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rb;

Ra se selecciona cada uno independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_6, un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6, un grupo alquilsufonilo C_1-C_6, -NRfRg, y un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc;

Rb se selecciona cada uno independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo alquenilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo aralquilo C_7-C_{14} que puede ser sustituido con uno o más Rd, un átomo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_6, un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6, un grupo alquilsulfonil C_1-C_6, -NRfRg, un grupo alquilcarbonilo

515
515

C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo alquilenodioxi C_1-C_3, un grupo heterociclilo, -CO_2Ri, y -CONRiRj;

Rc se selecciona cada uno independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6, y un grupo di(alquil C_1-C_6)amino;

Rd se selecciona cada uno independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo C_7-C_{14} que puede ser sustituido con uno o más átomos de halógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6, y un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino;

Re es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, o un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rd;

Rf es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo a C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc;

Rg es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede ser sustituido con uno o más Rd, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarboxi C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, o un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc;

Re y Rf, y Rf y Rg pueden formar un heterociclo de 4- a 7- miembros junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, respectivamente: y

Ri y Rj se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede ser sustituido con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que puede ser sustituido con uno o más Rc, y un grupo aralquilo C_7-C_{14} que puede ser sustituido con uno o más Rd,

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -O- o -NH-, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se une al átomo del anillo adyacente al átomo del anillo al cual el sustituyente A está unido a Ar^1, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el sustituyente $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ se une a un segundo átomo del anillo que parte del átomo de anillo al que Q se une con Ar^1, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde m es 1,
o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Ar^1 es un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno, o un grupo pirazolileno, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb,
o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihirobenzotienilo, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb,
o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo hidroxi y -OC(=O)Rx,
o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1; n es 1; A es -O- o -NH-; Ar^1 es un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno, o un grupo pirazolileno, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb; Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo hidroxi y
-OC(=O)Rx,
o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

519
519

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1: n es 0: Ar^1 es un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo tienileno, un grupo piridinileno, un grupo indolileno o un grupo pirazolileno, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb: Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihirobenzotienilo, en donde estos grupos se pueden sustituir con uno o más Rb: y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo hidroxi y -OC(=O)Rx, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

13. Un compuesto seleccionado de:

[2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida; [1S,2R,3R,4R,6S]-4-hidroximetil-6-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3-triol;

[2-(4-trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-ciclopentilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-clorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(2-bencilfenil)-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-isopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclopropilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-n-propilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metilsulfanilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[3-fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3-trifluorometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

520

[2-(4-metoxibencil)-4-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-4-metoxifenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metoxibencil)-6-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metoxibencil)-4-fluorofenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3-fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[5-fluoro-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metilsulfonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-fluorobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3,4-dimetoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-etilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-hidroxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-cianobencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-trifluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-aminometilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[5-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metoxicarbonilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-carbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-N,N-dimetilcarbamoilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-difluorometoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-terc-butilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida; [2-(4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)fenil]-5-trifluorometiltiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

521

[3-metoxi-2-(4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metoxibencil)-3-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3-fluoro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[4-(4-ciclopropilbencil)piridin-3-il]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-carboxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-vinilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

{2-[4-(2,2-difluorovinil)bencil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(3-fluoro-4-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-metoxi-3-metilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-pirazol-1-ilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3-cloro-4-metoxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(3,4-metilenedioxibencil)fenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-ciclobutilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-acetilbencil)fenil]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-metoxibencil)-5-metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(4-etilbencil)tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

[2-(benzotiofen-2-il)metilfenil]-5a-carba-β-D-gluco-piranosida;

(R)-{2-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]fenil)-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(S)-(2-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]fenil}-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-ciclopropilbencil)-5-metiltiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[2-(4-etilbencil)-5-metiltiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

[5-cloro-2-(4-ciclopropilbencil)tiofen-3-il]-5a-carba-β-D-glucopiranosida;

(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-ciclopropilbencil)fenoxi]-4-(hidroximetil)ciclohex-4-ene-1,2,3-triol;

(1R,2S,3R,6R)-4-hidroximetil-6-[2-(4-metoxibencil)-fenoxi]ciclohex-4-eno-1,2,3-triol;

(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohex-4-eno-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)-4-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-etoxi-5-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2,4-dimetoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2,4-dimetoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-metilfenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-metilfenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-metoxifenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-metoxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-trifluorometoxi-fenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tretraol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-isopropilbencil)-2-metoxi-fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-etilbencil)fenil]-6-(hidroxi-metil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-hidroxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-etilbencil)-2-hidroxifenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-ciclopropilbencil)fenil]-6-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-etilbencil)-2-fluorofenil]-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2R,3S,4R,5R)-5-hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3,4-tetraol;

(1S,2R,3S,4R,5R)-5-hidroximetil-1-[3-(4-metoxibencil)-fenil]ciclohexano-1,2,3,4-tetraol; y

4-[1-(4-etilbencil)-1H-indol-3-il]-6-(hidroximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol,

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se utiliza como un inhibidor co-transportador Na^+-glucosa.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se

524

utiliza para prevenir o tratar diabetes, complicaciones diabéticas causadas por hiperglicemia, u obesidad.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la diabetes es diabetes dependiente de insulina (diabetes Tipo I) o diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II).

