



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332798

(13) B1

NORGE

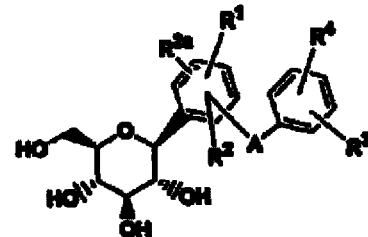
(51) Int Cl.
C07H 15/203 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20070149	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.02 PCT/US2000/27187
(22)	Inng.dag	2007.01.09	(85)	Videreføringsdag	2007.01.09
(24)	Løpedag	2000.10.02	(30)	Prioritet	1999.10.12, US, 60/158,773 2000.04.05, US, 60/194,615
(41)	Alm.tilgj	2002.06.10			
(45)	Meddelt	2013.01.14			
(62)	Avdelt fra	20021721, med inndato 2002.04.11			
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Co, P O Box 4000, US-NJ08543-4000 PRINCETON, USA			
(72)	Oppfinner	Philip M Sher, 18 Mifflin Court, US-NJ08536 PLAINSBORO, USA William N Washburn, 120 Pleasant Valley Road, US-NJ08560 TITUSVILLE, USA Wei Meng, 404 Bollen Court, US-NJ08534 PENNINGTON, USA Gang Wu, 390 Rosedale Road, US-NJ08540 PRINCETON, USA Bruce A Ellsworth, 7 Glenview Drive, US-NJ08540 PRINCETON, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Mellomprodukter for syntese av C-aryl-glukosid-SGLT2-inhibitorer			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9831697 A1 Kuribayashi et al., J. Carbohydrate Chem., 18(4), 371-82 (1999).			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives SGLT2-inhibitorforbindelser med formelen hvor R^1 , R^2 og R^{2a} uavhengig er hydrogen, OH, OR^5 , lavere alkyl, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^5 , eller halogen, eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} sammen med karbonatomene som de er tilknyttet, kan danne en annelert fem-, seks- eller syv-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring; R^3 og R^4 er uavhengig hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr , OCH_2Ar , lavere alkyl, cykloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$ halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h}R^{6a})$, $-CONR^{6b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSOgR^{501}$, $-NHSO_2Ar$, Ar , $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar$, eller en fem-, seks- eller syv-leddet heterocyklisk ring, eller hvor R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er tilknyttet danner en annelert fem-, seks- eller syv-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring; R^5 , R^{53} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} og R^{5i} er uavhengig lavere alkyl; R^6 , R^{63} , R^{6b} , R^{6c} og R^{6d} er uavhengig hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl eller cykloalkyl, eller R^6 og R^{6a} sammen med nitrogenomet som de er tilknyttet, danner en annelert fem-, seks- eller syv-leddet heterocyklisk ring; A er O, S, NH eller $(CH_2)_n$, hvor n er 0-3. Det tilveiebringes også en fremgangsmåte for behandling av diabetes og beslektede sykdommer ved å anvende en SGLT2-inhiberende mengde av ovennevnte forbindelse, alene eller i kombinasjon med et annet antidiabetisk middel eller annet terapeutisk middel.



Oppfinnelsesområde

Foreliggende oppfinnelse vedrører mellomprodukter for syntese av C-aryl-glukosider som er inhibitorer av natrium-avhengige glukose-transportører som finnes i tarm og nyre (SGLT2), og er anvendelige for behandling av diabetes, spesielt type II diabetes, så vel som hyperglykemi, hyperinsulinemi, fedme, hypertriglyceridemi, Syndrom X, diabeteskomplikasjoner, aterosklerose og beslektede sykdommer, ved å anvende slike C-aryl-glukosider alene eller i kombinasjon med ett, to eller flere andre typer antidiabetiske midler og/eller ett, to eller flere andre terapeutiske midler, så som hypolipidemiske midler.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Omkring 100 millioner mennesker av jordens befolkning lider av type II diabetes (NIDDM) som kjennetegnes ved hyperglykemi som følge av for stor glukoseproduksjon i leveren og perifer insulinresistens, hvis opphav hittil er ukjent. Hyperglykemi ansees som hovedrisikofaktoren for utviklingen av diabeteskomplikasjoner og bidrar sannsynligvis direkte til den svekkede insulinsekresjon som sees ved fremskreden NIDDM. Normalisering av plasmaglukose hos NIDDM-pasienter ville kunne forventes å forbedre insulinvirkingen og utsette utviklingen av diabeteskomplikasjoner. En inhibitor av den natrium-avhengige glukosetransportør SGLT2 i nyren ville kunne forventes å bidra til normaliseringen av plasmaglukosenivåer, og muligens kroppsvekt, ved å forbedre glukoseutskilling.

Utviklingen av nye sikre og peroralt virksomme antidiabetesmidler er også ønskelig for å utfylle eksisterende terapier, inklusivt sulfonylureaforbindelsene, tiazolidindionene, metformin og insulin, og for å unngå de eventuelle bivirkninger som er assosiert med anvendelsen av disse andre midlene.

Hyperglykemi er et kjennetegn på type II diabetes (NIDDM), og gjennomført kontroll av plasmaglukosenivåene hos diabetikere kan utsette utviklingen av diabeteskomplikasjoner og beta-cellesvikt som sees ved fremskreden sykdom. Plasmaglukose filtreres normalt i nyrens glomerulus og reabsorberes aktivt i den proksimale tubulus. SGLT2 synes å være den hovedtransportør som er ansvarlig for gjenopptak av glukose på dette sted. Den SGLT2-spesifikke inhibitor phlorizin eller nært beslektede analoger, inhiberer denne gjenopptaksprosess i diabetiske gnagere og hunder og resulterer i normalisering av plasmaglukosenivåer ved å fremme glukoseutskilling uten hypoglykemiske bivirkninger. Langtids (6 måneder) behandling

av Zucker-diabetiske rotter med SGLT2-inhibitor har vært rapportert å forbedre insulinrespons på glykemi, forbedre insulinfølsomhet og forsinke inntreden av nefropati og neuropati i disse dyrene uten påvisbar patologi i nyren og ingen elektrolytt-ubalanse i plasma. Selektiv inhibering av SGLT2 i diabetiske pasienter ville forventes å normalisere plasmaglukose ved å øke utskillingen av glukose i urinen, hvorved insulinfølsomheten forbedres og utviklingen av diabetes-komplikasjoner forsinkes.

90% av glukose-gjenopptaket i nyren skjer i epitelcellene i det tidlige S1-segmentet av nyrebarkens proksimale tubulus, og SGLT2 er antagelig den hovedtransportør som er ansvarlig for dette gjenopptak. SGLT2 er et 672 aminosyrers protein som inneholder 14 membran-omspennende segmenter som hovedsakelig uttrykkes i det tidlige S1-segment av nyrens proksimale tubuli. Substratspesifisiteten, natrium-avhengigheten og lokaliseringen av SGLT2 stemmer overens med egenskapene høy kapasitet, lav affinitet, natrium-avhengig glukosetransport tidligere karakterisert i humane proksimale tubuli i nyrebarken. I tillegg tyder hybridutarmingsstudier på at SGLT2 er den fremherskende Na^+ /glukose-kotransportør i S1-segmentet av den proksimale tubulus, siden praktisk talt all Na-avhengig glukosetransportaktivitet som kodes i mRNA fra rotte-nyrebarken, inhiberes med et anti-sense oligonukleotid som er spesifikt for rotte SGLT2. SGLT2 er et kandidatgen for enkelte former av familiær glukosuri, en genetisk abnormitet hvor renal glukosereabsopsjon er svekket i varierende grad. Ingen av disse syndromene som hittil er undersøkt kartlegges til SGLT2-locuset på kromosom 16. Studiene av høyt homologe gnager SGLT tyder sterkt på SGLT2 som den vesentlig renale natrium-avhengige transportør av glukose og tyder på at det glukosuri-locus som er kartlagt, koder for en SGLT2-regulator. Inhibering av SGLT2 ville forventes å redusere plasmaglukosenivåer via forbedret glukoseutsondring hos diabetiske pasienter.

SGLT1, en annen Na-avhengig glukose-kotransportør som er 60% identisk med SGLT2 på aminosyrenivået, uttrykkes i tynntarmen og i det mer distale S3-segment av nyrens proksimale tubulus. På tross av deres sekvenslikheter kan human SGLT1 skjelles fra SGLT2 biokjemisk. For SGLT1 er det molare forhold mellom Na^+ og transportert glukose 2:1, mens forholdet for SGLT2 er 1:1. K_m for Na^+ er 32 og 250-300 mM for henholdsvis SGLT1 og SGLT2. K_m -verdier for opptak av glukose og den ikke metaboliserbare glukoseanalog α -metyl-D-glukopyranosid (AMG) er lignende for SGLT1 og SGLT2, dvs. 0,8 og 1,6 mM (glukose) og 0,4 og

1,6 mM (AMG) for henholdsvis SGLT1- og SGLT2-transportører. De to transportørene varierer imidlertid med hensyn til deres substratspesifisiteter for sukkere som galaktose, som er et substrat bare for SGLT1.

Administrering av phlorizin, en spesifikk inhibitor av SGLT-aktivitet, ga bevis
5 for konseptet *in vivo* ved å fremme glukoseutskilling, senke plasmaglukose ved
fasting og næringsinntak og ved å fremme glukoseutnyttelse uten hypoglykemiske
bivirkninger i flere diabetiske gnagermodeller og i én diabetesmodell på hund. Det
har ikke vært observert noen skadelige virkninger på plasma-ionebalanse, nyre-
funksjon eller nyremorfologi som følge av phlorizinbehandling så lenge som 2 uker.
10 Dessuten har det ikke vært observert hypoglykemiske eller andre uheldige virkninger
når phlorizin administreres til normale dyr, på tross av forekomsten av glukosuri.
Administrering av en inhibitor av renale SGLT over en 6 måneders periode (Tanabe
Seiyaku) ble rapportert å forbedre plasmaglukose ved faste og næringsinntak,
forbedre insulinsekresjon og utnyttelse i overvektige NIDDM-rottemodeller, og utsette
15 utviklingen av nefropati og neuropati i fravær av hypoglykemiske eller renale
bivirkninger.

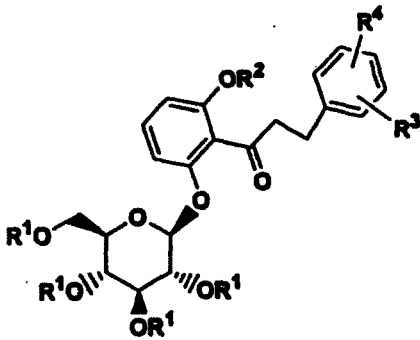
Phlorizin selv er ikke attraktiv som peroralt medikament siden det er en
uspesifikk SGLT1/SGLT2-inhibitor som i tarmen hydrolyseres til dets aglykon
phloretin, som er en potent inhibitor av fasilitert glukosetransport. Samtidig inhibering
20 av fasiliterende glukosetransportører (GLUT) er uønsket, siden slike inhibitorer ville
forventes å forverre perifer insulinresistens, så vel som fremme hypoglykemi i CNS.
Inhibering av SGLT1 ville også kunne ha alvorlige skadelige konsekvenser, som
illustrert gjennom det arvelige syndrom glukose-galaktosemalabsorpsjon (GGM),
hvor mutasjoner i SGLT1 kotransportøren resulterer i svekket glukoseopptak i
25 tarmen og livstruende diaré og dehydrering. De biokjemiske forskjellene mellom
SGLT2 og SGLT1, så vel som graden av sekvensdivergens mellom dem, muliggjør
identifisering av selektive SGLT2-inhibitorer. De familiære glukosurisyndromene er
tilstander hvor intestinal glukosetransport og renal transport av andre ioner og amino-
syrer er normal. Pasienter med familiær glukosuri synes å utvikles normalt, har
30 normale plasmaglukosenivåer og synes ikke å lide av vesentlige helsemessige
mangler som følge av deres forstyrrelse, på tross av iblant ganske høye (110-
114 g/dag) nivåer av utskilt glukose. Hovedsymptomene som er tydelige i disse
pasientene er polyfagi, polyuri og polydipsi, og nyrene synes å være normale i
struktur og funksjon. Fra hittil tilgjengelige indikasjoner synes således defekter i et

renalt gjenopptak av glukose å ha minimale negative langtidskonsekvenser i ellers normale individer.

De følgende referanser omtaler O-aryl-glukosid-SGLT2-inhibitorer til behandling av diabetes.

- 5 EP 598359A1 (også JP 035988) (Tanabe Seiyaku) angir forbindelser med den følgende struktur A

A



$R^1 = \text{H, acyl,}$

$R^2 = \text{H, Me}$

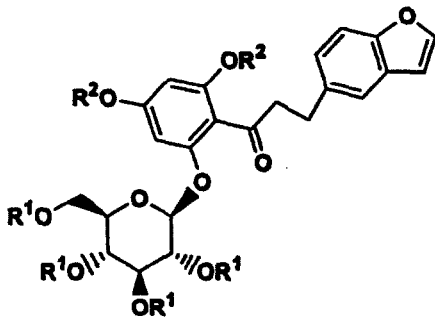
R^3, R^4 kan være en rekke ulike substituenten

10

EP 0850948A1 angir strukturer av følgende art B

15

B

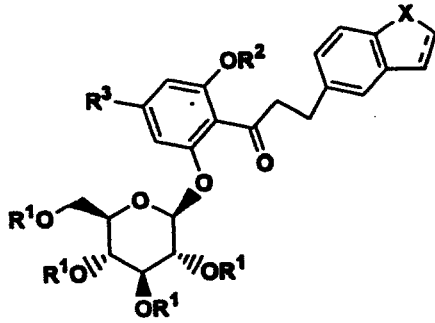


$R^1 = \text{H, acyl, CO(Oalkyl)}$

$R^2 = \text{H, allyl}$

$R^3 = \text{H eller Me}$

JP 09188625A er en utvidelse av struktur **B** som inkluderer eksempler på **B**, hvor R^3 er H og hvor den 5-leddede ring er mettet, så vel som motstykkene av benzotiofener ($O = S$) og indener ($O = CH_2$).



$R^1 = H, \text{ acyl}, \text{ CO(Oalkyl)}$

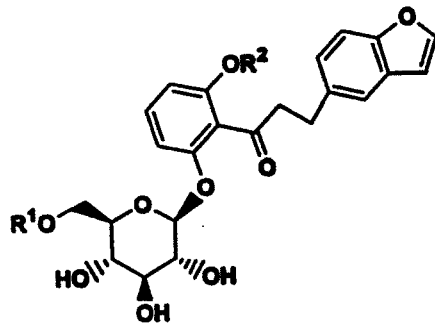
$R^2 = H, \text{ allyl}$

$R^3 = H \text{ eller Me}$

5

JP 09124685A er en utvidelse av struktur **B** for $R^3 = H$ som inkluderer derivater av mono-acylert C6-hydroksyl, hvor acylgruppen er en substituert benzoe- eller pyridyl-karboksylyre eller et uretan dannet av den tilsvarende fenol.

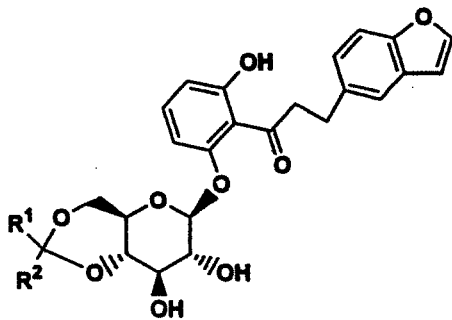
10



$R^1 = H, \text{ acylaryl}, \text{ CO(Oaryl)}$

$R^2 = H$

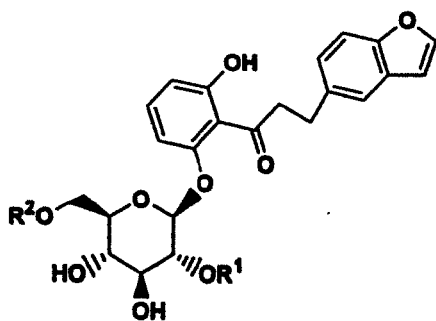
JP 09124684 angir derivater av struktur **B**



$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl}, \text{ alkoksy}, \text{ aryl eller sammen okso}$

15

EP 773226-A1 angir derivater med struktur **B**



$R^1 = \text{alkanoyl dersom } R^2 = \text{H}$

$R^2 = \text{alkoksykarbonyl dersom } R^1 = \text{H}$

5 JP 08027006-A angir derivater med struktur **A**, hvor ulike kombinasjoner av glukose-hydroksylet er acylert og synes å tilsvare EP 598359A1.

EP 684254-A1 synes å omfatte derivater med struktur **B**, angitt i JP 09188625A.

Andre angivelser og publikasjoner som beskriver SGLT2-inhibitorer innbefatter de følgende:

K. Tsujihara *et al.*, Chem. Pharm. Bull. **44**, 1174-1180 (1996)

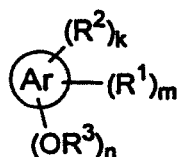
M. Hongu *et al.*, Chem. Pharm. Bull., **46**, 22-33 (1998)

M. Hongu *et al.*, Chem. Pharm. Bull. **46**, 1545-1555 (1998)

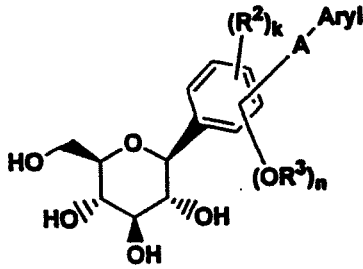
A. Oku *et al.*, Diabetes, **48**, 1794-1800 (1999)

15 JP 10245391 (Dainippon) angir 500 strukturer som hypoglykemiske midler til behandling av diabetes. Disse er O-glukosider av hydroksylerte kumariner.

WO 98/31697 angir forbindelser med strukturen



20 hvor Ar blant annet, innbefatter fenyl, bifenyl, difenylmetan, difenyletan og difenyleter, og R^1 er et glukosid, R^2 er H, OH, amino, halogen, karboksy, alkyl, cykloalkyl eller karboksamido, og R^3 er hydrogen, alkyl, eller acyl, og k, m og n er uavhengig 1-4. En undergruppe av forbindelser angitt i WO 98/3111697 inneholder forbindelser med de følgende strukturer



A er O eller $(CH_2)_x$, hvor $x = 0-3$

R^3 er hydrogen, alkyl eller acylgruppe, hvor n er 1-4

R^2 er hydrogen, alkyl, OH, NH_2 , halogen, CO_2H eller karboksimid hvor $k = 1-4$

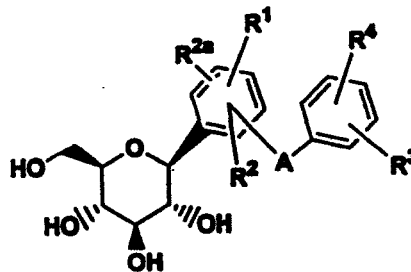
5

som er omtalt for anvendelse ved behandlingen eller forebyggelsen av blant annet inflammatoriske sykdommer, autoimmunsykdommer, infeksjoner, cancer og cancermetastaser, reperfusjonsforstyrrelser, trombose, ulcerasjoner, sår, osteoporose, diabetes mellitus og aterosklerose.

10

Beskrivelse av oppfinnelsen

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes mellomprodukter for syntese av C-aryl-glukosidforbindelser som har strukturen I



15 hvor

R^1 , R^2 og R^{2a} er uavhengig hydrogen, OH, OR^5 , C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylaminokarbonyl eller halogen eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} sammen med karbonatomene som de er tilknyttet kan danne en annelert C_1-C_3 alkylenedioksygruppe;

20

R^3 og R^4 er uavhengig hydrogen, OH, OR^{5a} , Ofenyl, OCH_2 fenyl eventuelt substituert med CN, C_1-C_6 alkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHCO_2R^{5d}$, $-NHCO_2$ fenyl eventuelt substituert med C_1-C_6 alkyl, fenyl, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenyl eller en tiadiazolyl- eller tetrazolylgruppe eventuelt substituert med C_1-C_6 alkyl eller R^3 og R^4

sammen med karbonatomene som de er tilknyttet danner en annelert C₁-C₃ alkylenedioksygruppe;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} og R⁵ⁱ er uavhengig C₁-C₆ alkyl;

R^{6b} og R^{6c} er uavhengig hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;

5 A er O, S eller (CH₂)_n hvor n er 0 – 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav;

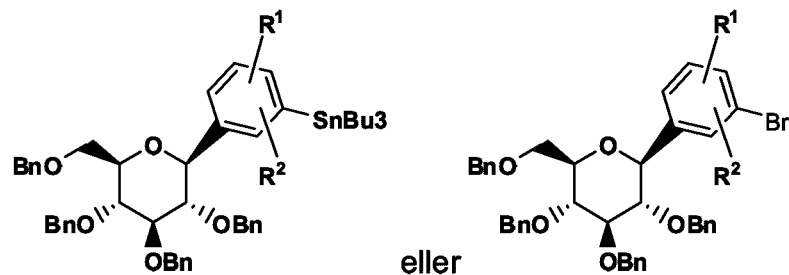
med det forbehold at hvor A er (CH₂)_n og hvor n er 0,1,2 eller 3 eller A er O, så er

minst én av R³ og R⁴ CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b},

-NHCOR^{5c}, -NH₂SO₂R^{5d}, -NH₂SO₂fenyl, fenyl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g} eller

10 -SO₂fenyl;

eller en forbindelse med strukturen



eller

hvor

R¹ og R² er uavhengig hydrogen, OH, OR⁵, C₁-C₆ alkyl,

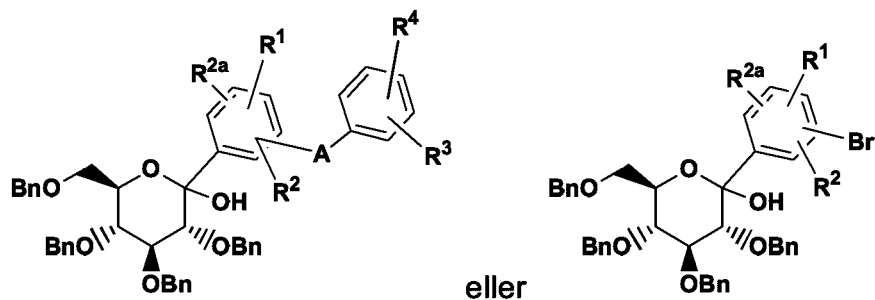
15 C₁-C₆ alkylaminokarbonyl eller halogen eller R¹ og R² sammen danner en annelert C₁-C₃ alkylenedioksygruppe; og

R⁵ og R⁵ⁱ er uavhengig C₁-C₆ alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav;

med det forbehold at hvor minst én av R¹ og R² er OH eller OR⁵, så er minst én av

20 R¹ og R² CF₃, OCF₃ eller OCHF₂;

eller en forbindelse med strukturen



eller

hvor

R¹, R² og R^{2a} er uavhengig hydrogen, OH, OR⁵, C₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ alkylaminokarbonyl eller halogen eller to av R¹, R² og R^{2a} sammen med karbonatomene som de er tilknyttet kan danne en annelert

C₁-C₃ alkylenedioksygruppe;

R³ og R⁴ er uavhengig hydrogen, OH, OR^{5a}, Ofenyl, OCH₂fenyl eventuelt
 5 substituert med CN, C₁-C₆ alkyl, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b},
 -CO₂H, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -NHCOR^{5c}, -NH₂SO₂R^{5d}, -NH₂SO₂fenyl eventuelt
 substituert med C₁-C₆ alkyl, fenyl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂fenyl eller en
 tiadiazolyl- eller tetrazolylgruppe eventuelt substituert med C₁-C₆ alkyl eller R³ og R⁴
 sammen med karbonatomene som de er tilknyttet danner en

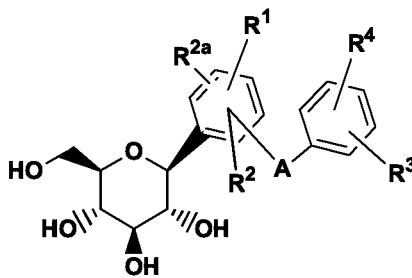
10 C₁-C₃ alkylenedioksygruppe;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} og R⁵ⁱ er uavhengig C₁-C₆ alkyl;

R^{6b} og R^{6c} er uavhengig hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;

A er O, S eller (CH₂)_n hvor n er 0 – 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

15 Mellomproduktene ifølge oppfinnelsen er anvendelige ved syntese av forbindelser med formelen I



I

20 hvor variablene er som beskrevet over og farmasøytisk akseptabelt salter derav, alle stereoisomerer derav og alle prodrug-estere derav.

Forbindelsene med formel I har virkning som inhibitorer av de natrium-
 avhengige glukosetransportørene som finnes i pattedyrs tarm og nyre og som er
 anvendelige ved behandlingen av diabetes og de mikro- og makro-vaskulære
 25 komplikasjoner av diabetes, som f.eks. retinopati, neuropati, nefropati og sårtilheling.

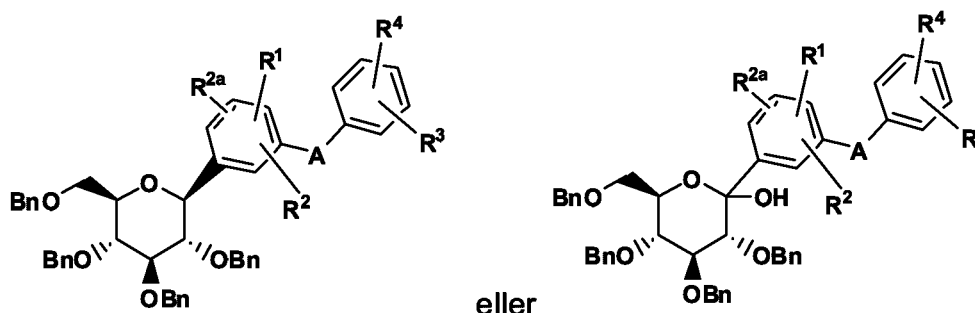
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer mellomprodukter for syntese av forbindelser med formel I.

Slike forbindelser er anvendelige for behandling eller forsinkelse av utviklingen eller inntreden av diabetes, spesielt type I og type II diabetes, inklusivt

diabeteskomplikasjoner, inklusivt retinopati, neuropati, nefropati og forsinket sårtilheling, og relaterte sykdommer, så som insulinresistens (svekket glukose-homeostase), hyperglykemi, hyperinsulinemi, forhøyde nivåer av fettsyrer eller glycerol i blodet, fedme, hyperlipidemi, inklusivt hypertriglyceridemi, Syndrom X, aterosklerose og hypertensjon, og for å øke high density lipoproteinnivåer, hvor en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med struktur I administreres til en humanpasient med behandlingsbehov.

De betingelser, lidelser og sykdommer som kollektivt omtales som «Syndrom X» (også kjent som metabolsk syndrom) er detaljert omtalt i Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., **82**, 727-34 (1997).

Foretrukne mellomprodukter er de med følgende struktur



I visse foretrukne utførelsesformer er A $(CH_2)_n$.

I andre foretrukne utførelsesformer er A CH_2 eller O eller S.

I visse utførelsesformer som beskrevet over er A, hvis til stede, CH_2 eller O eller S;

R^1 , R^2 og R^{2a} er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_6 alkyl, halogen, OR^5 eller $OCHF_2$ eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} er H og den andre er C_1 - C_6 alkyl, halogen, OR^5 eller $OCHF_2$;

R^3 og R^4 , hvis til stede, er uavhengig valgt fra C_1 - C_6 alkyl, OR^{5a} , $-OCHF_2$,

$-SR^{5e}$, OH, CO_2R^{5b} , $-3,4-(O-CH_2-O)-$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, CF_3 , $R^{5c}-\overset{O}{\parallel}C-NH-$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, fenyl, $-NHSO_2$ fenyl, $-NHSO_2R^{5d}$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol, OCH_2 fenyl, $-OCF_3$, Ofenyl eller H.

I andre mellomprodukter som beskrevet over er A, hvis til stede, CH_2 ; R^1 er hydrogen, halogen eller C_1 - C_6 alkyl; R^2 og R^{2a} er begge H; R^3 , hvis til stede, er H; og R^4 , hvis til stede, er C_1 - C_6 alkyl, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-OR^{5a}$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ eller -

SR^{5e}. I visse slike mellomprodukter er for eksempel A, hvis til stede, CH₂; R¹ er hydrogen, halogen eller C₁-C₆ alkyl; og R⁴, hvis til stede, er C₁-C₆ alkyl, -OR^{5a}, -OCHF₂ eller -SR^{5e}. I visse mellomprodukter er R⁴, hvis til stede, 4-C₂H₅.

I visse mellomprodukter som beskrevet over er A, hvis til stede, CH₂; A brom- eller boratomet er meta til glucosidet; R¹, R², R^{2a} og R⁴, hvis til stede, er hver H og R³, hvis til stede, er som følger: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazolyl, 4-tetrazolyl, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCHF₂, 4-isopropyl, 2-isopropyl, 4-O-n-propyl, 4-tetrazol-2'-Me, 4-tetrazolyl-1'-Me, 4-OPh, 4-n-propyl, 4-n-
10 butyl, 4-SO₂Et, 4-SO₂-n-propyl, 4-SO₂Ph eller 4-SOMe.

I visse mellomprodukter som beskrevet over er R¹ para til glykosidet; R² og R^{2a} er H; A hvis til stede er CH₂; R³, hvis til stede, er H; og R⁴, hvis til stede, er para til A.

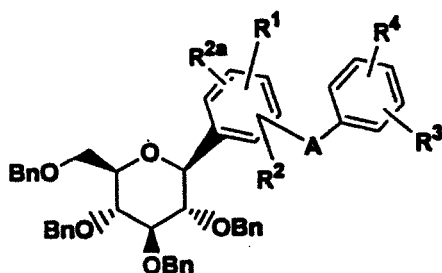
15

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Mellomproduktene beskrevet her kan syntetiseres og anvendes for fremstilling av forbindelser med formel I som vist i de følgende reaksjonsskjemaer og beskrivelsen av disse, hvor temperaturer er uttrykt i °C.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 1 ved
20 behandling av en forbindelser med formel II

II



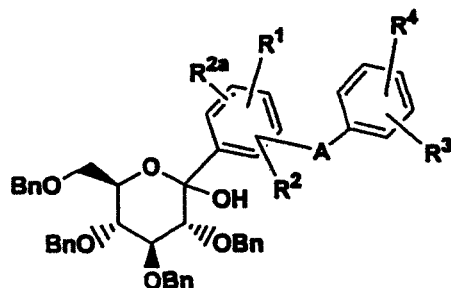
(hvor Bn = benzyl)

med H₂ i nærvær av en katalysator så som 1) Pd/C ved å benytte et løsningsmiddel så som MeOH eller EtOH, eller 2) fortrinnsvis Pd(OH)₂ under bruk av et løsnings-
25 middel så som EtOAc. Alternativt kan forbindelser med formel I fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II med en Lewis-syre, så som BBR₃, BCl₃ eller BCl₃-Me₂S i et løsningsmiddel så som CH₂Cl₂ ved -78°C. Forbindelser med

formel I kan også fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II i et løsningsmiddel som EtSH som inneholder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ved 20° .

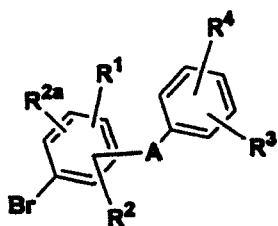
Forbindelser med formel II (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III med silaner, så som Et_3SiH eller fortrinnsvis $(i\text{Pr})_3\text{SiH}$ i et løsningsmiddel, så som MeCN eller blandinger av MeCN/ CH_2Cl_2 inneholdende en Lewis-syre så som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ved -30° .

III



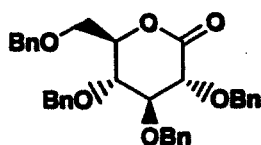
10 Forbindelser med formel III (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles ved å koble en forbindelse med formel IV

IV



med forbindelse V.

V

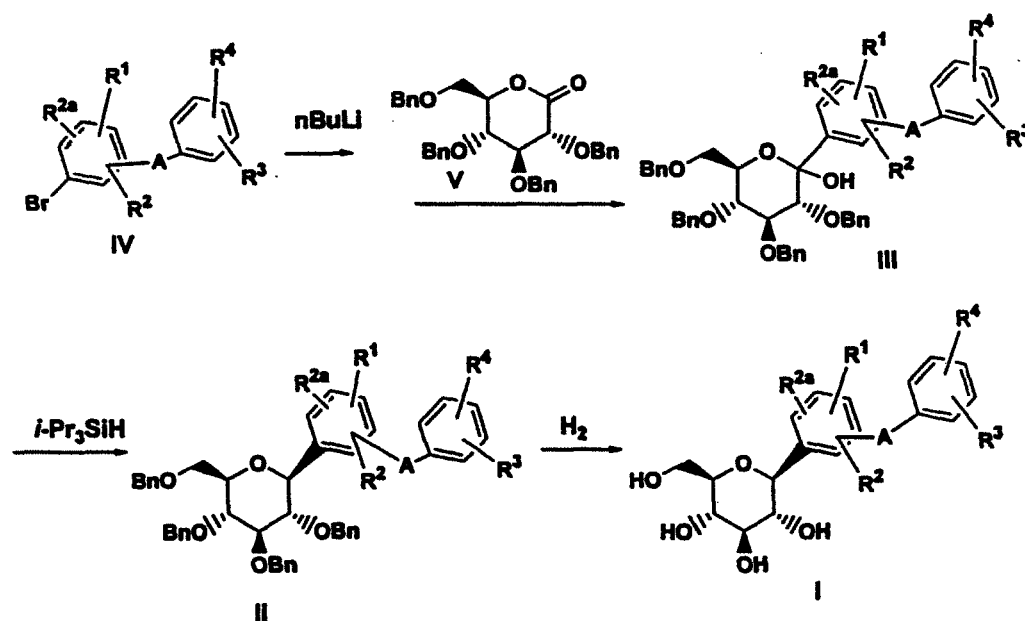


15

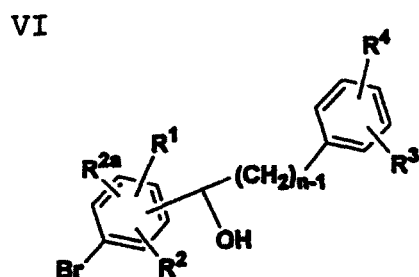
Forbindelser med formel IV aktiveres for kobling ved behandling med $n\text{-BuLi}$ eller $t\text{-BuLi}$ ved -78° i et løsningsmiddel som THF før tilsetning av lakton V. Fremstilling av lakton V er beskrevet i R. Benhaddou, S. Czernecki, *et al.*, **Carbohydr. Res.**, **260**, (1994), 243-250.

20

Reaksjonsskjema 1

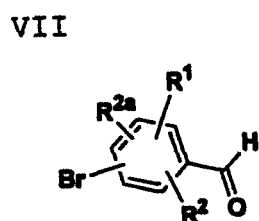


- 5 Forbindelser med formel IV hvor A er $(\text{CH}_2)_n$, hvor $n = 1-3$, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 2 ved behandling av forbindelser med formel VI



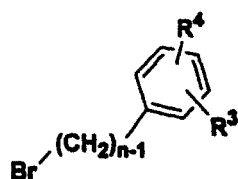
med silaner, så som Et_3SiH i et løsningsmiddel som MeCN eller CH_2Cl_2 som inneholder en Lewis-syre så som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eller TFA ved -30° til $+60^\circ$.

- 10 Forbindelser med formel VI kan fremstilles ved kobling av kommersielt tilgjengelig brombenzaldehyd med formel VII



med enten de litium- eller magnesium-metallorganiske derivatene av forbindelser med formel VIII

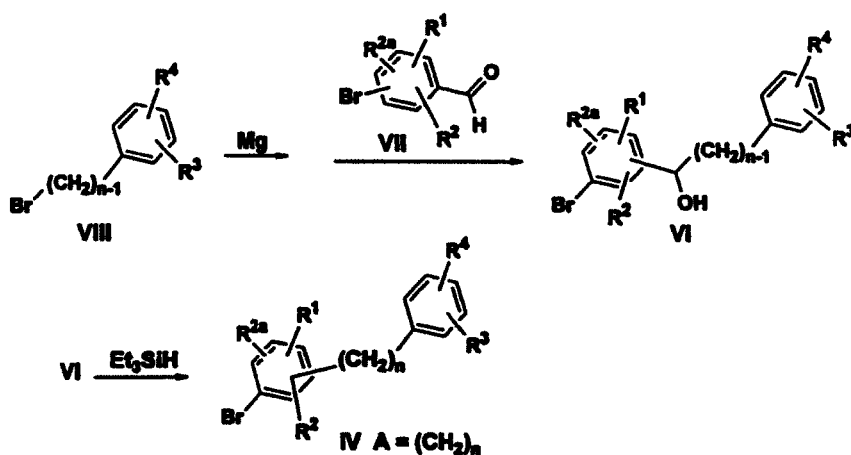
VIII



i et løsningsmiddel så som Et₂O eller THF under betingelser som er kjent for fagmannen.

Forbindelser med formel VIII er enten kommersielt tilgjengelige eller kan lett fremstilles etter standardmetoder som er kjent for fagmannen.

Reaksjonsskjema 2



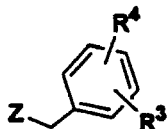
Forbindelser med formel I hvor R⁴ er CH(OR^{5h})R^{6d}, kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel I, hvor R⁴ er COR^{6b} suksessivt med 1) et acetyleringsmiddel så som Ac₂O i et løsningsmiddel som pyridin alene eller CH₂Cl₂ som inneholder 1,5 ekvivalenter av en base så som Et₃N, 2) et reduksjonsmiddel så som NaBH₄ i et løsningsmiddel som EtOH, 3) et alkyleringsmiddel så som R^{5h}Br eller R^{5h}I i nærvær av en base som NAH i et løsningsmiddel som DMF, og 4) alkaliske esterhydrolyse-betingelser så som LiOH i en 2:3:1 blanding av THF/MeOH/H₂O.

Forbindelser med formel I hvor R⁴ er CH(OH)R^{6c} kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel I, hvor R⁴ er COR^{6b} med et reduksjonsmiddel så som NaBH₄ i et løsningsmiddel som EtOH.

Forbindelser med formel I hvor R⁴ er COR^{6b} kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II hvor R⁴ er COR^{6b} med en Lewis-syre så som BCl₃ eller BBr₃ ved -78° i et løsningsmiddel som CH₂Cl₂.

Forbindelser med formel II hvor A er CH₂ og R⁴ er -COR^{6b}, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 3 ved å koble kommersielt tilgjengelige eller lett oppnåelige forbindelser med formel IX

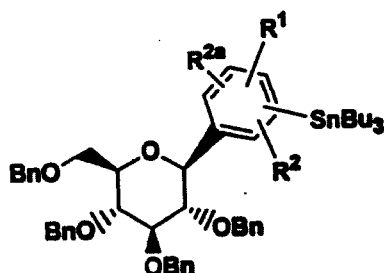
IX



5

hvor Z er Br eller Cl, med forbindelser med formel X

X

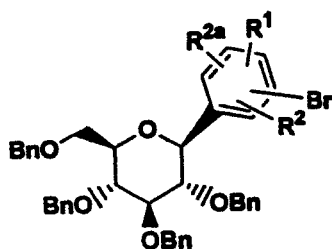


ved oppvarming av de to komponentene i et løsningsmiddel så som PhMe i nærvær av en katalysator så som Pd(PPh₃)₄.

10

Forbindelser med formel X (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles fra forbindelser med formel XI

XI

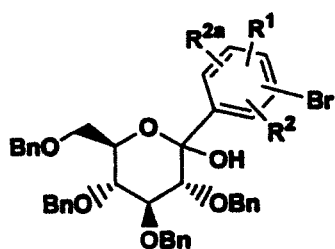


15

ved behandling med (Bu₃Sn)₂ og en katalysator så som Pd(Ph₃P)₄ i et løsningsmiddel som f.eks. toluen.

Forbindelser med formel XI (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles fra forbindelser med formel XII

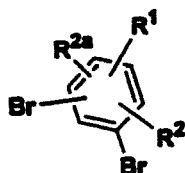
XII



ved behandling med silaner så som iPr_3SiH eller Et_3SiH i et løsningsmiddel så som MeCN som inneholder en Lewis-syre som $BF_3 \cdot Et_2O$ ved -30° .

Forbindelser med formel XII (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles ved
 5 å koble forbindelse V med den litiumorganiske forbindelse oppnådd ved behandling av forbindelser med formel XIII

XIII



med $n-BuLi$ eller $t-BuLi$ ved -78° i THF.

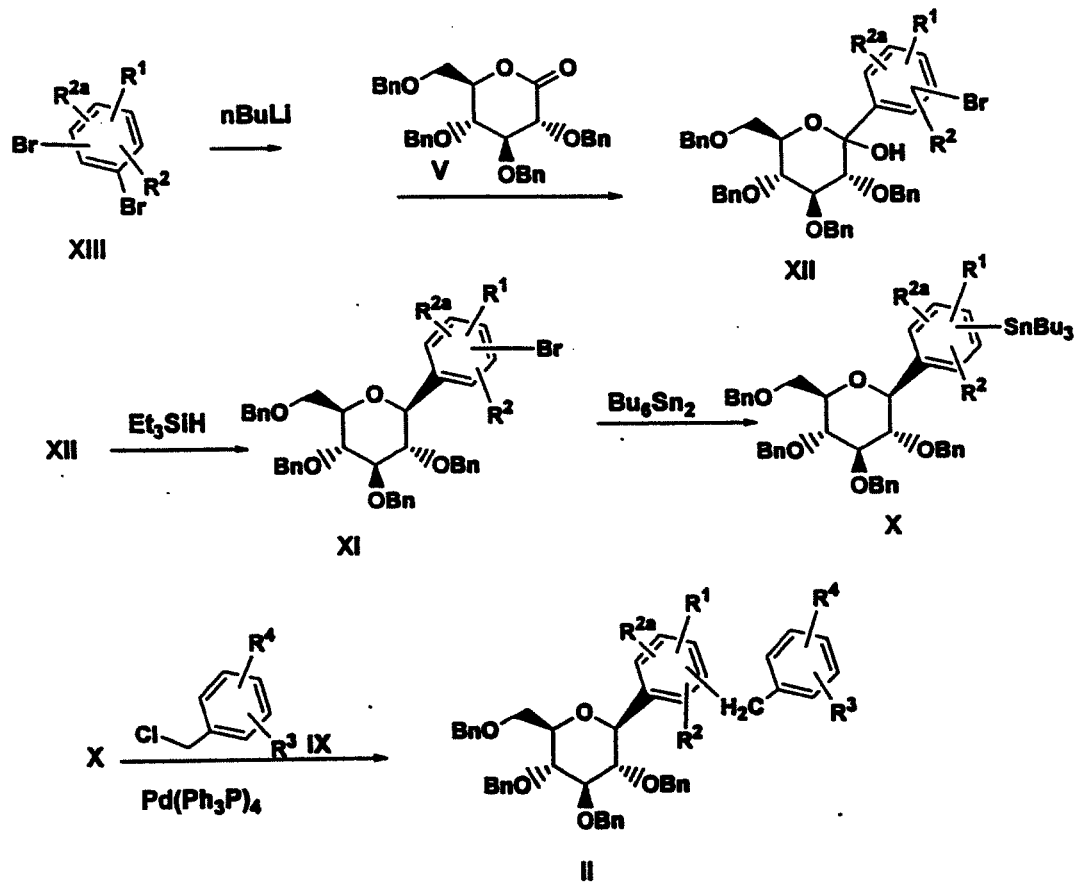
10

15

20

25

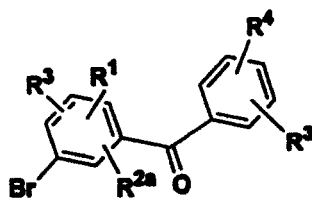
Reaksjonsskjema 3



En alternativ syntese (Reaksjonsskjema 4) av forbindelser med formel IV hvor

- 5 A er CH_2 , innebærer reduksjon av forbindelser med formel XIV

XIV

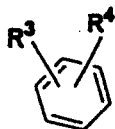


med et reduksjonsmiddel, så som Et_3SiH , i et løsningsmiddel som MeCN eller CH_2Cl_2 eller blandinger derav inneholdende en katalysator som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Forbindelser med formel XIV kan lett fremstilles ved Friedel-Crafts acylering

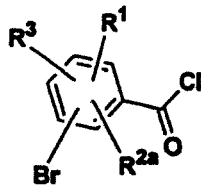
- 10 av kommersielt tilgjengelige hydrokarboner med formel XV

XV



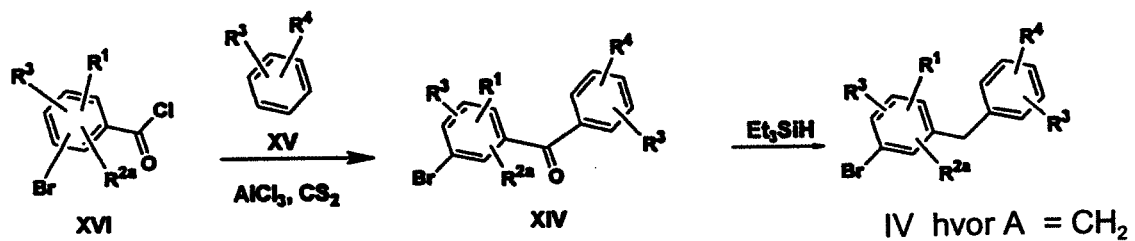
med lett tilgjengelige syreklorider med formel XVI

XVI



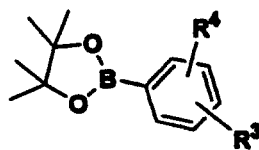
- 5 i et løsningsmiddel så som CS₂ som inneholder to ekvivalenter av en Lewis-syre, så som AlCl₃ eller AlBr₃.

Reaksjonsskjema 4



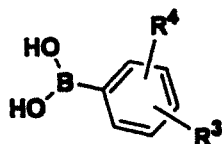
- 10 Forbindelser med formel II hvor A er en binding, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 5, ved kobling av forbindelser med formel XI med forbindelser med formel XVII

XVII



eller den tilsvarende boronsyre XVIII.

XVIII

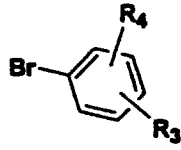


15

Kobling innebærer oppvarming i nærvær av en katalysator så som Pd(PPh₃)₄ ved å anvende et løsningsmiddel som 3:1 PhMe/EtOH som inneholder Na₂CO₃. Forbindelser med formel XVIII er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles etter behandling av forbindelser med formel XVII med BCl₃ i et løsningsmiddel så

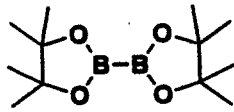
som CH_2Cl_2 . Forbindelser med formel XVII kan fremstilles ved oppvarming av forbindelser med formel XIX

XIX

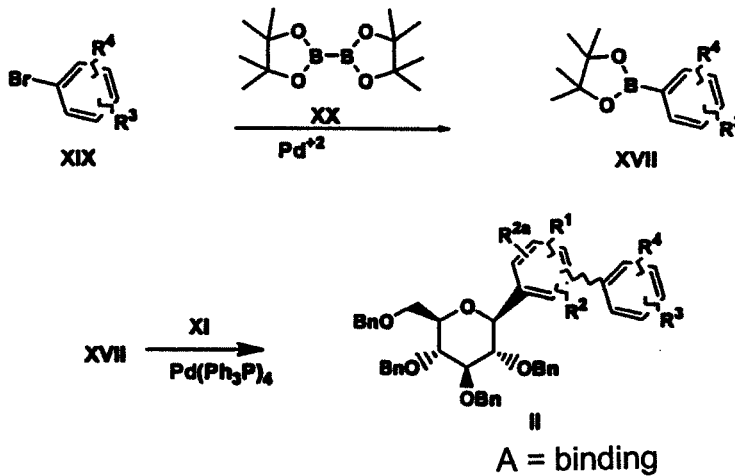


- 5 i et løsningsmiddel så som DMSO som inneholder en katalysator som $\text{PdCl}_2\text{-dppf}$ og en base som KOAc med forbindelse XX.

XX



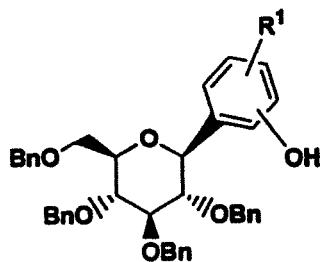
Reaksjonsskjema 5



10

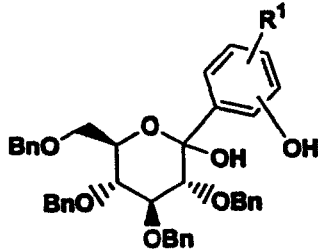
Forbindelser med formel II hvor $\text{A} = \text{CH}_2$ og $\text{R}^2 = \text{OH}$, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 6 etter sekvensiell behandling av forbindelser med formel XXI.

XXI



med en base, så som NaH, etterfulgt av oppvarming med forbindelser med formel IX i et løsningsmiddel så som PhMe.

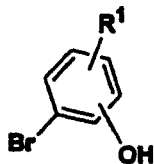
Forbindelser med formel XXI kan fremstilles fra forbindelser med formel XXII



5

ved behandling med silaner, så som Et_3SiH eller $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$, i et løsningsmiddel som MeCN som inneholder en Lewis-syre så som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ved -30° .

Forbindelser med formel XXII kan fremstilles ved å koble forbindelsen med formel V med aktiverte metallderivater av forbindelser med formel XXIII

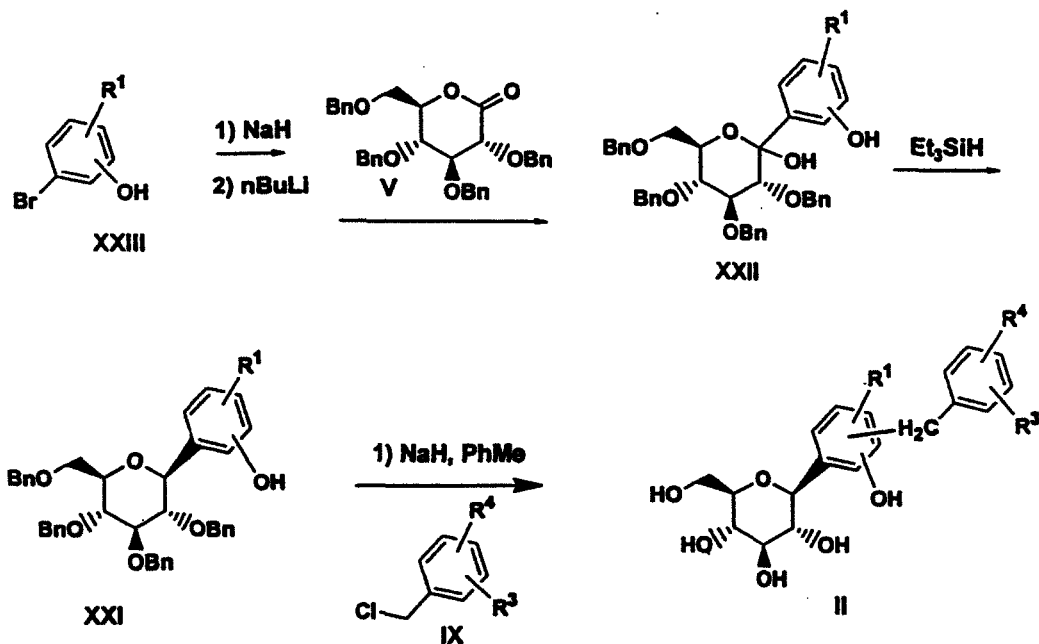


10

som fremstilles ved sekvensiell behandling av XXIII med en base som NaH, KH eller KOtBu, etterfulgt av alkylittium, så som nBuLi eller tBuLi i et løsningsmiddel så som tørr THF.

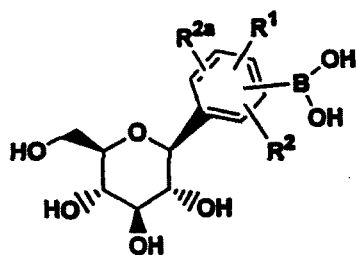
15

Reaksjonsskjema 6



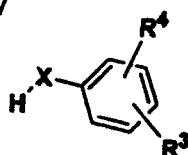
Forbindelser med formel I, hvor A = O eller NH, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 7, ved kobling av forbindelser med formel XXIV

XXIV



- 5 med kommersielt tilgjengelige forbindelser med formel XXV, hvor X = O eller NH

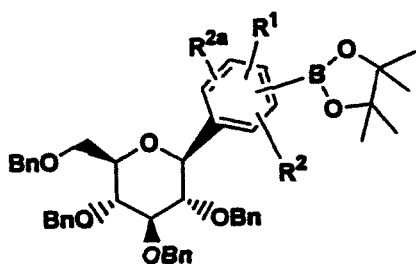
XXV



ved oppvarming i et løsningsmiddel så som pyridin som inneholder en base som Et₃N, en katalysator så som Cu(OAc)₂ og molekylsikt.

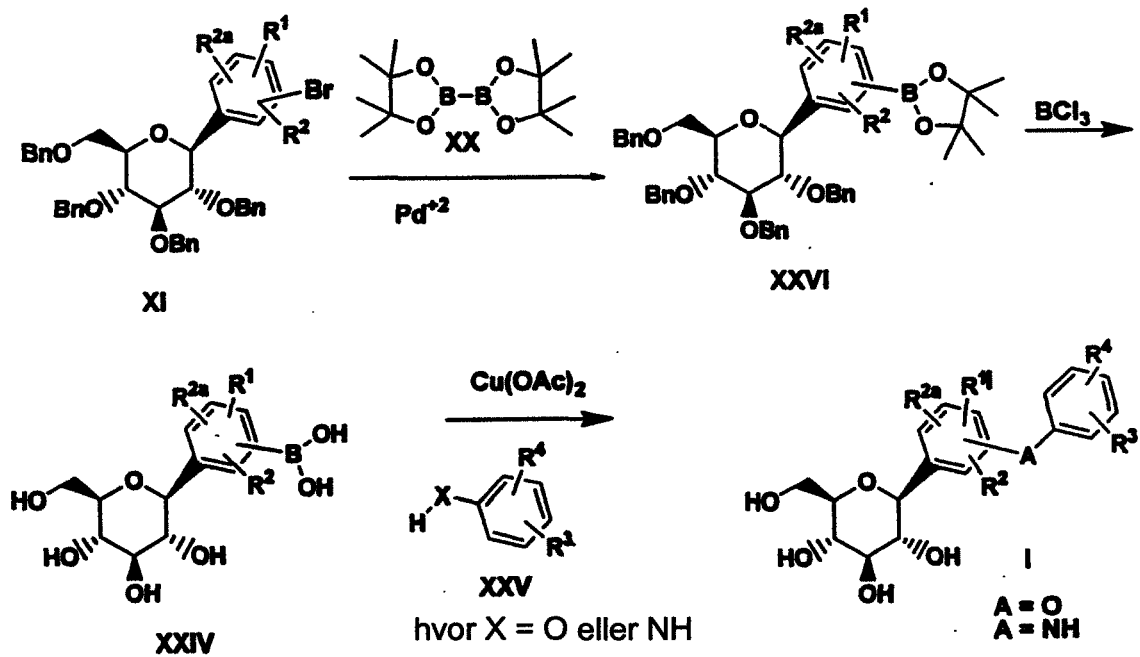
- 10 Forbindelser med formel XXIV (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel XXVI med BCl₃ i et løsningsmiddel som CH₂Cl₂ ved -78°.

XXVI



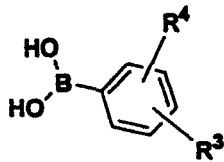
- 15 Forbindelser med formel XXVI (som er nye mellomprodukter) kan fremstilles ved oppvarming av forbindelser med formel XI med forbindelser med formel XX i et løsningsmiddel, så som DMSO som inneholder en katalysator som PdCl₂-dppf og en base som KOAc.

Reaksjonsskjema 7



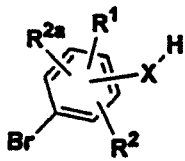
- 5 Forbindelser med formel IV hvor A er O eller NH, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 8 ved kobling av forbindelser med formel XVIII

XVIII



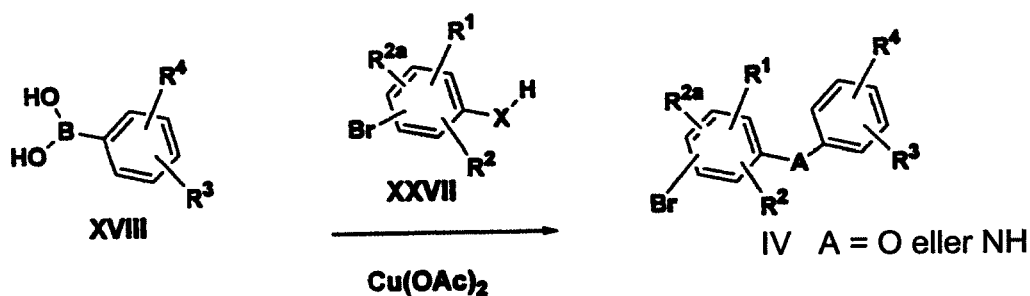
med forbindelser med formel XXVII hvor X = O eller NH

XXVII



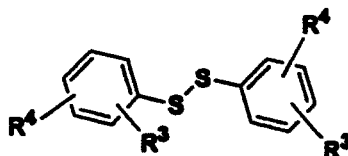
- 10 ved oppvarming i et løsningsmiddel så som pyridin som inneholder en base som Et_3N , en katalysator som Cu(OAc)_2 og molekylsikt.

Reaksjonsskjema 8



Forbindelser med formel IV hvor A er S, kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema 9 ved kobling av aryldisulfider med formel XXVIII

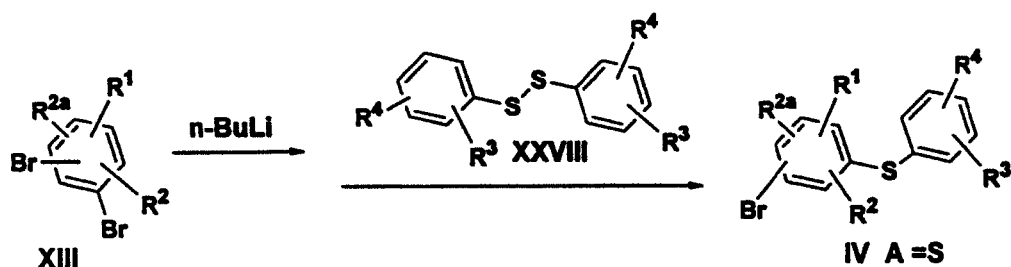
XXVIII



5

med den litiumorganiske forbindelse oppnådd ved metallering av forbindelser med formel XIII med n-BuLi eller t-BuLi ved -78° i THF.

Reaksjonsskjema 9



10

Angitt nedenfor er definisjoner av forskjellige betegnelser som er benyttet i beskrivelsen av foreliggende oppfinnelse. Disse definisjoner gjelder betegnelsene slik de benyttes gjennom beskrivelsen (medmindre de ellers er begrenset i bestemte tilfeller) enten hver for seg eller som del av en større gruppe.

15

De følgende forkortelser er her benyttet:

Ph = fenyl

Bn = benzyl

t-Bu = tertiært butyl

20

Me = metyl

Et = etyl

TMS = trimetylsilyl

- TMSN₃ = trimetylsilylazid
TBS = tert-butyldimetylsilyl
THF = tetrahydrofuran
Et₂O = dietyleter
- 5 EtOAc = etylacetat
DMF = dimetylformamid
MeOH = metanol
EtOH = etanol
i-PrOH = isopropanol
- 10 HOAc eller AcOH = eddiksyre
TFA = trifluoreddiksyre
i-Pr₂NEt = diisopropyletylamin
Et₃N = trietylamin
DMAP = 4-dimetylaminopyridin
- 15 NaBH₄ = natriumborhydrid
LiAlH₄ = litiumaluminiumhydrid
n-BuLi = n-butyllitium
Pd/C = palladium på kull
KOH = kaliumhydroksyd
- 20 NaOH = natriumhydroksyd
LiOH = litiumhydroksyd
K₂CO₃ = kaliumkarbonat
NaHCO₃ = natriumbikarbonat
EDC (eller EDC·HCl) eller EDCI (eller EDCI·HCl) eller EDAC = 3-etyl-3'-
25 (dimetylamino)propyl-karbodiimid-hydroklorid (eller 1-(3-dimetylamino)propyl-3-
etylkarbodiimid-hydroklorid)
HOBT eller HOBT·H₂O = 1-hydroksybenzotriazol-hydrat
HOAT = 1-hydroksy-7-azabenzotriazol
Ph₃P = trifenyfosfin
- 30 Pd(OAc)₂ = palladiumacetat
(Ph₃P)₄Pd⁰ = tetrakis-trifenyfosfin-palladium
Ar = argon
N₂ = nitrogen

min = minutt(er)

L = liter

mL = milliliter

μ L = mikroliter

5 g = gram

mg = milligram

mmol = millimol

mekv = milliekvivalent

RT = romtemperatur

10 aq. = vandig

TLC = tynnsjikt-kromatografi

HPLC = høytrykks væskekromatografi

LC/MS = høytrykks væskekromatografi/massespektrometri

MS = massespektrometri

15 NMR = kjernemagnetisk resonans

Smp. = smeltepunkt

dppf = difenylfosfinoferrocen

Følgende definisjoner gjelder om ikke på annen måte definert i kravene.

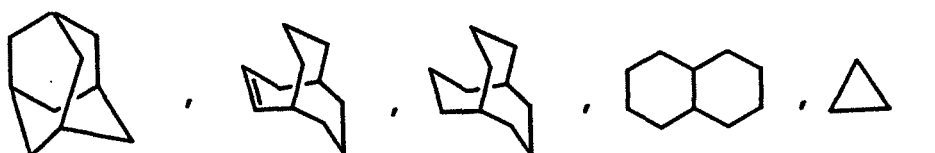
20 Om intet annet er angitt innbefatter den her anvendte betegnelse «lavere alkyl» alene eller som del av en annen gruppe, både rettkjedede og forgrenede hydrokarboner inneholdende 1 til 8 karbonatomer, og betegnelse «alkyl» og «alk» som anvendt her alene eller som del av en annen gruppe, både rettkjedede og forgrenede hydrokarboner som inneholder 1 til 20 karbonatomer, fortrinnsvis 1 til 10

25 karbonatomer, mer foretrukket 1 til 8 karbonatomer, i den normale kjede, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, heksyl, isoheksyl, heptyl, 4,4-dimetylpenyl, oktyl, 2,2,4-trimetylpenyl, nonyl, dekyll, undekyll, dodekyl, de forskjellige forgrenede kjedeisomerer derav og lignende, så vel som slike grupper som innbefatter 1 til 4 substituent, så som halogen, for eksempel F, Br, Cl eller I

30 eller CF₃, alkyl, alkoksy, aryl, aryloksy, aryl(aryl) eller diaryl, arylalkyl, arylalkyloksy, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkyloksy, eventuelt substituert amino, hydroksy, hydroksyalkyl, acyl, alkanoyl, heteroaryl, heteroaryloksy, cykloheteroalkyl, arylheteroaryl, arylalkoksykarbonyl, heteroarylalkyl,

heteroarylalkoksy, aryloksyalkyl, aryloksyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylkarbonylamino, nitro, cyano, tiol, halogenalkyl, trihalogenalkyl og/eller alkyltio.

Om intet annet er angitt, innbefatter den her anvendte betegnelse «cykloalkyl» alene eller som del av en annen gruppe, mettede eller delvis umettede (inneholdende 1 eller 2 dobbeltbindinger) cykliske hydrokarbongrupper som inneholder 1 til 3 ringer, innbefattet monocyklisk alkyl, bicyklisk alkyl og tricyklisk alkyl, inneholdende totalt 3 til 20 karbonatomer som danner ringene, fortrinnsvis 3 til 10 karbonatomer som danner ringen og som kan være kondensert til 1 eller 2 aromatiske ringer som beskrevet for aryl, som inkluderer syklopropyl, syklobutyl, cyklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklodekyl og syklododekyl, cykloheksenyl,



hvorav hvilken som helst av gruppene eventuelt kan være substituert med 1 til 4 substituent, så som halogen, alkyl, alkoksy, hydroksy, aryl, aryloksy, arylalkyl, cykloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, okso, acyl, arylkarbonylamino, amino, nitro, cyano, tiol og/eller alkyltio og/eller en hvilken som helst av alkylsubstituentene.

Den her anvendte betegnelse «cykloalkenyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg til cykliske hydrokarboner som inneholder 3 til 12 karbonatomer, fortrinnsvis 5 til 10 karbonatomer og 1 eller 2 dobbeltbindinger. Eksempler på cykloalkenylgrupper er syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl, syklooktenyl, sykloheksadienyl og sykloheptadienyl, som eventuelt kan være substituert som definert for cykloalkyl.

Den her anvendte betegnelse «alkanoyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg til alkyl koblet til en karbonylgruppe.

Om intet annet er angitt, refererer den her anvendte betegnelse «lavere alkenyl» alene eller som del av en annen gruppe, til rettkjedede eller forgrenede radikaler med 2 til 8 karbonatomer, og den her anvendte betegnelse «alkenyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg til rettkjedede eller forgrenede radikaler med 2 til 20 karbonatomer, fortrinnsvis 2 til 12 karbonatomer, og mer foretrukket 2 til 8 karbonatomer i den normale kjede, som kan innbefatte én til seks

dobbeltbindinger i den normale kjede, så som vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-oktenyl, 3-nonenyl, 4-dekenyl, 3-undekenyyl, 4-dodekenyl, 4,8,12-tetradekatrienyl og lignende, og som eventuelt kan være substituert med 1 til 4 substituent, nemlig

5 halogen, halogenalkyl, alkyl, alkoksy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl, amino, hydroksy, heteroaryl, cykloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylkarbonylamino, nitro, cyano, tiol, alkyltio og/eller en hvilken som helst av de her angitte alkylsubstituent.

Om intet annet er angitt refererer den her anvendte betegnelse «lavere

10 alkynyl» alene eller som del av en annen gruppe, seg til rettkjedede eller forgrenede radikaler med 2 til 8 karbonatomer, og den her anvendte betegnelse «alkynyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg til rettkjedede eller forgrenede radikaler med 2 til 20 karbonatomer, fortrinnsvis 2 til 12 karbonatomer og mer foretrukket 2 til 8 karbonatomer i den normale kjede, som innbefatter én trippelbinding i

15 den normale kjede, så som 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-heksynyl, 3-heksynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-oktynyl, 3-nonyl, 4-dekynyl, 3-undekynyl, 4-dodekynyl og lignende, og som eventuelt kan være substituert med 1 til 4 substituent, nemlig halogen, halogenalkyl, alkyl, alkoksy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl, amino, heteroaryl, cykloheteroalkyl,

20 hydroksy, alkanoylamino, alkylamido, arylkarbonylamino, nitro, cyano, tiol og/eller alkyltio, og/eller en hvilken som helst av de her angitte alkylsubstituent.

Betegnelse «arylalkyl», «arylalkenyl» og «arylalkynyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg til alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper som beskrevet ovenfor som har en arylsubstituent.

25 Når de ovenfor definerte alkylgrupper har enkeltbindinger for tilknytning til andre grupper på to forskjellige karbonatomer, betegnes de «alkylen»-grupper og kan eventuelt være substituert som definert ovenfor for «alkyl».

Når de ovenfor definerte alkenylgrupper og alkynylgrupper har enkeltbindinger for tilknytning på to forskjellige karbonatomer, betegnes de henholdsvis «alkenylen-

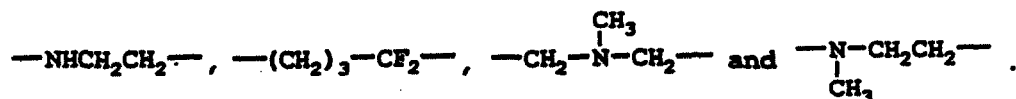
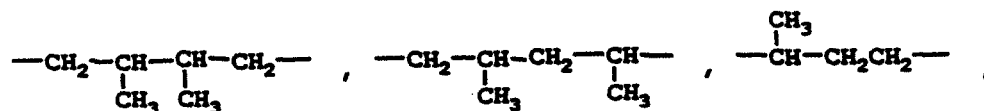
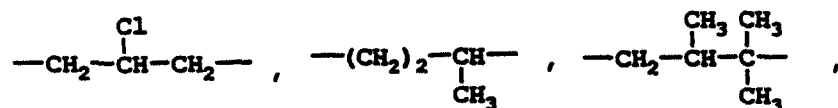
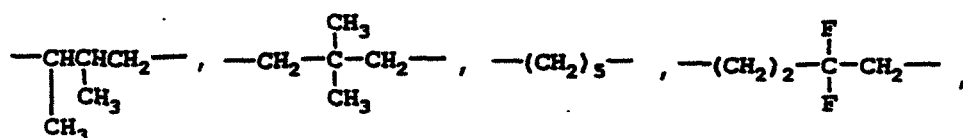
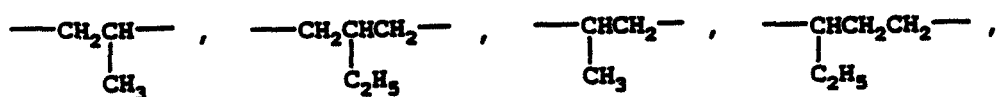
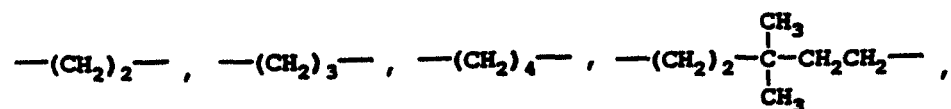
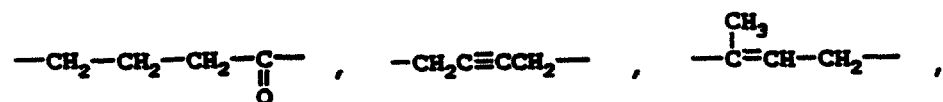
30 grupper» og «alkynylengrupper», og kan eventuelt være substituert som definert ovenfor for «alkenyl» og «alkynyl».

Egnede alkylen-, alkenylen- eller alkynylengrupper $(\text{CH}_2)_m$ eller $(\text{CH}_2)_p$ (hvor p er 1 til 8, fortrinnsvis 1 til 5, og m er 1 til 5, fortrinnsvis 1 til 3, som innbefatter alkylen-, alkenylen- eller alkynylengrupper) som her definert, kan eventuelt innbefatte

1, 2 eller 3 substituentter som inkluderer alkyl, alkenyl, halogen, cyano, hydroksy, alkoksy, amino, tioalkyl, keto, C₃-C₆-cykloalkyl, alkylkarbonylamino eller alkylkarbonyloksy.

Eksempler på (CH₂)_m eller (CH₂)_p, alkylene, alkenylene og alkynylene innbefatter

5 -CH₂-, -CH₂CH₂-,

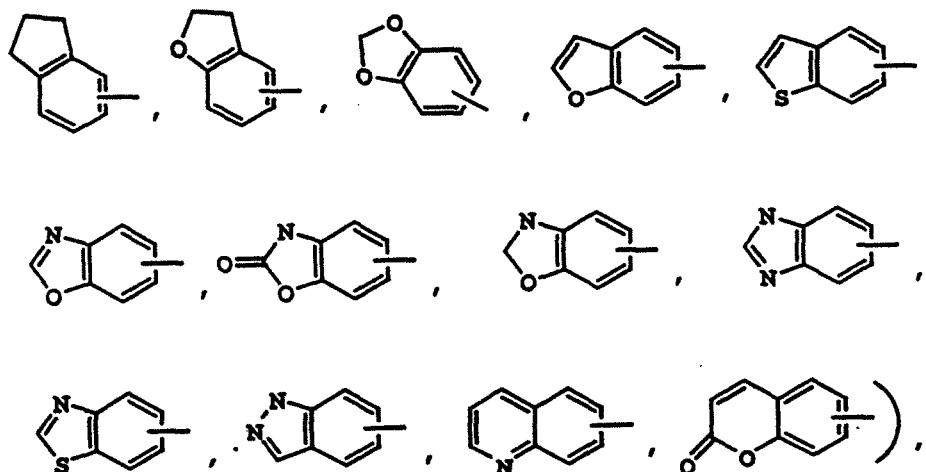


10

Betegnelsen «halogen» refererer seg i denne sammenheng alene eller som del av en annen gruppe, til klor, brom, fluor og jod, hvorav klor eller fluor er foretrukket.

15 Betegnelsen «metallion» refererer seg til alkalimetallioner, så som natrium, kalium eller litium og jordalkalimetallioner så som magnesium og kalsium, så vel som sink og aluminium.

Om intet annet er angitt refererer betegnelsen «aryl» eller «Aryl» alene eller som del av en annen gruppe, seg til monocykliske og bicykliske aromatiske grupper inneholdende 6 til 10 karbonatomer i ringdelen (så som fenyl eller naftyl inklusivt 1-naftyl og 2-naftyl) og kan eventuelt innbefatte én til tre ytterligere ringer kondensert til en karbocyklisk ring eller en heterocyklisk ring (så som aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller cykloheteroalkylringer, for eksempel



og kan eventuelt være substituert gjennom tilgjengelige karbonatomer med 1, 2 eller 3 grupper valgt fra hydrogen, halogen, halogenalkyl, alkyl, halogenalkyl, alkoksy, halogenalkoksy, alkenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkynyl, cykloalkylalkyl, cykloheteroalkyl, cykloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloksy, aryloksyalkyl, arylalkoksy, alkoksykarbonyl, arylkarbonyl, arylalkenyl, amino-karbonylaryl, aryltio, arylsulfinyl, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloksy, hydroksy, nitro, cyano, amino, substituert amino, hvor amino innbefatter 1 eller 2 substituerter (som er alkyl, aryl eller en hvilken som helst av de andre arylforbindelsene nevnt under definisjonene), tiol, alkyltio, aryltio, heteroaryltio, aryltioalkyl, alkoksyaryltio, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy, alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino og arylsulfonylamino og/eller en hvilken som helst av de her angitte alkylsubstituenten.

Om intet annet er angitt innbefatter den her anvendte betegnelse «lavere alkoksy», «alkoksy», «aryloksy» eller «aralkoksy» alene eller som del av en annen

gruppe, en hvilken som helst av de ovennevnte alkyl-, aralkyl- eller arylgrupper koblet til et oksygenatom.

Om intet annet er angitt refererer betegnelsen «substituert amino» i denne sammenheng, alene eller som del av en annen gruppe, seg til amino substituert med
 5 én eller to substituenten, som kan være like eller forskjellige, så som alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloheteroalkyl, cykloheteroalkylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, halogenalkyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl og tioalkyl. Disse substituentene kan videre være substituert med en karboksylsyre og/eller en hvilken som helst av alkylsubstituentene angitt ovenfor. Dessuten kan aminosubstituentene
 10 sammen med nitrogenatomet som de er tilknyttet, danne 1-pyrrolidiny, 1-piperidiny, 1-azepiny, 4-morfoliny, 4-tiamorfoliny, 1-piperaziny, 4-alkyl-1-piperaziny, 4-arylalkyl-1-piperaziny, 4-diarylalkyl-1-piperaziny, 1-pyrrolidiny, 1-piperidiny eller 1-azepiny, eventuelt substituert med alkyl, alkoksy, alkyltio, halogen, trifluormetyl eller hydroksy.

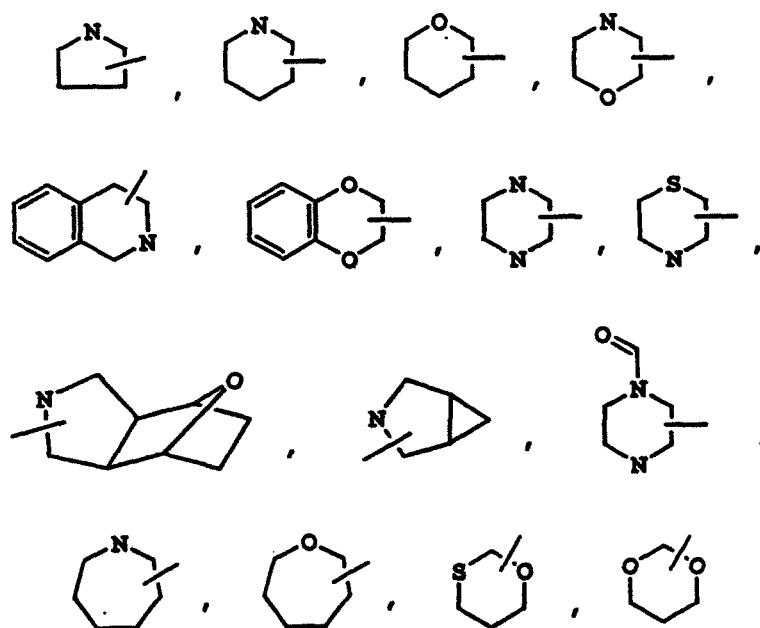
15 Om intet annet er angitt innbefatter betegnelsen «lavere alkyltio», «alkyltio», «aryltio» eller «aralkyltio» alene eller som del av en annen gruppe, en hvilken som helst av de ovenfor nevnte alkyl-, aralkyl- eller arylgrupper koblet til et svovelatom.

Om intet annet er angitt inkluderer betegnelsen «lavere alkylamino», «alkylamino», «arylamino» eller «arylalkylamino» alene eller som del av en annen
 20 gruppe, en hvilken som helst av de ovenfor angitte alkyl-, aryl- eller arylalkylgrupper koblet til et nitrogenatom.

Om intet annet er angitt refererer betegnelsen «acyl» alene eller som del av en annen gruppe, seg til et organisk radikal koblet til en

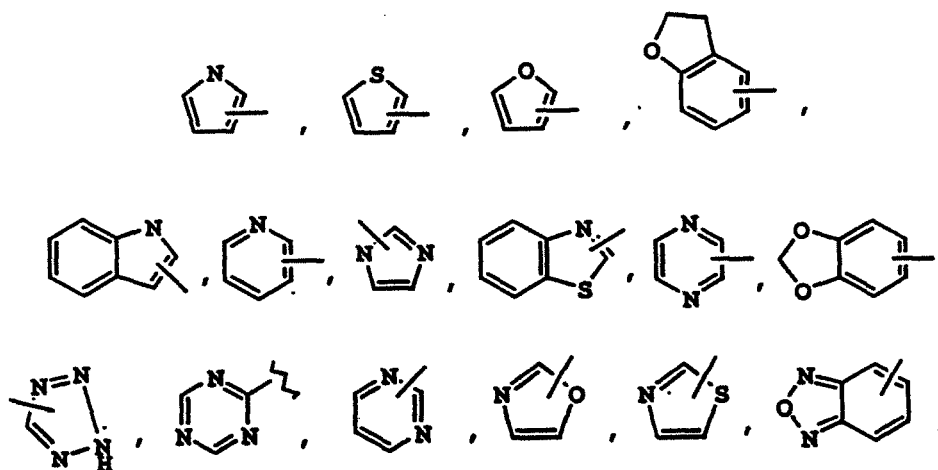
25
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$$
 karbonyl-C-gruppe; eksempler på acylgrupper inkluderer en hvilken som helst av alkylsubstituentene koblet til en karbonylgruppe, så som alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cykloalkanoyl og cykloheteroalkanoyl.

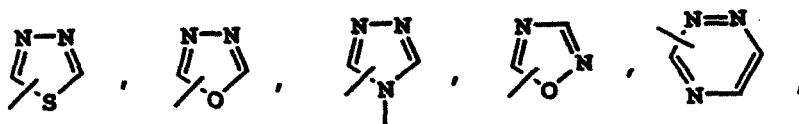
Om intet annet er angitt refererer betegnelsen «cykloheteroalkyl» alene eller
 30 som del av en annen gruppe, seg til en 5-, 6- eller 7-leddet mettet eller delvis umettet ring som inkluderer 1 eller 2 heteroatomer, så som nitrogen, oksygen og/eller svovel, koblet gjennom et karbonatom eller heteroatom, om mulig, eventuelt via den sammenkoblende $(\text{CH}_2)_p$ (hvor p er 1, 2 eller 3), så som



. Gruppene ovenfor kan innbefatte 1 til 4 substituenters så som alkyl, halogen, okso og/eller en hvilken som helst av de her angitte alkylsubstituenters. Dessuten kan en hvilken som helst av cykloheteroalkylingerene være kondensert til en cykloalkyl-, aryl-, heteroaryl- eller cykloheteroarylring.

Om intet annet er angitt refererer betegnelsen «heteroaryl» alene eller som del av en annen gruppe, seg til en 5- eller 6-leddet aromatisk ring som innbefatter 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer, så som nitrogen, oksygen eller svovel og slike ringer kondensert til en aryl-, cykloalkyl-, heteroaryl- eller cykloheteroalkyling (f.eks. benzotiofenyl eller indoly) og innbefatter mulige N-oksyder. Heteroarylgruppen kan eventuelt inkludere 1 til 4 substituenters, så som en hvilken som helst av de ovenfor angitte alkylsubstituenters. Eksempler på heteroarylgrupper innbefatter de følgende:





Betegnelsen «cykloheteroalkylalkyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg i denne sammenheng til cykloheteroalkylgrupper som definert ovenfor, koblet gjennom et C-atom eller heteroatom til en $(\text{CH}_2)_p$ -kjede.

Betegnelsen «heteroarylalkyl» eller «heteroarylalkenyl» alene eller som del av en annen gruppe, refererer seg i denne sammenheng til en heteroarylgruppe, som definert ovenfor, koblet gjennom et C-atom eller heteroatom til en $(\text{CH}_2)_p$ -kjede, alkylen eller alkenylen som definert ovenfor.

Betegnelsen «fem-, seks- eller syv-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring» refererer seg til cykloalkyl- eller cykloalkenylgrupper som definert ovenfor eller heteroarylgrupper eller cykloheteroarylgrupper som definert ovenfor, så som tiadiazol, tetrazol, imidazol eller oksazol.

Betegnelsen «polyhalogenalkyl» refererer seg i denne sammenheng til en «alkyl»-gruppe som definert ovenfor, som inkluderer fra 2 til 9, fortrinnsvis fra 2 til 5, halogensubstituent, så som F eller Cl, fortrinnsvis F, så som CF_3CH_2 , CF_3 eller $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

Betegnelsen «polyhalogenalkyloksy» refererer seg i denne sammenheng til en «alkoksy»- eller «alkyloksy»-gruppe som definert ovenfor, som innbefatter fra 2 til 9, fortrinnsvis fra 2 til 5, halogensubstituent, så som F eller Cl, fortrinnsvis F, så som $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O eller $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Når forbindelsene med struktur I er i syreform, kan de danne et farmasøytisk akseptabelt salt, som f.eks. alkalimetallsalter som litium, natrium eller kalium, jordalkalimetallsalter som kalsium eller magnesium, så vel som sink eller aluminium og andre kationer, så som ammonium, kolin, dietanolamin, lysin (D eller L), etylen-

diamin, t-butylamin, t-oktylamin, tris-(hydroksymetyl)aminometan (TRIS), N-metylglukosamin (NMG), trietanolamin og dehydroabietylamin.

Alle stereoisomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være aktuelle, enten i blanding eller i ren eller tilnærmet ren form. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetrisentra på et hvilket som helst av karbonatomene, inkludert hvilken som helst av R-substituentene. Forbindelsene med formel I kan følgelig eksistere i enantiomere eller diastereomere former eller i blandinger

derav. Fremgangsmåtene for fremstilling av disse kan gjøre bruk av racemater, enantiomerer eller diastereomerer som utgangsmaterialer. Når det fremstilles diastereomere eller enantiomere produkter, kan de separeres ved hjelp av konvensjonelle metoder, som for eksempel kromatografi eller fraksjonert krystallisasjon.

Om ønskes kan forbindelsene med struktur I benyttes i kombinasjon med én eller flere andre typer antidiabetiske midler og/eller én eller flere andre typer av terapeutiske midler, som kan administreres peroralt i den samme doseringsform eller i en separat peroral doseringsform eller ved injeksjon.

SGLT2-inhibitoraktivitet av forbindelsene beskrevet her kan bestemmes ved bruk av et testsystem som angitt nedenfor.

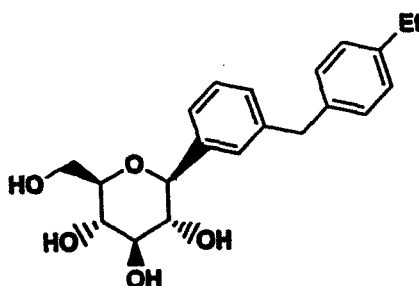
Test på SGLT2-aktivitet

mRNA-sekvensen for human SGLT2 (GenBank nr. M95549) ble klonet ved revers transkripsjon og amplifikasjon fra human nyre mRNA ved å benytte vanlige molekylærbiologiske teknikker. cDNA-sekvensen ble stabilt transfektert inn i CHO-celler, og kloner ble testet på SGLT2-aktivitet i det vesentlige som beskrevet i Ryan *et al.* (1994). Evaluering av inhibering av SGLT2-aktivitet i en klonalt selektert cellelinje ble foretatt i det vesentlige som beskrevet av Ryan *et al.* med følgende modifikasjoner. Celler ble dyrket i 96-brønns plater i 2-4 dager til 75.000 eller 30.000 celler per brønn i F-12 næringsblanding (Hams F-12), 10% føtalt bovint serum, 300 µg/mL geneticin og penicillin-streptomycin. Ved konfluens ble cellene vasket to ganger med 10 mM HEPES/Tris, pH 7,4, 137 mM N-metyl-D-glukamin, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄. Celler ble deretter inkubert med 10 µM [¹⁴C]AMG og 10 µM inhibitor (endelig DMSO = 0,5%) i 10 mM HEPES/Tris, pH 7,4, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄ ved 37°C i 1,5 timer. Reaksjonen i opptaksløsninger ble avbrutt med iskald 1X PBS inneholdende 0,5 mM phlorizin, og celler ble deretter lysert med 0,1% NaOH. Etter tilsetning av MicroScint scintillasjonsvæske ble cellene ristet i 1 time og deretter ble [¹⁴C]AMG kvantifisert på en TopCount scintillasjonsteller. Kontroller ble foretatt med og uten NaCl. For bestemmelse av EC₅₀-verdier ble 10 inhibitor-konsentrasjoner benyttet over 2 log intervaller innen det riktige responsområdet, og gjennomsnittet av tre parallelplater ble benyttet.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA og Torok-Storb B.
1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult
 human kidney. *Kidney International* **45**: 48-57.

De følgende arbeidseksempler representerer foretrukne utførelsesformer av
 5 foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av forbindelser med formel I der
 mellomproduktene inngår. Alle temperaturer er uttrykt i °C om intet annet er angitt.

Eksempel 1



10 A. 3-brom-4'-etylbenzylhydrol

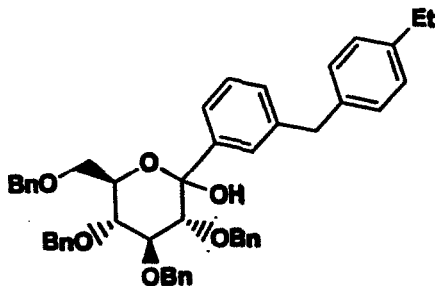
Tørre Mg-dreiespon (4,4 g, 0,178 mol) ble under Ar omrørt over natten,
 hvorefter 100 mL tørr Et₂O ble tilsatt etterfulgt av tilsetning p-brometylbenzen (22 g,
 0,119 mol) i 20 mL Et₂O i løpet av 1 time. (Dersom reaksjonen ikke startet, ble
 0,5 mL 1,2-dibrometan tilsatt). Etter omrøring over natten ble m-brombenzaldehyd
 15 (11 g, 0,06 mol) i 20 mL Et₂O langsomt tilsatt. Den resulterende lyse løsningen ble
 overvåket ved HPLC i 4-6 timer for bestemmelse av fullført omsetning. Etter at
 reaksjonen var stanset med mettet vandig NH₄Cl, ble reaksjonsblandingen ekstrahert
 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann, tørket
 over Na₂SO₄ og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Den resulterende
 20 gule olje ble kromatografert på silikagel ved bruk av 5% EtOAc/heksan for å eluere
 ikke polare urenheter og 7-9% EtOAc/heksan for å eluere 12,4 g (71%) 3-brom-4'-
 etylbenzhydrol som en lysegul olje.

B. 3-brom-4'-etyldifenylmetan

25 Til en omrørt -30° løsning av Del A 3-brom-4'-etylbenzhydrol (12,4 g,
 0,0426 mol) i 120 mL MeCN ble det tilsatt BF₃·Et₂O (6,04 g, 0,0426 mol) etterfulgt av
 Et₃SiH (9,9 g, 0,852 mol). Den mørke reaksjonsblandingen ble etter omrøring i 1 time
 ved -30°, langsomt oppvarmet til -5°. Når reaksjonsblandingen ifølge TLC var

fullstendig, ble reaksjonen avbrutt ved tilsetning av mettet vandig K_2CO_3 . Etter tilsetning av 100 mL H_2O , ble blandingen ekstrahert 3x med Et_2O . De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble 3-brom-4'-etyldifenylmetan (11,17 g, 95%) oppnådd som en lysegul olje som ble benyttet uten videre rensing.

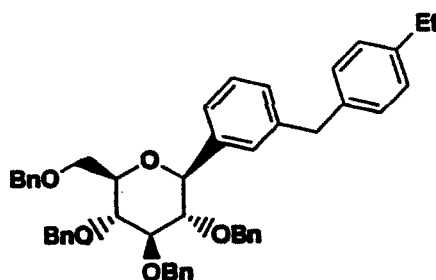
C.



Til en omrørt -78° løsning av Del B 3-brom-4'-etyldifenylmetan (10,9 g, 0,04 mol) i 100 mL tørr THF under Ar ble det tilsatt 25,7 mL 1,7M t-BuLi i heksan i løpet av 20 minutter. Etter 1 time ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolaktone (23,5 g, 0,0437 mol) i 30 mL THF tilsatt i løpet av 15 min. Løsningen ble omrørt i 1 time ved -78° før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortynnet to ganger med EtOAc før vasking med H_2O etterfulgt av saltvann. Etter tørking over Na_2SO_4 og konsentrering i en rotasjonsfordamper, ble det oppnådd 29,2 g av den ønskede tittel-laktol som en farveløs sirup, som ble benyttet uten videre rensing.

20

D.

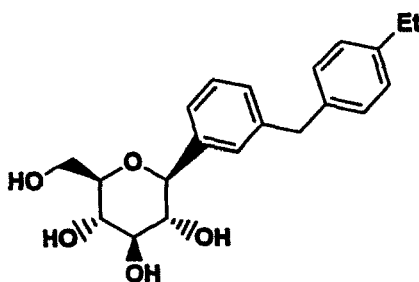


Til en - 30° løsnings av Del C laktol (29,1 g, 0,04 mol) i 100 mL MeCN ble det tilsatt BF₃·Et₂O (5,62 g, 0,04 mol) etterfulgt av Et₃SiH (9,21 g, 0,08 mol). Etter 2 timer når reaksjonen ifølge TLC var fullstendig, ble mettet vandig K₂CO₃ tilsatt og suspensjonen omrørt i 1 time ved 20° før fortynning med H₂O og Et₂O. De

5 kombinerte organiske lagene fra 3 Et₂O-ekstraksjoner ble vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper for å gi 28,3 g lysegul sirup. Kromatografi på silikagel med 5% EtOAc/heksan eluerte upolare urenheter som ble langsomt etterfulgt av den ønskede beta-anomer og deretter alfa-anomeren. Fraksjoner anrikt i beta-anomeren kunne renses videre enten ved

10 utgnidning med heksan eller ved omkrystallisasjon fra EtOH for å gi 6 g av det ønskede tittel beta-tetra-O-benzyl-C-glukosid. (Det skal bemerkes at når Et₃SiH er reduksjonsmidlet, oppnås en 5:1 beta/alfa-anomer blanding, mens når iPr₃SiH er substituert oppnås en 30:1 blanding).

15 E.



En løsnings av Del D tetra-benzyl-C-glukosid (2,4 g, 3,35 mmol) i EtOAc (100 mL) inneholdende 10% Pd(OH)₂/C (0,35 g) ble omrørt over natten under 1 atm.

20 H₂. Etter at reaksjonen ifølge HPLC var fullstendig, ble katalysatoren frafiltrert og løsningsmidlet fjernet ved bruk av en rotasjonsfordamper for å oppnå 1,1 g av det ønskede beta-C-glukosid (92%) som et hvitt krystallinsk faststoff.

HPLC retensjonstid: 7,04 min, 100% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 5 min ved

25 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂ + 0,2% H₃PO₄. Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

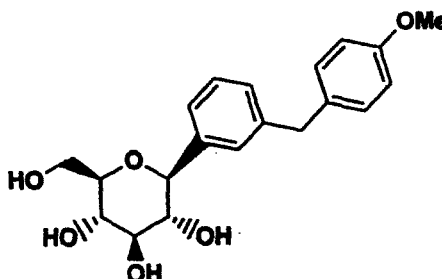
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J=4,95Hz), 7,1-7,0 (m, 5H), 4,08 (d, 1H, J=9,3Hz), 3,91 (s, 2H), 3,9 (dd, 1H, J=2,2, 11Hz), 3,68 (dd, 1H, J=5,5, 11,5Hz), 3,5-3,35 (m, 4H), 2,57 (q, 2H, J=7,2Hz), 1,18 (t, 3H, J=7,2Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 143, 142,8, 141, 140, 129,9, 129,6, 129,5, 129,1, 128,8, 126,7, 83,8, 82,3, 79,9, 76,4, 72,0, 63,2, 42,5, 29,4, 16,2.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ LC-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]$ 376; funnet 376.

5

Eksempel 2



A. 3-brom-4'-metoksybenzhydrol

Til en -78° omrørt løsning av m-dibrombenzen (70,9 g, 0,3 mol) i 200 mL tørr THF under Ar, ble det tilsatt 117 mL 2,56M n-BuLi (0,3 mol) i heksan i løpet av 10 min. Etter 30 min ble p-metoksybenzaldehyd (27,2 g, 0,02 mol) i 50 mL THF tilsatt i løpet av 20 min. Løsningen ble omrørt i 1 time ved -78° (fullstendig ifølge TLC) før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° , ble reaksjonsblandingen fortennet 2 ganger med EtOAc før vasking med H_2O og deretter med saltvann. Etter tørking over Na_2SO_4 og konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble det oppnådd 103 g 3-brom-4'-metoksybenzhydrol som en gul olje som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

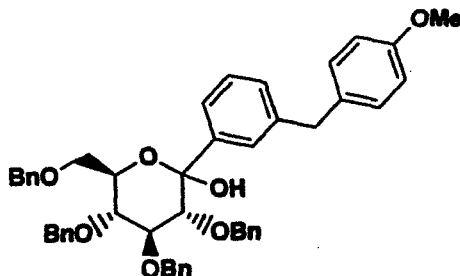
20

B. 3-brom-4'-metoksydifenylmetan

Til en omrørt -40° løsning av rå Del A 3-brom-4'-metoksybenzhydrol (103 g, 0,2 mol) i 300 mL MeCN ble det tilsatt Et_3SiH (64 mL, 0,4 mol) etterfulgt av $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (27,7 g, 0,2 mol). Når reaksjonen ifølge TLC var fullstendig, ble den avbrutt ved tilsetning av mettet vandig K_2CO_3 (25 mL). Etter tilsetning av 100 mL H_2O ble blandingen ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper ble det rå tittel 3-brom-4'-metoksydifenylmetan (92 g)

kromatografert på silikagel under bruk av 9% EtOAc/heksan for å eluere 17 g rent produkt etterfulgt av mindre rene fraksjoner.

C.

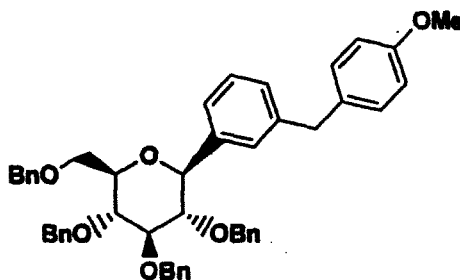


5

Til en omrørt -78° løsning av Del B 3-brom-4'-metoksydifenylmetan (9,6 g, 0,035 mol) i 50 mL tørr THF under Ar, ble det tilsatt 14 mL 2,5M n-BuLi i heksan i løpet av 5 min. Etter omrøring i 30 min ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton (12,5 g, 0,023 mol) i 20 mL THF tilsatt i løpet av 10 min. Løsningen ble omrørt i 1 time ved -78° , hvoretter TLC-analyse indikerte at reaksjonen var fullstendig. Etter at reaksjonen var avbrutt med mettet vandig NH_4Cl (25 mL) og oppvarming til 20° , ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (200 mL). Det organiske lag ble vasket med H_2O og deretter med saltvann. Etter tørking over Na_2SO_4 og konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble den ønskede tittel-laktol kromatografert på silikagel under bruk av 12,5% EtOAc/heksan for å eluere 8,1 g av $>90\%$ laktol etterfulgt av 9,7 g med $>80\%$ renhet.

20

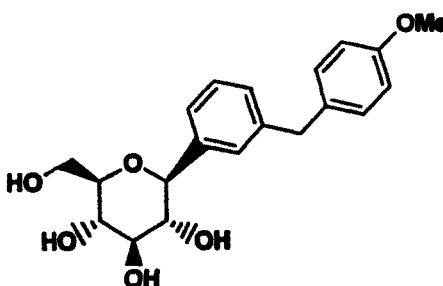
D.



Til en omrørt -40° løsning av Del C laktol (7,8 g, 0,019 mol) i 100 mL MeCN ble det tilsatt Et_3SiH (3,42 mL, 0,04 mol) etterfulgt av $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,37 mL, 0,02 mol). Etter 1 time når reaksjonen ifølge TLC var fullstendig, ble mettet vandig K_2CO_3 (10 mL) tilsatt og suspensjonen omrørt i 1 time ved 20° før ekstraksjon 3x med
 5 EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med H_2O og saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper for å gi 8 g råprodukt. Kromatografi på silikagel med 5% EtOAc/heksan eluerte upolare urenheter etterfulgt av 0,92 g rent tittel β -tetra-O-benzyl-C-glukosid etterfulgt av 6,5 g som inneholdt begge anomerer.

10

E.



De ovennevnte to fraksjoner av Del D forbindelse ble hydrogenert separat
 15 over 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2 vekt%) over natten ved 1 atm. H_2 i EtOAc (12,5 mL/g av Del D forbindelse). Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble hydrogenolysproduktet av de blandede fraksjoner rensert ved preparativ HPLC under bruk av YMC S10 omvendt-fase kolonne. Det samlede materialet utgjorde 1,85 g ren β -anomer som et hvitt faststoff.

20 HPLC retensjonstid: 6,04 min, Zorbax C-18 4,6 x 75 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 3 min ved 100% B.

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

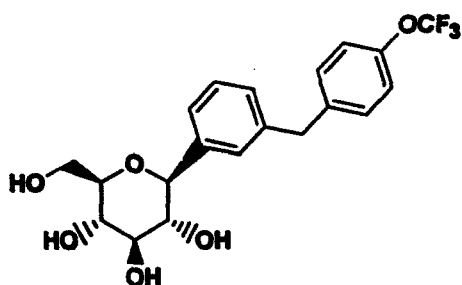
Løsningsmiddel B: 90% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, $J=3\text{Hz}$), 7,09 (m, 3H), 6,79
 25 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4,08 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 3,88 (s, 2H), 3,75 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 3,73 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H, $J=12, 3, 3\text{Hz}$), 3,4 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 158,6, 142,1, 140,2, 133,8, 130,0, 128,7, 128,6, 128,3, 125,8, 82,9, 81,3, 79,0, 75,5, 71,1, 62,5, 55,1, 41,1.

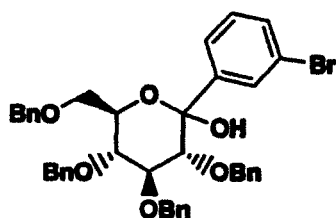
Analyse beregnet for C₂₀H₂₄O₆ LC-MS (M-H) 359; funnet 359.

Eksempel 3



5

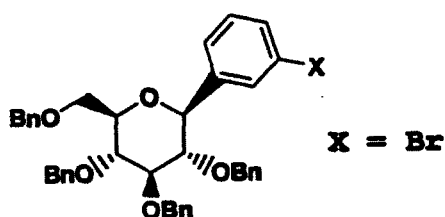
A.



- 10 Til en omrørt -78° løsning av m-dibrombenzen (12,6 g, 53 mmol) i 50 mL tørr THF under Ar ble det tilsatt 20 mL 2,56M n-BuLi (51 mmol) i heksan i løpet av 10 min. Etter 40 min ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukolakton (12 g, 22 mmol) i 30 mL THF tilsatt i løpet av 15 min. Løsningen ble omrørt i 1 time ved -78° (fullstendig ifølge TLC) før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH₄Cl (40 mL).
- 15 Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortynnet 2 ganger med EtOAc før vasking med H₂O og deretter med saltvann. Etter tørking over Na₂SO₄ og konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble 20 g rå tittel-laktol oppnådd som en olje som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

20

B.

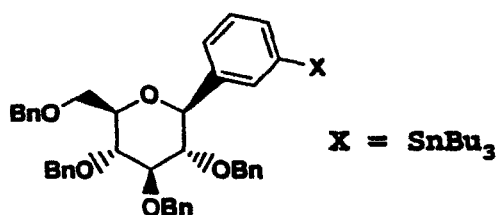


Til en omrørt -45° løsning av rå Del A laktol (20 g, 0,2 mol) i 60 mL MeCN ble det tilsatt Et_3SiH (7,8 mL, 45 mmol) etterfulgt av langsom tilsetning i løpet av 20 min av $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,2 mL, 22 mmol). Når reaksjonen etter 1 time ifølge TLC var full-

5 stendig, ble den avbrutt ved tilsetning av mettet vandig K_2CO_3 (25 mL), hvorpå blandingen ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Den resulterende olje ble utgnidd med 50 mL heksan, hvorefter det utfeltes et faststoff etter henstand i 1 time. Dette materialet ble oppsamlet ved

10 filtrering, vasket to ganger med kald heksan og lufttørket for å gi 8,9 g av det ønskede tittel- β -m-bromfenyl-C-glukosid.

C.



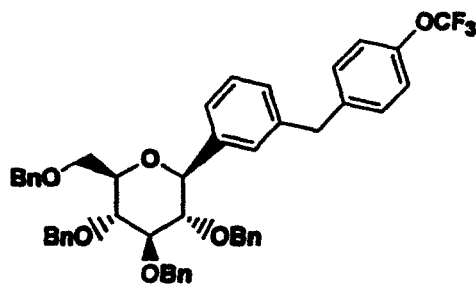
15

En løsning av Del B β -m-bromfenyl-C-glukosid (1,36 g, 2 mmol); $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (70 mg, 0,06 mmol) og heksabutyldistannan (2,724 g, 6 mmol) i tørr toluen (10 mL) ble oppvarmet under omrøring under Ar ved 80° i 15 timer. Etter fjerning av toluen ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under

20 bruk av 12:1 EtOAc/hexan for å eluere det ønskede tittel-arylstannan (761 mg) pluss blandede fraksjoner, som etter en ny kolonne førte til ytterligere 92 mg rent tittel-stannan i et totalutbytte på 48%, og deretter 230 mg gjenvunnet utgangsmateriale Del B β -m-bromfenyl-C-glukosid.

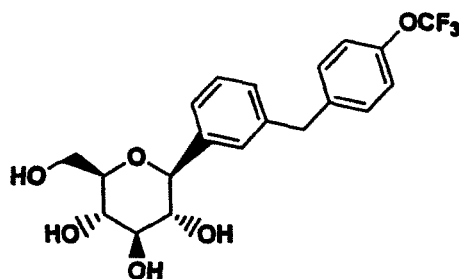
25

D.



En blanding av Del E stannan (2,66 g, 3 mmol), p-trifluormetoksybenzylklorid (1,04 g, 6 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol) ble tilbakeløpsbehandlet under Ar i THF (1 mL) i 15 timer. Etter fjerning av THF i en rotasjonsfordamper, ble residuet
 5 kromatografert på silikagel ved bruk av 10:1 heksan/EtOAc for å eluere 1,3 g av den ønskede tittel-tetrabenzyleter.

E.



10

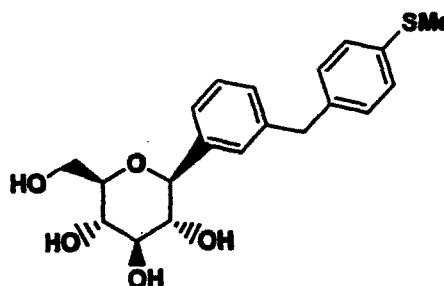
Omdannelse til det endelige frie glukosid ble oppnådd ved omrøring av 295 mg av Del D tetrabenzyleter med Pd(OH)₂ (15 mg) i EtOAc (3 mL) under 1 atm. H₂ i 15 timer. Tittelproduktet (104 mg) ble isolert etter filtrering, prep. HPLC og
 15 fjerning av løsningsmiddel.

HPLC-retensjonstid: 7,21 min, Zorbax C-18 4,6 x 75 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 3 min ved 100 % B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄. Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

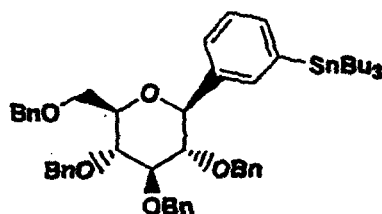
20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,3 (m, 5H), 7,15 (m, 3H), 4,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 3,99 (s, 2H), 3,9 (d, 1H, J=12Hz), 3,7 (dd, 1H, J=12, 3Hz), 3,4 (m, 4H).

Analyse beregnet for C₂₀H₂₁F₃O₆ LC-MS (M-H) 413; funnet 413.

Eksempel 4



A.

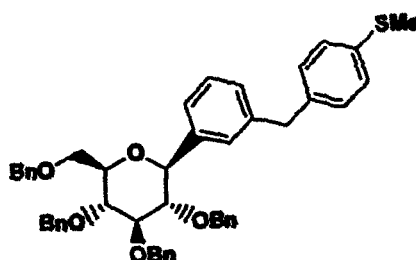


5

En blanding av Eksempel 3 Del B β -m-bromfenyl-C-glukosid (3,0 g, 4,41 mmol) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0,13 mmol) og heksabutyldistannan (6,0 g, 13,2 mmol) i tørr toluen (5 mL) ble oppvarmet under omrøring under Ar ved 88° i 3 timer, hvorpå TLC-analyse indikerte at reaksjonen var 90% fullstendig. Reaksjonen ble avsluttet etter totalt 5 timer. Etter fjerning av toluen i en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 1:8 EtOAc/heksan for å eluere 2,95 g av det ønskede arylstannan.

15

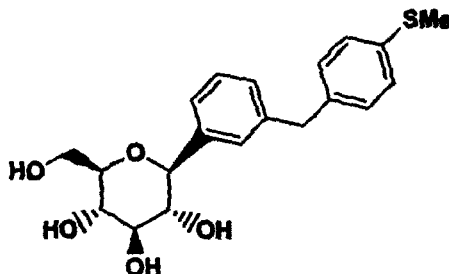
B.



En blanding av Del A stannan (2,66 g, 3 mmol), p-metyltiobenzylklorid (1,04 mg, 6,0 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (100 mg, 0,09 mmol) ble tilbakeslutsbehandlet under Ar i THF (5 mL) i 15 timer. Etter fjerning av THF i en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 6:1

heksan/EtOAc for å eluere 1,2 g av den ønskede tittel tetra-O-benzyleter etterfulgt av 600 mg tittel tetra-O-benzyleter som inneholdt Ph₃P.

C.



5

1M BCl₃/CH₂Cl₂ (6 mL, 8 mmol) ble i løpet av 5 minutter tilsatt til en omrørt -78° løsning av Del B tetrabenzyleter (295 mg, 0,4 mmol) under Ar i CH₂Cl₂ (0,25 mL). Etter 30 min når TLC-analyse indikerte at reaksjonen var fullstendig, ble 10 30 mL 2:1 CH₂Cl₂/PhMe og deretter 2 mL MeOH tilsatt. Volumet ble redusert til det halve ved bruk av en rotasjonsfordamper og 10 mL MeOH ble tilsatt. Etter gjentagelse av denne fremgangsmåten 3x, ble alle flyktige forbindelser fjernet under vakuüm. Residuet ble kromatografert på silikagel under bruk av 5% MeOH/CH₂Cl₂ for å eluere 143 mg av det ønskede glukosid i 90% renhet. Dette materialet ble 15 videre rensset ved omvendt-fase preparativ HPLC for å gi 104 mg av det ønskede endelige glukosid.

HPLC-retensjonstid: 6,69 min, Zorbax C-18 4,6 x 75 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 3 min ved 100% B.

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

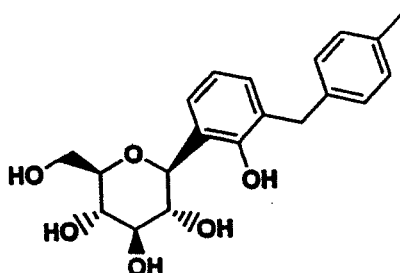
20 Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J=2Hz), 7,15 (m, 5H), 4,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 3,92 (s, 2H), 3,86 (d, 1H, J=12Hz), 3,68 (dd, 1H, J=12Hz, 3Hz), 3,4 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

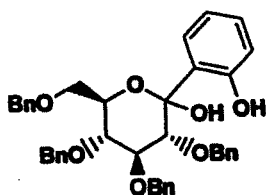
Analyse beregnet for C₂₀H₂₄O₆S LC-MS (M-H) 375; funnet 375

25

Eksempel 5



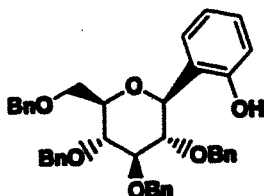
A.



5

Til en omrørt suspensjon av 60% NaH (180 mg, 4,5 mmol) i THF (7 mL) under Ar ble det tilsatt 2-bromfenol (350 μ L, 3 mmol). Etter omrøring i 15 min ble reaksjonsblandingen avkjølt til -78° og dråpevis tilsatt 1,4M t-BuLi/heksan (2,36 mL, 3,3 mmol). Etter 10 min ble løsningen via en kanyle overført til en -78° løsning av 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolaktol (1,62 g, 3,0 mmol) i THF (5 mL). Reaksjonen ble avbrutt etter 15 min ved langsom tilsetning av mettet $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$, hvorpå blandingen fikk oppvarmes til 20° , hvorefter 200 mL EtOAc ble tilsatt. Det organiske lag ble vasket suksessivt med H_2O og saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Kromatografi på silikagel med 3:1 heksan/EtOAc førte til 390 mg av den ønskede tittel-laktol.

B.



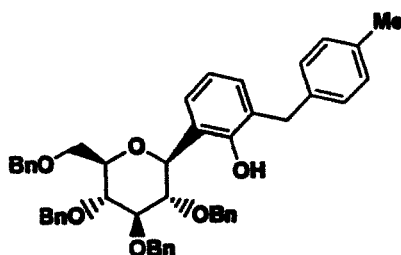
20

Til en omrørt 3:1 blanding av MeCN/ CH_2Cl_2 (4 mL) inneholdende Del A laktol (390 mg, 0,62 mmol) ble det ved -30° tilsatt Et_3SiH (197 μ L, 1,23 mmol) og $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (78 μ L, 0,62 mmol). Etter 1 time ble reaksjonen avbrutt ved tilsetning av 1 mL mettet

K_2CO_3 , hvorpå reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 20° og fortynnet med 100 mL EtOAc. Det organiske lag ble vasket suksessivt med H_2O og saltvann, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert. Kromatografi på silikagel med 3:1 heksan/EtOAc førte til 269 mg av det ønskede tittelprodukt fenolisk C-glukosid.

5

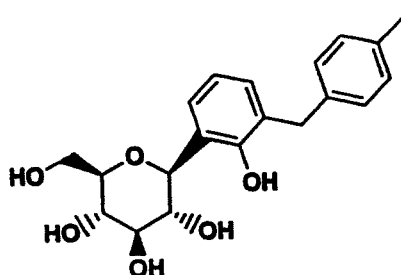
C.



Til en PhMe-løsning (1,1 mL) av Del B fenol (139 mg, 0,22 mmol) under Ar ble det tilsatt 60% NaH (11 mg, 0,27 mmol). Etter 10 min ble 4-metylbenzylbromid (46 mg, 0,25 mmol) tilsatt som et faststoff til den blå løsningen, som deretter ble oppvarmet til 80° i 3,5 timer inntil reaksjonen ifølge TLC-analyse var fullstendig. Etter avkjøling og deretter tilsetning av vandig NH_4Cl , ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc. Det organiske lag ble vasket suksessivt med H_2O og saltvann, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert. Kromatografi på silikagel med 5:1 heksan/EtOAc førte til 71 mg av det ønskede tittel tetra-O-benzylglukosid.

15

D.



Påfølgende hydrogenolyse av Del C tetra-O-benzylglukosid over Pd/C i MeOH under 1 atm. H_2 førte til det endelige tittelprodukt som ble rensed ved preparativ HPLC under bruk av en C18 omvendt-fase kolonne, en 45-90% MeOH/ H_2O gradient over 10 min for å eluere det ønskede β -C-glukosid (2 mg). HPLC-retensjonstid: 6,754 min, 100% rent, YMC S3 ODS 4,6 x 50 mm, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 5 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

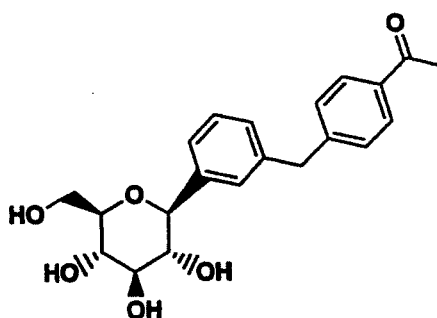
25

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,15 (dd, 1H, J=1,1, 7,7Hz), 7,07 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,02 (d, 2H, J=8,3Hz), 6,96 (dd, 1H, J=1,2, 7,7Hz), 6,77 (t, 1H, J=7,7Hz), 4,44 (d, 1H, J=8,8Hz), 3,89 (s, 2H), 3,87 (d, 1H, J=2,2Hz), 3,75 (dd, 1H, J=4,9, 12,1), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

Analyse beregnet for C₂₀H₂₄O₆ LC-MS [M+H] 361; funnet 361.

Eksempel 6



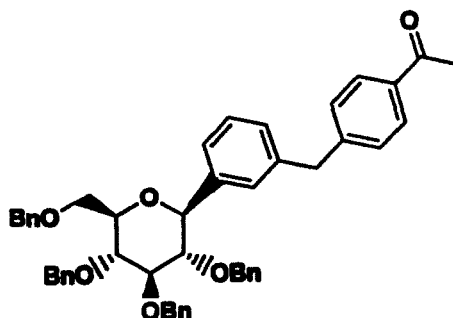
10

A. p-klormetylacetofenon

Til en omrørt løsning av p-klormetylbenzoylchlorid (390 mg, 2,06 mmol) i 8 mL THF ble det ved -20° under Ar tilsatt tributylfosfin (406 mg, 2,29 mmol). Etter omrøring av den resulterende gule løsningen i 20 min ved -20° til -15°, ble 0,7 mL 3M metylmagnesiumbromid i eter (2,1 mmol) tilsatt i én porsjon for å frembringe en rød løsning som deretter ble orange i løpet av en 10 min periode. Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av 1N vandig HCl. Etter fortykning med H₂O ble blandingen ekstrahert 3x med EtOAc og vasket med H₂O før tørking over Na₂SO₄. Residuet som ble oppnådd etter fjerning av flyktige forbindelser, ble kromatografert på silikagel under bruk av 5% EtOAc/heksan for å eluere 171 mg (50%) p-klormetylacetofenon.

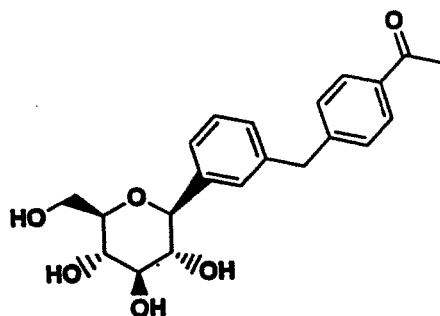
20

B.



En blanding av stannanet beskrevet i Eksempel 3 Del C (300 mg, 0,33 mmol), p-klormetylacetoferon (114 mg, 0,66 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,09 mmol), trifenyfosfinoksyd (180 mg, 0,65 mmol), K₂CO₃ (75 mg, 0,55 mmol) ble oppvarmet til 70° under Ar i THF (0,3 mL) i 16 timer. Etter fjerning av THF i en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 20:1 til 10:1 heksan/EtOAc for å eluere den ønskede tetrabenzyleter (170 mg, 70%).

C.



10

En løsning av Del B tetrabenzyleter (60 mg, 0,08 mmol) i CH₂Cl₂ (5 mL) under Ar, ble avkjølt til -78° før tilsetning av 0,8 mL 1M BCl₃ i CH₂Cl₂. Etter omrøring i 1 time ved -78°, ble en andre 0,8 mL porsjon 1M BCl₃ tilsatt til den omrørte reaksjonsblandingen. Etter ytterligere 1 time ble 0,5 mL PhMe tilsatt, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 0,5 mL MeOH. De flyktige forbindelsene ble fjernet med en rotasjonsfordamper; fremgangsmåten ble gjentatt etter tilsetning av 3 mL av en 2:1 blanding av CH₂Cl₂/MeOH. Kromatografi av det resulterende residuum på silikagel under eluering med 5% MeOH/EtOAc førte til 20 mg av tetraol-sluttprodukt i 67% utbytte.

20 HPLC-retensjonstid: 2,35 min, 100% rent, YMC S3 ODS 4,6 x 50 mm, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 4 min gradient 0-100% B holdetid 4 min ved 100% B.

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

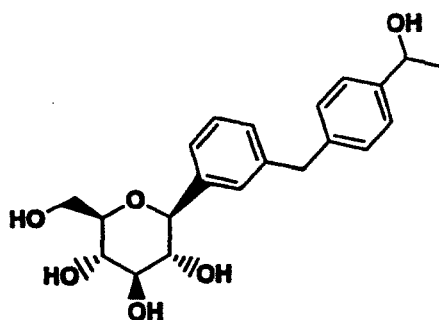
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (d, 2H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,35-3,48 (m, 4H), 2,55 (s, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 200,3, 148,8, 141,4, 141,2, 136,3, 130,2, 129,7, 129,6, 129,3, 127,0, 83,6, 82,2, 79,8, 76,4, 71,9, 63,1, 42,7, 26,6.

Analyse beregnet for C₂₁H₂₄O₆ LC-MS (M+NH₄⁺): 390,2; funnet 390,2.

25

Eksempel 7



En omrørt løsning av sluttproduktet i Eksempel 6 (15 mg, 0,04 mmol) i 5 mL
 5 EtOH ble avkjølt til -20° , hvorefter NaBH_4 (5 mg, 0,13 mmol) ble tilsatt. Etter 20 min
 var reaksjonen ifølge TLC fullstendig, hvorpå reaksjonen ble avbrutt med noen få
 dråper mettet vandig NH_4Cl . Etter fjerning av de flyktige forbindelsene ble residuet
 kromatografert på silikagel. Eluering med 5% MeOH/EtOAc førte til 10 mg (67%) av
 det ønskede produkt.

10 HPLC-retensjonstid: 5,2 min, 100% rent, YMC S3 ODS 4,6 x 50 mm, 2,5 mL/min,
 deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 5 min ved 100% B.

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

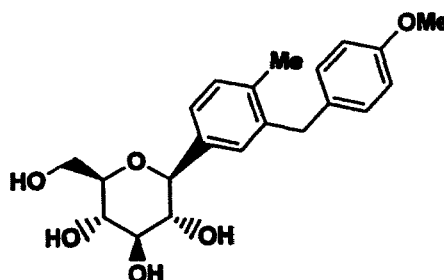
15 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,21-7,32 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 7,10-7,11 (m, 1H),
 4,77 (q, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,34-3,48 (m,
 4H), 1,40 (d, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 145,2, 142,5, 141,5, 140,9, 129,8, 129,6, 129,5,
 129,2, 126,7, 126,6, 83,7, 82,2, 79,8, 76,4, 72,0, 63,2, 42,5, 25,5.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ LC-MS ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 392,2; funnet 392,1.

20

Eksempel 8



A. 5-brom-2-metylbenzoesyre

En blanding av o-toluensyre (28 g, 206 mmol), jernpulver (0,74 g, 13 mmol) og Br₂ (42 g, 260 mmol) ble omrørt ved 0° i 2 timer. På dette tidspunkt hadde reaksjonen nådd ~40%, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med 25 mL CH₂Cl₂ for å lette omrøring. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 45° i 16 timer for fullføring av reaksjonen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med CH₂Cl₂, vasket 2x med 10% NaHSO₃ og 1x med saltvann før tørking over Na₂SO₄. Etter fjerning av de flyktige forbindelsene, ble residuet som omfattet en 2:1 blanding av 5-brom til 3-bromtoluensyre, omkrystallisert fra 95% EtOH for å gi 14,4 g 5-brom-2-metylbenzoesyre.

B. 5-brom-2-metyl-4'-metoksybenzofenon

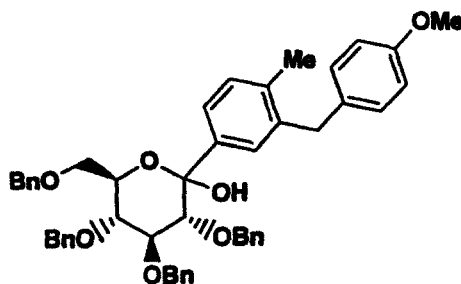
Til en omrørt suspensjon av 5-brom-2-metylbenzoesyre (1,29 g, 6 mmol) i 12 mL CH₂Cl₂ inneholdende oksalyklorid (8 mmol), ble det tilsatt 2 dråper DMF. Etter at den kraftige gassutviklingen hadde avtatt, ble reaksjonsblandingen omrørt i 6 timer før fjerning av flyktige forbindelser i en rotasjonsfordamper. Etter oppløsning av det rå 5-brom-2-metylbenzoylchlorid i 15 mL CS₂, ble den omrørte blandingen avkjølt til 4° før tilsetning av anisol (0,7 g, 6,6 mmol) etterfulgt av AlCl₃ (1,7 g, 12 mmol). Etter oppvarming til 20° i 1 time, ble reaksjonsblandingen omrørt i 15 timer før reaksjonen ble avbrutt med 1N HCl. Deretter ble suspensjonen fortynnet med 50 mL H₂O og omrørt inntil alle faststoffer var oppløst. Blandingen ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket 1x med 1N HCl, H₂O, vandig NaHCO₃ og saltvann før tørking over Na₂SO₄. Etter fjerning av flyktige forbindelser ble det resulterende lysebrune faststoff omkrystallisert fra 95% EtOH for å gi 1,6 g 5-brom-2-metyl-4'-metoksybenzofenon.

C. 5-brom-2-metyl-4'-metoksydifenylmetan

En løsning av Et₃SiH (2,5 mL, 15,5 mmol), BF₃·Et₂O (1,3 mL, 10 mmol) og 5-brom-2-metyl-4'-metoksybenzofenon (1,6 g, 5,25 mmol) i 11 mL av en 1:4 blanding CH₂Cl₂/MeCN ble omrørt over natten ved 20°. Siden 5% av utgangsketonet ifølge HPLC var igjen, ble løsningen oppvarmet til 40° i 1 time før reaksjonen ble avbrutt med 10% NaOH. Etter fortynning med H₂O ble reaksjonsblandingen ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket 2x med H₂O og én gang

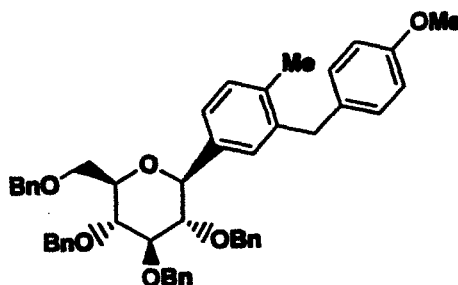
med saltvann før tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av de flyktige forbindelsene ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av heksan for å eluere 5-brom-2-metyl-4'-metoksydifenylmetan som en farveløs olje (1,4 g, 95%).

5 D.



Til en omrørt -78° løsning av Del C 5-brom-2-metyl-4'-metoksydifenylmetan (0,43 g, 1,5 mmol) i 7 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,9 mL 1,8M
 10 n-BuLi i heksan. Etter 2 timer ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton (0,88 g, 1,6 mmol) i 3 mL THF tilsatt i løpet av 1 min. Løsningen ble omrørt i 2 timer ved -78° , hvorpå reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortynnet 2 ganger med H_2O før tre ekstraksjoner med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 .
 15 Etter konsentrering under bruk av en rotasjonsfordamper ble 1,1 g av den ønskede tittel-laktol oppnådd som en farveløs sirup, som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

E.



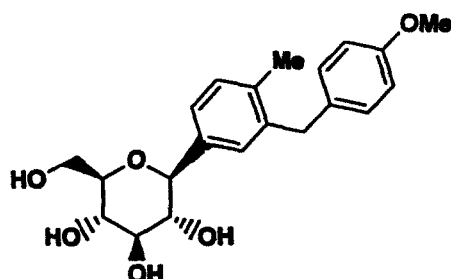
20

Til en omrørt -30° løsning av Del D laktol (1,1 g, 1,47 mmol) i 10 mL MeCN ble det tilsatt iPr_3SiH (0,7 g, 4,5 mmol) etterfulgt av $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,38 g, 2,6 mmol). Etter 3 timer ved -40° til -30° , var reaksjonen ifølge TLC fullstendig. Mettet vandig K_2CO_3 ble tilsatt og suspensjonen omrørt i 1 time ved 20° før fortynning med H_2O og EtOAc.

De kombinerte organiske lagene fra tre EtOAc-ekstraksjoner ble vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under bruk av en rotasjonsfordamper for å gi 1,2 g lysegul sirup. Kromatografi på silikagel med 10% EtOAc/heksan eluerte upolare urenheter og deretter det ønskede beta-C-arylglukosid (0,54 g).

5

F.



En løsning av Del E tetra-O-benzyl-C-glukosid (515 mg, 0,7 mmol) i EtOAc (10 mL) inneholdende 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (80 mg) ble omrørt over natten under 1 atm. H_2 . Etter at HPLC viste at reaksjonen var fullstendig, ble katalysatoren frafiltrert og løsningsmidlet fjernet under bruk av en rotasjonsfordamper for å oppnå et hvitt glassaktig faststoff som ble videre renset ved preparativ HPLC under bruk av en C_{18} omvendt-fase kolonne for å oppnå 220 mg av det ønskede beta-C-glukosid som en farveløs sirup.

15 HPLC-retensjonstid: 6,43 min, 100% rent, YMC S5 C_{18} 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 5 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/ H_2O + 0,2% H_3PO_4 .

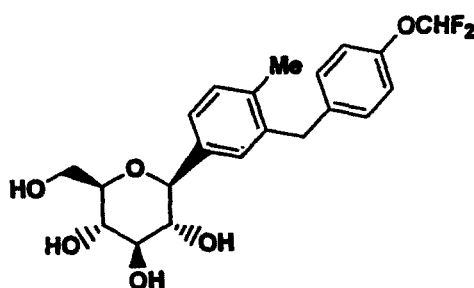
20 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7,11 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6,89 (ABq, 4H), 4,07 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 3,90 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H), 3,48-3,30 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 159,3, 140,3, 138,3, 137,4, 133,7, 131,0, 130,8, 130,6, 126,9, 114,7, 83,5, 82,1, 79,8, 76,3, 71,9, 63,1, 55,6, 59,6, 19,5.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ LC-MS [M-H] 373; funnet 373.

25

Eksempel 9



A. 5-brom-2-metyl-4'-hydroksydifenylmetan

5 Til en omrørt -78° 10 mL CH_2Cl_2 -løsning av 5-brom-2-metyl-4'-metoksydifenylmetan (1,0 g, 3,4 mmol) (se Eksempel 8, Del C angående fremstilling) ble det tilsatt 4,12 mL av 1M $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Etter 2 timer ble reaksjonen holdt ved -40° i 20 timer, hvoretter HPLC indikerte at det ikke var noe utgangseter tilbake. Reaksjonen ble avbrutt med vandig NaOH, ekstrahert 3x med CH_2Cl_2 og vasket med saltvann før

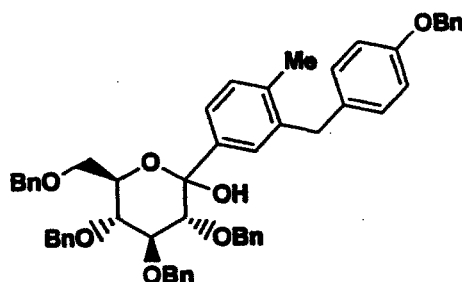
10 tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av de flyktige forbindelsene, ble 0,84 g 5-brom-2-metyl-4'-hydroksydifenylmetan oppnådd som en sirup som ble benyttet uten videre rensing.

B. 5-brom-2-metyl-4'-benzyloksydifenylmetan

15 En 10 mL DMF-løsning inneholdende Del A 5-brom-2-metyl-4'-hydroksydifenylmetan (735 mg, 2,65 mmol), benzylbromid (548 mg, 3,2 mmol) og K_2CO_3 (732 mg, 5,3 mmol) ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 60° i 6 timer for å bevirke omdannelse fra 80% til 100%. Etter fortynning med H_2O ble reaksjonsblandingen ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte EtOAc-

20 lagene ble vasket med H_2O og saltvann før tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av løsningsmidlet under vakuum, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 3% EtOAc/heksan for å eluere 785 mg 5-brom-2-metyl-4'-benzyloksydifenylmetan som en farveløs sirup.

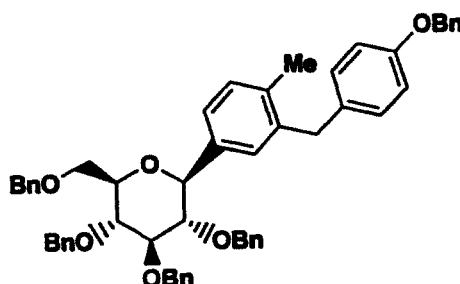
C.



Til en omrørt -78° løsning av Del B 5-brom-2-metyl-4'-benzyloksydifenylmetan
 5 (0,43 g, 1,2 mmol) i 7 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,68 mL 1,9M
 n-BuLi i heksan. Etter 30 minutter ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton (0,7 g,
 1,3 mmol) i 3 mL THF tilsatt i løpet av 1 min. Løsningen ble omrørt i 0,75 timer ved
 -78° før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble
 reaksjonsblandingen fortynnet 2 ganger med H_2O før tre ekstraksjoner med EtOAc.
 10 De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 .
 Etter konsentrering under bruk av en rotasjonsfordamper, ble 0,96 g av den ønskede
 tittel-laktol oppnådd som en farveløs sirup, som ble benyttet videre uten ytterligere
 rensing.

15

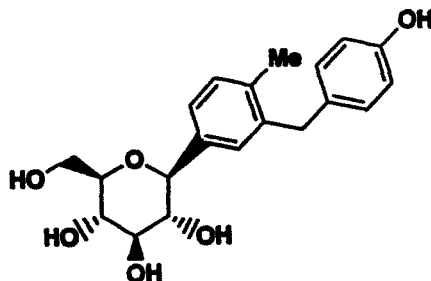
D.



Til en omrørt -30° løsning av Del C laktol (0,96 g, 1,16 mmol) i 10 mL MeCN
 ble det tilsatt iPr_3SiH (0,37 g, 2,3 mmol) og deretter $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,2 g, 1,4 mmol). Etter
 3 timer ved -40° til -30° ble mettet vandig K_2CO_3 tilsatt og suspensjonen omrørt i 1
 20 time ved 20° før fortynning med H_2O og EtOAc. De kombinerte organiske lagene fra
 tre EtOAc-ekstraksjoner ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 og
 konsentrert under bruk av en rotasjonsfordamper for å gi 1,2 g lysegul sirup.

Kromatografi på silikagel med 9% EtOAc/heksan eluerte upolare urenheter; 10% EtOAc/heksan eluerte det ønskede β -C-arylglukosid (0,26 g).

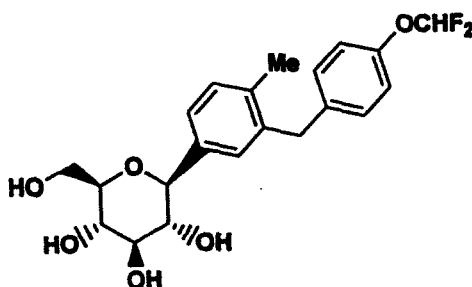
E.



5

En løsning av Del D penta-O-benzyl-C-glukosid (255 mg, 0,31 mmol) i EtOAc (10 mL) inneholdende 10% Pd(OH)₂/C (65 mg) ble omrørt i 24 timer under 1 atm.H₂. Etter at HPLC-analyse indikerte at reaksjonen var fullstendig, ble katalysatoren frafiltrert og løsningsmidlet fjernet ved bruk av en rotasjonsfordamper for å oppnå
10 115 mg hvitt glassaktig faststoff som ble benyttet uten videre rensing.

F.



15

Et gjenget rør inneholdende en magnetrører, 4 mL iPrOH og Del E fenolisk C-glukosid (80 mg, 0,16 mmol) ble avkjølt til -78°, hvorefter 1,5 g CHClF₂ ble tilsatt ved å kondensere gassen. Etter tilsetning av 3 mL 25% vandig NaOH, ble røret forseglet med en teflonpropp og oppvarmet til 70° i 2 timer. Ifølge HPLC inneholdt reaksjonsblandingen en 2:3 blanding av utgangsfenol og den ønskede eter. (Forsøk på å påskynde omdannelsen ved forlengede reaksjonstider var ikke vellykket). Etter avkjøling ble det tilsatt tilstrekkelig 1N HCl til å bringe pH til 2, hvorpå det meste av flyktige forbindelser ble fjernet ved bruk av en rotasjonsfordamper. Residuet ble etter oppløsning i 2:1 MeOH/H₂O, rensed ved preparativ HPLC utstyrt med en YMC S5 C₁₈ omvendt-fase kolonne (20 x 100 mm) ved å benytte en 10 min lineær gradient med
20

45%-90% vandig MeOH ved 20 mL/min for å gi 40 mg av den ønskede fenoliske eter.

HPLC-retensjonstid: 6,6 min, 95% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid 5 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

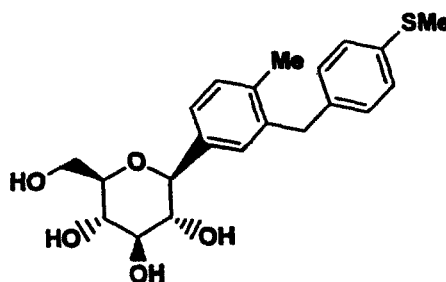
Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (ABq, 4H), 6,73 (t, 1H, J=27Hz), 4,09 (d, 1H, J=9Hz), 3,98 (s, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,47-3,30 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 138,7, 138,2, 137,7, 136,6, 130,3, 130,2, 130,1, 126,4, 119,3, 117,0, 82,7, 81,4, 79,0, 75,6, 71,1, 62,3, 49,0, 38,8, 18,6.

Analyse beregnet for C₂₁H₂₄F₂O₆ LC-MS [M+NH₄] 428; funnet 428.

Eksempel 10



A. 5-brom-2-metyl-4'-tiometylbenzofenon

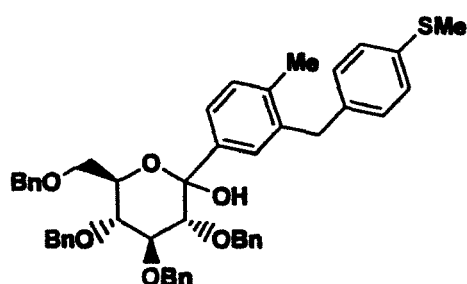
AlCl₃ (535 mg, 4 mmol) ble tilsatt til en 4° omrørt 5 mL CS₂ løsning av rå 5-brom-2-metylbenzoylchlorid (466 mg, 2 mmol) (angående fremstilling se Eksempel 8, Del B) og tioanisol (270 mg, 2,3 mmol). Etter oppvarming til 20° i løpet av 1 time, ble reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer før reaksjonen ble avbrutt med 1N HCl. Deretter ble suspensjonen fortynnet med 50 mL H₂O og blandingen omrørt inntil alt faststoff var oppløst. Blandingene ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket 1x med 1N HCl, H₂O, vandig NaHCO₃ og saltvann før tørking over Na₂SO₄. Etter fjerning av flyktige forbindelser ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 15% EtOAc/heksan for å eluere 450 mg 5-brom-2-metyl-4'-tiometylbenzofenon som et hvitt faststoff.

B. 5-brom-2-metyl-4'-tiometyldifenylmetan

En løsning av Et_3SiH (0,45 mL, 2,85 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,3 mL, 2,4 mmol) og Del A 5-brom-2-metyl-4'-tiometylbenzofenon (450 mg, 1,4 mmol) i 3 mL av en 1:9 blanding $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ ble omrørt over natten ved 20° . Etter avbrytelse med 10% NaOH og fortyning med H_2O , ble reaksjonsblandingen ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket 2x med H_2O og én gang med saltvann før tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av flyktige forbindelser ble residuet kromatografert på silikagel ved bruk av 5% EtOAc/heksan for å eluere 416 mg 5-brom-2-metyl-4'-tiometyldifenylmetan som en farveløs olje.

10

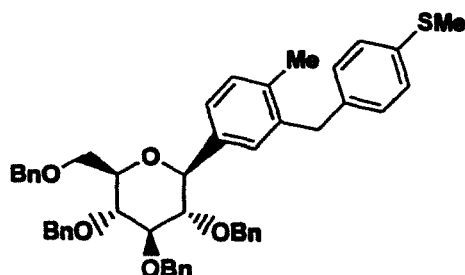
C.



Til en omrørt -78° løsning av Del B 5-brom-2-metyl-4'-tiometyldifenylmetan (200 mg, 0,65 mmol) i 10 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,42 mL 1,8M n-BuLi i heksan. Etter 2 timer ble denne løsningen overført via en kanyle til en omrørt -78° løsning av 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton (0,88 g, 1,6 mmol) i 5 mL THF. Løsningen ble omrørt i 2 timer ved -78° før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortennet to ganger med H_2O før tre ekstraksjoner med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper ble 550 mg av det ønskede tittel-laktol oppnådd som en farveløs sirup som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

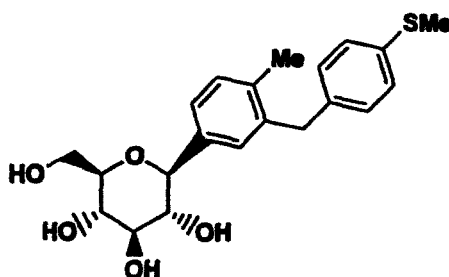
20

D.



- Til en omrørt -40° løsning av Del C laktol (550 mg, 0,72 mmol) i 6 mL MeCN ble det tilsatt iPr_3SiH (0,22 mL, 1,0 mmol) og deretter $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,11 mL, 0,8 mmol).
 5 Etter 1,5 timer ved -40° til -30° , hvor TLC viste at reaksjonen var fullstendig, ble mettet vandig K_2CO_3 tilsatt og suspensjonen omrørt i 1 time ved 20° før fortynning med H_2O og EtOAc. De kombinerte organiske lagene fra tre EtOAc-ekstraksjoner ble vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Kromatografi av residuet på silikagel ved bruk av 9% EtOAc/heksan som
 10 eluent, eluerte 240 mg av det ønskede beta-C-arylglukosid.

E.



- 15 En løsning av Del D tetra-O-benzyl-C-glukosid (70 mg, 0,1 mmol) i EtSH (1,5 mL) inneholdende $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,24 mL, 2 mmol) ble omrørt ved 20° i 2 timer. Etter ytterligere 1 time etter tilsetning av ytterligere 0,12 mL $BF_3 \cdot Et_2O$, var reaksjonen fullstendig. Reaksjonen ble avbrutt ved langsom tilsetning av 0,4 mL pyridin før fortynning med vandig NH_4Cl . De kombinerte organiske lagene fra tre EtOAc-
 20 ekstraksjoner ble vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC under bruk av en C_{18} omvendt-fase kolonne for å oppnå 20 mg av det ønskede beta-C-glukosid som et hvitt frysetørket materiale etter lyofilisering.

HPLC-retensjonstid: 3,8 min, 95% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 4 min gradient 0-100% B holdetid 4 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2 % H₃PO₄.

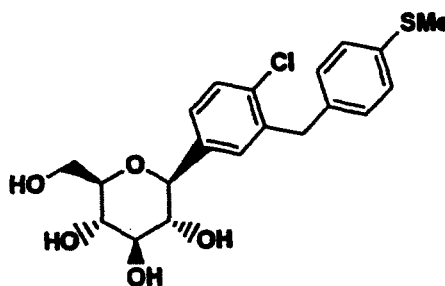
Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

5 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,21-7,11 (m, 5H), 7,05 (d, 2H, J=8,0Hz), 4,08 (d, 1H, J=9,1Hz), 3,98 (s, 2H), 3,87 (d, 1H, J=12,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J=5,2, 12,1Hz), 3,49-3,30 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 139,8, 138,9, 138,4, 137,5, 137,1, 131,1, 130,9, 129,1, 130,3, 127,8, 127,1, 83,6, 82,2, 79,8, 76,4, 72,0, 63,2, 39,9, 19,5, 16,1.

10 Analyse beregnet for C₂₁H₂₆O₅S LC-MS [M+NH₄] 408; funnet 408.

Eksempel 11



15 A. 5-brom-2-klor-4'-tiometylbenzofenon

Til en omrørt suspensjon av kommersiell 5-brom-2-klorbenzoesyre (506 mg, 2,12 mmol) i 10 mL CH₂Cl₂ inneholdende oksalyklorid (2,4 mmol) ble det tilsatt 2 dråper DMF. Etter at den kraftige gassutviklingen hadde avtatt, ble reaksjonsblandingen omrørt i 1,5 timer før fjerning av de flyktige forbindelsene ved bruk av en rotasjonsfordamper. Etter oppløsning av det rå 5-brom-2-klorbenzoylklorid i 8 mL CS₂, ble den omrørte blandingen avkjølt til 4° før tilsetning av tioanisol (260 mg, 2,12 mmol) etterfulgt av AlCl₃ (566 mg, 4,25 mmol). Etter oppvarming av reaksjonsblandingen til 20° i løpet av 1 time, ble den omrørt i 20 timer før reaksjonen ble avbrutt med 1N HCl. Deretter ble suspensjonen fortynnet med 50 mL H₂O og omrørt

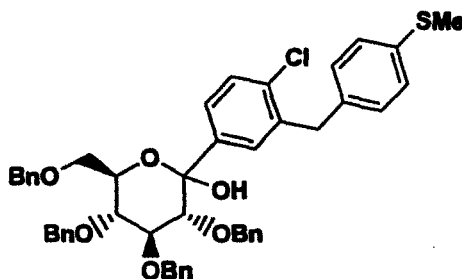
20 til alt faststoff var oppløst. Blandingen ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket 1x med 1N HCl, H₂O, vandig NaHCO₃ og saltvann før tørking over Na₂SO₄. Etter fjerning av flyktige forbindelser ble de 710 mg av det rå 5-brom-2-klor-4'-tiometylbenzofenon ikke ytterligere rensset.

B. 5-brom-2-klor-4'-tiometyldifenylmetan

En løsning av Et_3SiH (1,4 mL, 8,8 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,83 mL, 6,6 mmol) og Del A 5-brom-2-klor-4'-tiometylbenzofenon (710 mg, 2,1 mmol) i 10 mL av en 1:4 blanding $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, ble omrørt i 2 timer ved 20° . Etter at reaksjonen var avbrutt med 10% NaHCO_3 og blandingen fortennet med H_2O , ble reaksjonsblandingen ekstrahert 3x med EtOAc . De kombinerte organiske lagene ble vasket 2x med H_2O og én gang med saltvann før tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av flyktige forbindelser ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 5% $\text{EtOAc}/\text{heksan}$ for å eluere 630 mg 5-brom-2-klor-4'-tiometyldifenylmetan som en farveløs olje.

10

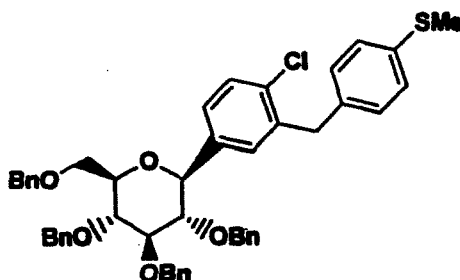
C.



Til en omrørt -78° løsning av Del B 5-brom-2-klor-4'-tiometyldifenylmetan (200 mg, 0,61 mmol) i 6 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,48 mL 1,5M $n\text{-BuLi}$ i heksan. Etter 35 minutter ble denne løsningen overført via en kanyle, til en omrørt -78° løsning av 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton (361 mg, 0,67 mmol) i 5 mL THF. Løsningen ble omrørt i 1,5 timer ved -78° , før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortennet to ganger med H_2O før tre ekstraksjoner med EtOAc . De kombinerte EtOAc -fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 20% $\text{EtOAc}/\text{heksan}$ for å eluere 250 mg av den ønskede tittel-laktol.

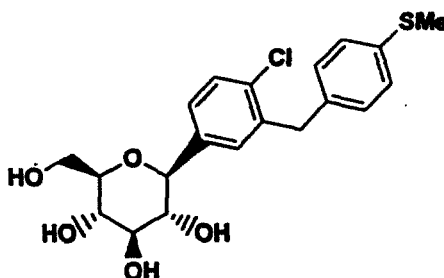
20

D.



Til en omrørt -30° løsning av Del C laktol (250 mg, 0,32 mmol) i 5 mL MeCN
 5 ble det tilsatt iPr_3SiH (0,10 mL, 0,56 mmol) og deretter $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,048 mL,
 0,38 mmol). Etter 0,5 timer ved -30° , når reaksjonen ifølge TLC var fullført, ble mettet
 vandig $NaHCO_3$ tilsatt og suspensjonen omrørt i 1 time ved 20° før fortynning med
 H_2O og EtOAc. De kombinerte organiske lagene fra tre EtOAc-ekstraksjoner ble
 vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjons-
 10 fordamper. Kromatografi av residuet på silikagel ved bruk av 9% EtOAc/heksan som
 eluent, eluerte 200 mg av det ønskede beta-C-arylglukosid.

E.



15 En løsning av Del D tetra-O-benzyl-C-glukosid (60 mg, 0,1 mmol) i EtSH
 (2 mL) inneholdende $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,24 mL, 2 mmol) ble omrørt ved 20° i 3 timer.
 Reaksjonen ble avbrutt ved langsom tilsetning av 0,4 mL pyridin før fortynning med
 vandig NH_4Cl . De kombinerte organiske lagene fra tre EtOAc-ekstraksjoner ble
 vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjons-
 20 fordamper. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC under bruk av en C_{18} omvendt-
 fase kolonne for å oppnå 21,5 mg av det ønskede beta-C-glukosid som et hvitt
 frysetørket materiale etter lyofilisering.

HPLC-retensjonstid: 3,96 min, 95% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 4 min gradient 0-100% B holdetid 4 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2 % H₃PO₄.

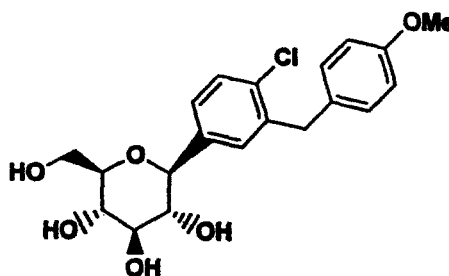
Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,11 (d, 2H, J=8,3Hz), 4,10-4,04 (m, 3H), 3,87 (d, 1H, J=12Hz), 3,70 (dd, 1H, J=7,1, 11,8Hz), 3,47-3,26 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 140,1, 139,3, 138,0, 137,5, 134,5, 132,0, 130,4, 130,2, 128,4, 128,0, 82,9, 8,8, 82,2, 79,7, 76,5, 71,8, 63,1, 39,5, 16,1.

10 Analyse beregnet for C₂₀H₂₃ClO₅S LC-MS [M-H] 409; funnet 409.

Eksempel 12



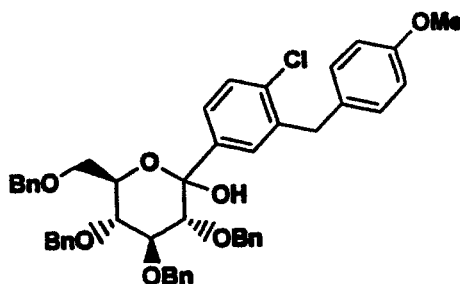
15 A. 5-brom-2-klor-4'-metoksybenzofenon

Til en omrørt suspensjon av kommersiell 5-brom-2-klorbenzoesyre (506 mg, 2,12 mmol) i 10 mL CH₂Cl₂ inneholdende oksalyklorid (2,4 mmol) ble det tilsatt 2 dråper DMF. Etter at den kraftige gassutviklingen hadde avtatt, ble reaksjonsblandingen omrørt i 1,5 timer før fjerning av flyktige forbindelser ved bruk av en rotasjonsfordamper. Etter oppløsning av det rå 5-brom-2-klorbenzoylklorid i 8 mL 20 CS₂, ble den omrørte blandingen avkjølt til 4° før tilsetning av anisol (240 mg, 2,12 mmol) og deretter AlCl₃ (566 mg, 4,25 mmol). Etter oppvarming av reaksjonsblandingen til 20° i løpet av 1 time, ble den omrørt i 20 timer, hvorpå reaksjonen ble avbrutt med 1N HCl. Deretter ble suspensjonen fortynnet med 50 mL H₂O og omrørt 25 inntil alt faststoff var oppløst. Blandingene ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket 1x med 1N HCl, H₂O, vandig NaHCO₃ og saltvann før tørking over Na₂SO₄. Etter fjerning av flyktige forbindelser ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 15% EtOAc/heksan for å eluere 450 mg 5-brom-2-klor-4'-metoksybenzofenon.

B. 5-brom-2-klor-4'-metoksydifenylmetan

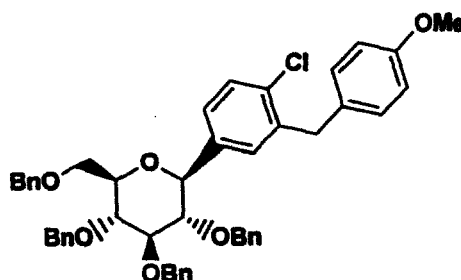
En løsning av Et_3SiH (0,45 mL, 2,85 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,3 mL, 2,4 mmol) og 5-brom-2-klor-4'-metoksybenzofenon (450 mg, 1,4 mmol) i 3 mL av en 1:9 blanding
 5 av $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ ble omrørt over natten ved 20° . Etter at reaksjonen var avbrutt med 10% NaOH, ble blandingen fortynnet med H_2O og ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket 2x med H_2O og én gang med saltvann før tørking over Na_2SO_4 . Etter fjerning av flyktige forbindelser ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 2% EtOAc/heksan for å eluere 416 mg 5-brom-2-klor-4'-
 10 metoksydifenylmetan som en farveløs olje.

C.



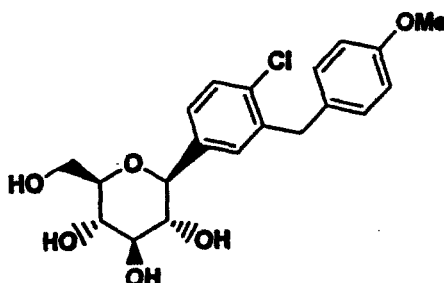
Til en omrørt -78° løsning av Del B 5-brom-2-klor-4'-metoksydifenylmetan
 15 (212 mg, 0,68 mmol) i 8 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,36 mL 1,9M n-BuLi i heksan. Etter 30 minutter ble denne løsningen overført via en kanyle til en omrørt -78° løsning av 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-beta-D-glukolakton (0,39 g, 0,71 mmol) i 5 mL THF. Løsningen ble omrørt i 2 timer ved -78° , før reaksjonen ble avbrutt med
 20 mettet vandig NH_4Cl . Etter oppvarming til 20° ble reaksjonsblandingen fortynnet to ganger med H_2O før tre ekstraksjoner med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 20% EtOAc/heksan for å eluere 142 mg av den ønskede tittel-laktol.

D.



Til en omrørt -40° løsning av Del C laktol (142 mg, 0,18 mmol) i 1,5 mL MeCN
 5 ble det tilsatt iPr_3SiH (0,041 mL, 0,2 mmol) og deretter $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,026 mL,
 0,2 mmol). Etter 2 timer ved -40° , når TLC viste at reaksjonen var fullstendig, ble
 mettet vandig $NaHCO_3$ tilsatt og blandingen fortynnet med H_2O og CH_2Cl_2 . De
 kombinerte organiske lagene fra tre CH_2Cl_2 -ekstraksjoner ble vasket med saltvann,
 tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Kromatografi
 10 av residuet på silikagel under bruk av 25% EtOAc/heksan som eluent, eluerte
 139 mg av det ønskede beta-C-arylglukosid.

E.



15

En løsning av Del D tetra-O-benzyl-C-glukosid (136 mg, 0,18 mmol) i EtSH
 (1,0 mL) inneholdende $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,46 mL, 3,6 mmol) ble omrørt ved 20° i 4 timer.
 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH_2Cl_2 og deretter konsentrert ved bruk av
 en rotasjonsfordamper. Etter oppløsning i CH_2Cl_2 , ble residuet vasket med vandig
 20 NH_4Cl , H_2O og saltvann og tørket over Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en
 rotasjonsfordamper. Råproduktet ble rensert ved preparativ HPLC under bruk av en
 C_{18} omvendt-fase kolonne for å oppnå 26 mg av det ønskede beta-C-glukosid som
 et hvitt frysetørket materiale etter lyofilisering.

HPLC-retensjonstid: 3,07 min, 95% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 4 min gradient 0-100% B holdetid 4 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2 % H₃PO₄.

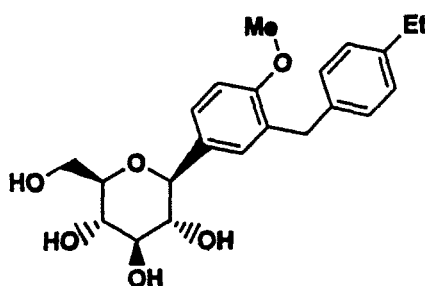
Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

5 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,35-7,28 (m, 3H), 7,1 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,8 (d, 2H, J=8,3Hz), 4,05-3,90 (m, 3H), 3,80 (d, 1H, J=12,3Hz), 3,67 (s, 3H), 3,61 (dd, 1H, J=4,8, 11,9Hz), 3,42-3,25 (m, 4H) Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 159,6, 140,0, 139,9, 134,5, 133,0, 131,9, 130,8, 130,1, 114,8, 82,9, 82,2, 79,8, 76,5, 71,9, 63,1, 55,6, 39,2.

10 Analyse beregnet for C₂₀H₂₃ClO₆ LC-MS [M+NH₄]⁺ 412; funnet 412.

Eksempel 13



A. 5-brom-2-metoksy-4'-etylbenzhydrol

15 Til en omrørt -78° løsning av p-brometylbenzen (2,03 g, 11 mmol) i 10 mL tørr THF under Ar, ble det tilsatt 5 mL 2,5M n-BuLi (12 mmol) i heksan i løpet av 10 min. Temperaturen fikk stige til -10° i løpet av 2 timer, hvorefter reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78° før tilsetning av fast 5-brom-2-metoksybenzaldehyd (2,15 g, 10 mmol). Etter omrøring over natten ved 20° ble reaksjonen avbrutt med mettet vandig NH₄Cl,

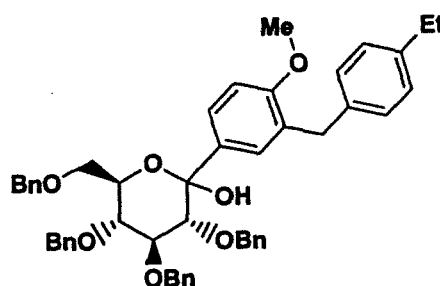
20 hvorpå blandingen ble fortynnet 5 ganger med H₂O før tre ekstraksjoner med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 10% EtOAc/heksan for å eluere 1,44 g 5-brom-2-metoksy-4'-etylbenzhydrol.

B. 5-brom-2-metoksy-4'-etyldifenylmetan

En 9 mL løsnning av 1:8 CH₂Cl₂/MeCN inneholdende rå Del A 5-brom-2-metoksy-4'-etylbenzhydrol (1,44 g, 4,5 mmol), Et₃SiH (0,75 mL, 5 mmol) og BF₃·Et₂O (0,6 mL, 6,4 mmol) ble omrørt over natten ved 20°. Etter at reaksjonen var avbrutt med mettet vandig NaOH, ble blandingen ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Etter konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel under bruk av 2% EtOAc/heksan for å eluere 1,28 g 5-brom-2-metoksy-4'-etyldifenylmetan.

10

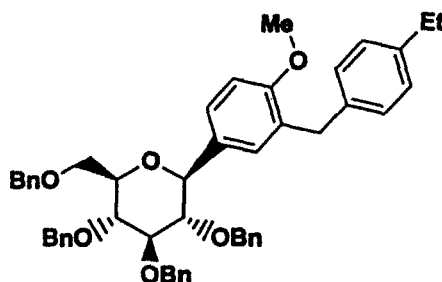
C.



Til en omrørt -78° løsnning av Del B 5-brom-2-metoksy-4'-etyldifenylmetan (0,25 g, 0,82 mmol) i 7 mL tørr THF under Ar, ble det dråpevis tilsatt 0,5 mL 1,8M n-BuLi i heksan. Etter 2 timer ble 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukolakton (0,48 g, 0,9 mmol) i 3 mL THF tilsatt i løpet av 1 min. Løsningen ble omrørt i 2 timer ved -78° før reaksjonen ble avbrutt med mettet vandig NH₄Cl. Etter oppvarming av blandingen til 20° ble den fortynnet 5 ganger med H₂O før tre ekstraksjoner med EtOAc. De kombinerte EtOAc-fraksjonene ble vasket med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Etter konsentrering under bruk av en rotasjonsfordamper, ble det oppnådd 0,67 g av den ønskede tittel-laktol som en lysegul sirup som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

25

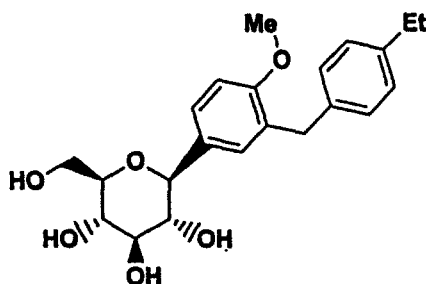
D.



5 Til en omrørt -30° løsning av Del C laktol (450 mg, 0,59 mmol) i 10 mL MeCN ble det tilsatt iPr_3SiH (0,2 mL, 0,9 mmol) og deretter $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,1 mL, 0,7 mmol). Etter 1,5 timer ved -40° var reaksjonen ifølge TLC fullstendig og ble avbrutt ved tilsetning av vandig $NaHCO_3$, hvorpå reaksjonsblandingen deretter ble ekstrahert 3x med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann, tørket over

10 Na_2SO_4 og konsentrert ved bruk av en rotasjonsfordamper. Kromatografi av residuet på silikagel med 10% EtOAc/heksan eluerte 320 mg av det ønskede beta-C-aryl-glukosid.

E.



15

En løsning av Del D tetra-O-benzyl-C-glukosid (320 mg, 0,7 mmol) i EtOAc (15 mL) inneholdende 10% $Pd(OH)_2/C$ (30 mg) ble omrørt over natten under 1 atm. H_2 . Etter at reaksjonen ifølge HPLC var fullstendig, ble katalysatoren frafiltrert og løsningsmidlet fjernet ved bruk av en rotasjonsfordamper. Råproduktet ble videre

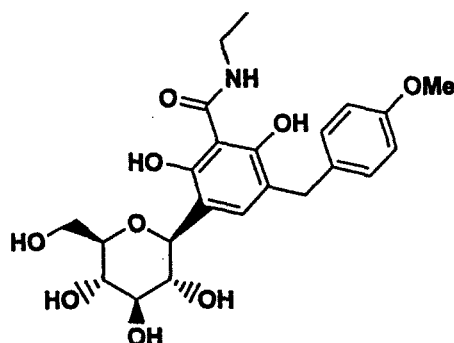
20 rensed ved preparativ HPLC under bruk av en C_{18} omvendt-fase kolonne for å oppnå 24 mg av det ønskede beta-C-glukosid som et hvitt faststoff etter lyofilisering. HPLC-retensjonstid: 3,84 min, 95% rent, YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm kolonne, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 4 min gradient 0-100% B holdetid 4 min ved 100% B. Løsningsmiddel A: 10% MeOH/ H_2O + 0,2 % H_3PO_4 .

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,23 (d, 1H, J=7Hz), 7,17 (s, 1H), 7,05 (ABq, 4H), 6,89 (d, 1H, J=7Hz), 4,02 (d, 1H, J=9Hz), 3,92-3,83 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 3,45-3,29 (m, 4H), 2,55 (q, 2H), 1,16 (t, 3H).

- 5 Analyse beregnet for C₂₂H₂₈O₆ LC-MS [M+NH₄]⁺ 406; funnet 406.

Eksempel 14

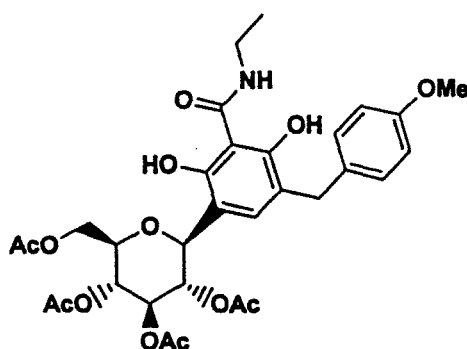


A. N-etyl-N-4-metoksybenzyl-2,6-dihydroksybenzamid

- 10 Til en omrørt løsning av N-etyl-4-metoksybenzylamin (1,07 g, 6,49 mmol) i DMF (10 mL) ble det tilsatt 2,6-dihydroksybenzoesyre (1,0 g, 6,49 mmol) og deretter HOAt (0,97 g, 7,14 mmol) og EDC (1,31 g, 6,81 mmol). Etter omrøring over natten ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc før vasking 3x med H₂O. De kombinerte vandige lagene ble ekstrahert én gang med EtOAc. De organiske
- 15 fraksjonene ble kombinert, vasket én gang med saltvann og tørket over Na₂SO₄ før konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper. Residuet ble kromatografert på silikagel under bruk av 75% EtOAc/heksan som eluent. De resulterende lovende urene fraksjoner ble ytterligere rensset ved silikagelkromatografi. Totalt 631 mg av det ønskede N-etyl-N-4-metoksybenzyl-2,6-dihydroksybenzamid ble oppnådd.

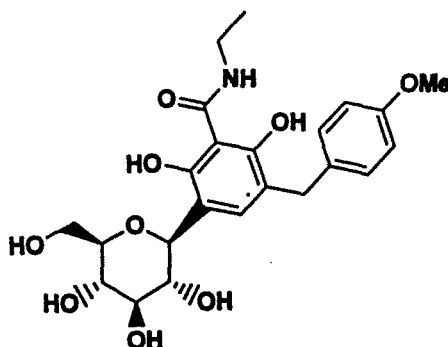
20

B.



En omrørt suspensjon av Del A amidet (630 mg, 2,09 mmol), CdCO₃ (939 mg, 5,44 mmol) i toluen (30 mL) ble tilbakeløpsbehandlet i 1,5 timer ved bruk av en Dean-Stark-felle før tilsetning av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glukosopyranosylbromid (1,12 g, 2,72 mmol). Etter 15 timers tilbakeløpskoking var det ifølge TLC-analyse ikke igjen noe utgangsamid. Den varme suspensjonen ble filtrert gjennom Celite som var vasket med varm PhMe og deretter 3x med varm CHCl₃. Etter fjerning av flyktige forbindelser ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel. En blanding av O-glukosider ble eluert med 1:1 EtOAc/heksan før tetraacetatet av det ønskede tittel C-glukosid; 172 mg sterkt forurenset tittel C-glukosid, ble oppnådd.

C.



Uren Del B ester ble omrørt i 6:1 EtOH/H₂O (1,4 mL) inneholdende KOH (140 mg, 2,5 mmol) i 16 timer. Den resulterende løsning ble avkjølt til 4°, surgjort til pH 5 og deretter ekstrahert 2x med EtOAc. De kombinerte EtOAc-lagene ble vasket med saltvann og tørket over Na₂SO₄ før konsentrering ved bruk av en rotasjonsfordamper. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC med en C₁₈ YMC omvendt-fase kolonne under bruk av en 45-90% MeOH/H₂O gradient over 30 min for å eluere det ønskede tittel C-glukosid (7,8 mg).

HPLC: 99,1%; Shimadzu LC-6A, YMC S3 ODS (6,0 x 150 mm); strømningshastighet på 1,5 mL/min; deteksjon ved 220 nm; gradienteluering 0-100% B over 30 minutter (A = 90% H₂O, 10% MeOH, 0,2% H₃PO₄ og B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄); retensjonstid = 23,4 minutter.

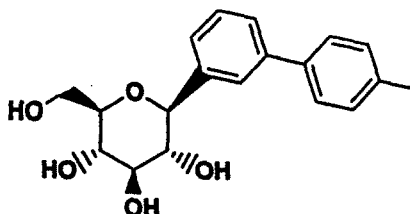
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD); δ 1,22 (3H, t, J=7,2Hz), 3,4-3,5 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,74 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 4,36 (1H, d, J=9,3Hz), 6,77 (2H, d, J=8,6Hz), 7,11 (2H, d, J=8,6Hz), 7,18 (1H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 14,9, 35,1, 35,1, 55,7, 62,5, 71,2, 75,8, 79,6, 80,3, 82,3, 104,8, 114,7, 117,1, 122,7, 130,7, 134,5, 134,6, 151, 159,3, 161, 171,9.

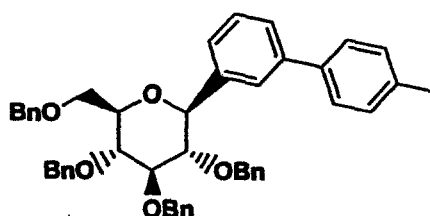
Analyse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ LC-MS [M-H] 462; funnet 462.

5

Eksempel 15



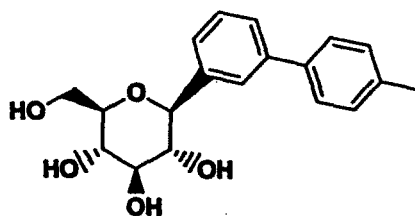
A.



10 En blanding av Eksempel 3 Del B β -m-bromfenyl-C-glukosid (100 mg, 0,14 mmol), p-metylfenylboronsyre (59 mg, 0,43 mmol), Na_2CO_3 (46 mg, 0,43 mmol) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0,13 mmol) i 3:1 PhMe/EtOH ble omrørt under Ar ved 80° i 15 timer. Etter fjerning av flyktige forbindelser ved bruk av en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografert på silikagel. 10:1 heksan/EtOAc eluerte det ønskede tittel

15 bifenyl-C-glukosid (90 mg) som en klar olje.

B.



20 Til en -78° omrørt CH_2Cl_2 -løsning (0,4 mL) av Del A tetra-O-benzyl-eter (65 mg, 0,09 mmol) under Ar ble det tilsatt 0,37 mL 1M BCl_3 i CH_2Cl_2 . Etter 1 time ble reaksjonen avbrutt med 2 mL MeOH, hvorpå blandingen fikk oppvarmes til 20° . Etter justering av pH til ~ 7 med vandig NaHCO_3 , ble suspensjonen ekstrahert 2x med CH_2Cl_2 . De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og konsentrert. Etter

rensing ved preparativ HPLC under bruk av en C₁₈ omvendt-fase kolonne, ga det resulterende residuum 6,6 mg av det endelige tittelprodukt. (Det skal bemerkes at produktet er delvis ødelagt av det sterkt sure mediet frembragt etter avbrudd av BCl₃-reaksjonen med MeOH).

5 HPLC-retensjonstid: 6,353 min, 100% rent, Zorbax C-18 4,6 x 50 mm, 2,5 mL/min, deteksjon ved 220 nm; 8 min gradient 0-100% B holdetid over 5 min ved 100% B.

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

Løsningsmiddel B: 90% MeOH/H₂O + 0,2% H₃PO₄.

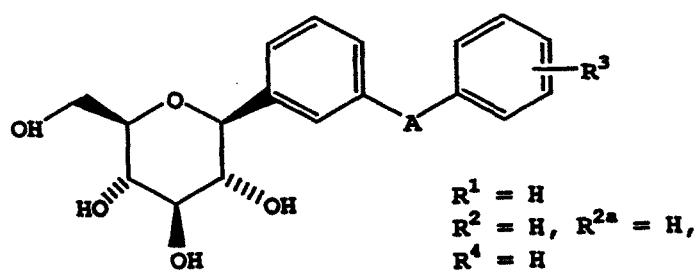
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H),
10 7,23 (d, 2H, J=7,9Hz), 4,20 (d, 1H, J=9,3Hz), 3,89 (dd, 1H, J=2,2, 11,9Hz), 3,71 (dd,
1H, J=5,7, 11,9Hz), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Analyse beregnet for C₁₉H₂₂O₅ Lavopløsende MS [M-H] 329; funnet 329.

Eksemplene 16 til 80

15 Forbindelsene i Eksemplene 16 til 80 angitt i de følgende tabeller 1 og 2, ble fremstillet etter fremgangsmåter i Eksemplene 1 til 15 og Reaksjonsskjemaene 1 til 9 ovenfor. Det vil være klart at forbindelser hvor A, som kan være koblet i orto-, meta- eller parastilling i den arylring som er knyttet til glukosidet, kan være hvilken som helst av (CH₂)_n, O, NH eller S, mens R¹, R², R^{2a}, R³ og R⁴ kan være en hvilken som
20 helst av substituentene definert ovenfor, kan fremstilles ved å benytte fremgangsmåtene i Eksemplene 1 til 15 og Reaksjonsskjemaene 1 til 9.

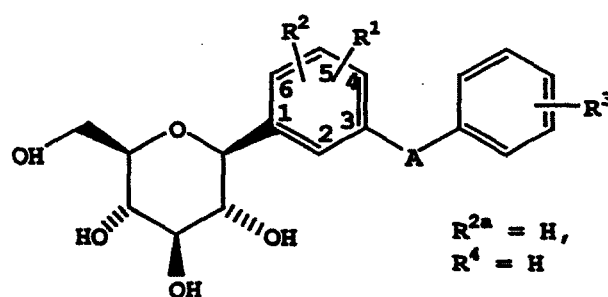
Tabell 1



	Eksempel	A	R ³	Metode ifølge Eksempel nr.	LC/MS eller MS (M + H) ⁺
5	16	CH ₂	4-Me	1	345
	17	CH ₂	4-OH	1	347
	18	CH ₂	3-Me	2	345
10	19	CH ₂	H	3	331
	20	CH ₂	3-OMe	3	361
	21	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
	22	CH ₂	3,4-(OCH ₂)O	3	375
	23	CH ₂	4-CF ₃	3	399
15	24	CH ₂	4-NHAc	3	388
	25	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
	26	CH ₂	4-Ph	3	407
	27	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph-4'-Me	3	500
	28	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
20	29	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
	30	CH ₂	4-tiadiazol	3	415
	31	CH ₂	4-tetrazol	3	399
	32	CH ₂	4-OCH ₂ Ph-4'-CN	1	462
	33	CH ₂	4-OCHF ₂	1	397
25	34	CH ₂	4-iPr	3	373
	35	CH ₂	2-iPr	3	373
	36	CH ₂	4-O-nPr	1	389
	37	CH ₂	4-tetrazol-2'-Me	3	413
	38	CH ₂	4-tetrazol-1'-Me	3	413
30	39	CH ₂	4-OPh	1	423

	40	CH ₂	4-nPr	1	373
	41	CH ₂	4-nBu	1	387
	42	CH ₂	4-SO ₂ Et	1	423
	43	CH ₂	4-SO ₂ -nPr	1	437
5	44	CH ₂	4-SO ₂ Ph	3	471
	45	CH ₂	4-SOMe	4	393
	46	binding	H	15	317
	47	binding	3-Me	15	331
	48	binding	4-MeO	15	347
10	49	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
	50	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
	51	(CH ₂) ₃	H	1	376 (M+NH ₄)
	52	(CH ₂) ₃	4-Me	1	390 (M+NH ₄)
	53	(CH ₂) ₃	3-Me	1	390 (M+NH ₄)
15	54	binding (para- koblet)	H	15	317
	55	CH ₂ (orto- koblet)	H	1	331
20	56	CH ₂ (orto- koblet)	4-Et	1	376 (M+NH ₄)
	57	O	4-Me	Skjema 8	364 (M+NH ₄)
25	58	S	4-Me	Skjema 9	380 (M+NH ₄)

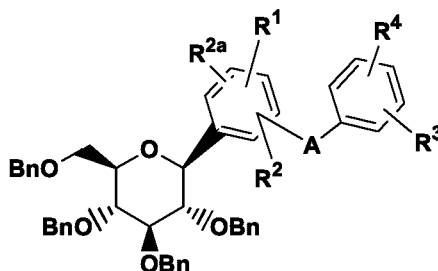
Tabell 2



5	Eks.	A	R ¹	R ²	R ³	Metode ifølge Eksempel nr.	LC/MS eller MS (M + H) ⁺
	59	CH ₂	2-Me	H	4-Et	1	371 (M-H)
	60	CH ₂	4-Me	H	4-Et	8	371 (M-H)
10	61	CH ₂	4-Me	H	4-SO ₂ Me	8	445 (M+Na)
	62	CH ₂	4-Me	H	4-OH	9	359 (M-H)
	63	CH ₂	4-Me	H	4-S(O)Me	10	407 (M+H)
	64	CH ₂	4-Me	H	4-F	8	385 (M+NH ₄)
	65	CH ₂	4-Me	H	4-Cl	8	377 (M-H)
15	66	CH ₂	4-Me	H	4-Me	8	357 (M-H)
	67	CH ₂	4-Me	H	H	8	343 (M-H)
	68	CH ₂	4-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH ₄)
	69	CH ₂	4-F	H	4-OMe	1	396 (M+NH ₄)
	70	CH ₂	4-Cl	H	4-SOMe	11	427 (M+H)
20	71	CH ₂	4-Cl	H	4-SO ₂ Me	11	441 (M-H)
	72	CH ₂	4-Cl	H	4-OCHF ₂	9	448 (M+NH ₄)
	73	CH ₂	4-Et	H	4-OMe	8	406 (M+NH ₄)
	74	CH ₂	4-iPr	H	4-OMe	8	420 (M+NH ₄)
	75	CH ₂	4-iPr	H	4-SMe	10	417 (M-H)
25	76	CH ₂	4-iPr	H	4-SO ₂ Me	10	439 (M-H)
	77	CH ₂	4,5-OCH ₂ O	H	4-Et	1	403 (M+H)
	78	CH ₂	5-Me	H	4-Et	1	390 (M+NH ₄)
	79	CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH ₄)
	80	CH ₂	6-Me	H	4-Et	8	395 (M+Na)

PATENTKRAV

1. Forbindelse med strukturen



5 hvor

R^1 , R^2 og R^{2a} er uafhængig hydrogen, OH, OR^5 , C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylaminokarbonyl eller halogen eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} sammen med karbonatomene som de er tilknyttet kan danne en annelert C_1 - C_3 alkylenedioksygruppe;

10 R^3 og R^4 er uafhængig hydrogen, OH, OR^{5a} , Ofenyl, OCH_2 fenyl eventuelt substituert med CN, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 alkyl, fenyl, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenyl eller en tiadiazolyl- eller tetrazolylgruppe eventuelt substituert med C_1 - C_6 alkyl eller R^3 og R^4
 15 sammen med karbonatomene som de er tilknyttet danner en annelert C_1 - C_3 alkylenedioksygruppe;