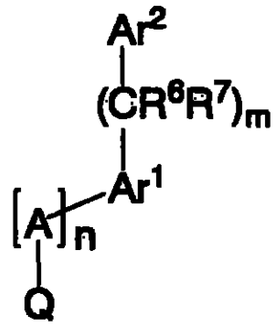
17. Un método para prevenir o tratar diabetes tal como diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo I) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas causadas por hiperglicemia u obesidad, la cual comprende administrar una cantidad terapéutica efectiva a un paciente de acuerdo con la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

525

RESUMEN

Un derivado de ciclohexano que tiene la función de reducir un nivel de azúcar en la sangre y que tiene propiedades preferidas requeridas de medicina, tal como actividad de droga de larga duración, estabilidad metabólica, y seguridad; y una composición médica para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades atribuidas a hiperglicemia, tal como diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus dependiente de insulina (diabetes tipo 1) o diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes tipo 2), complicaciones de diabetes, y obesidad. El derivado es un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]

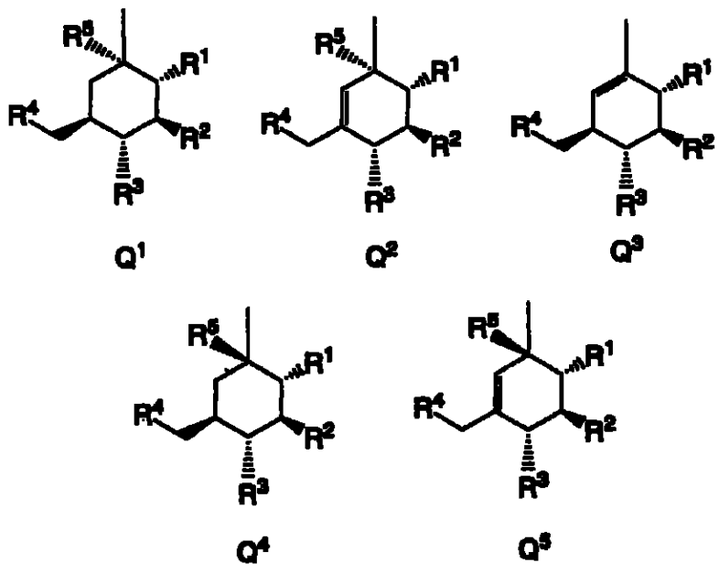


(I)

(en donde A es -O-, $-CH_2-$, o -NH-; n es un entero seleccionado entre 0 y 1; R^6 y R^7 son cada una independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es un entero seleccionado entre 1-3; Q se selecciona entre las siguientes fórmulas Q^1 a Q^5;

[Fórmula 2]

526



Ar^1 es un arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido, con la condición de que el heteroarileno puede estar unido a un carbociclo aromático o heterociclo aromático para formar un anillo fusionado; y Ar^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), una prodroga del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. También se suministran una medicina, una composición medicinal o similar, cada una contiene el compuesto.

527

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/013634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C43/23 (2006.01), *C07C43/253* (2006.01), *C07C65/26* (2006.01), *C07C69/94* (2006.01), *C07C217/56* (2006.01), *C07C235/42* (2006.01), *C07C255/54* (2006.01), *C07C317/22* (2006.01), *C07C323/20* (2006.01), *C07D209/12* (2006.01), *C07D307/80*
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)
C07C43/23 (2006.01), *C07C43/253* (2006.01), *C07C65/26* (2006.01), *C07C69/94* (2006.01), *C07C217/56* (2006.01), *C07C235/42* (2006.01), *C07C255/54* (2006.01), *C07C317/22* (2006.01), *C07C323/20* (2006.01), *C07D209/12* (2006.01), *C07D307/80*

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 practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/64606 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 August, 2002 (22.08.02), & US 2004/138148 A1 & EP 1367060 A1	1-16
A	US 2003/114390 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 19 June, 2003 (19.06.03), (Family: none)	1-16
A	WO 04/14931 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2004 (19.02.04), & EP 1528066 A1 & WO 04/14930 A1	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 application or patent 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
06 October, 2005 (06.10.05)	25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

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

528

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/013634

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/013634

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

(2006.01), ***C07D317/54*** (2006.01), ***C07D213/65*** (2006.01), ***C07D231/12*** (2006.01), ***C07D333/32*** (2006.01), ***C07D333/56*** (2006.01), ***A61K31/085*** (2006.01), ***A61K31/343*** (2006.01), ***A61K31/4409*** (2006.01), ***A61K31/415*** (2006.01), ***A61K31/381*** (2006.01), ***A61P3/04*** (2006.01), ***A61P3/10*** (2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

(2006.01), ***C07D317/54*** (2006.01), ***C07D213/65*** (2006.01), ***C07D231/12*** (2006.01), ***C07D333/32*** (2006.01), ***C07D333/56*** (2006.01), ***A61K31/085*** (2006.01), ***A61K31/343*** (2006.01), ***A61K31/4409*** (2006.01), ***A61K31/415*** (2006.01), ***A61K31/381*** (2006.01), ***A61P3/04*** (2006.01), ***A61P3/10*** (2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

[redacted]

F RMATO DE DIGITALIZACIO
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

530

Item		Expediente No	07-008868	No de Folio
			No de unidades	√
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	X	1	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones:

Contiene Acta Final

532
531

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008888- -00000-0000
Fec: 2007-01-30 17:29:52 Usu. 2008 NUEVACREACIONES
Tra. 11 PATENTE ITR
Eve: 3/0 PATENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 532

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4,260
FECHA : ENERO 15 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted]ELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272334	15/01/2007	33,577,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

[redacted]NSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 14419 841 005 8

532

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-000000- -00000-0000
Fec: 2007-01-30 17:34:32 Usu: 2000 NUEVOS RADICADOS
Ofi: 11 PATENTES
Ewi: 3/8 FABENAL30NAL1
Act 411 PRESENTACION Folios: 532

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

533

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 534

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

REFERENCIA	Radicación No.	07 8868
	Solicitud internacional	PCT/JP2005/013634
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2987
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 09 MAYO 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa11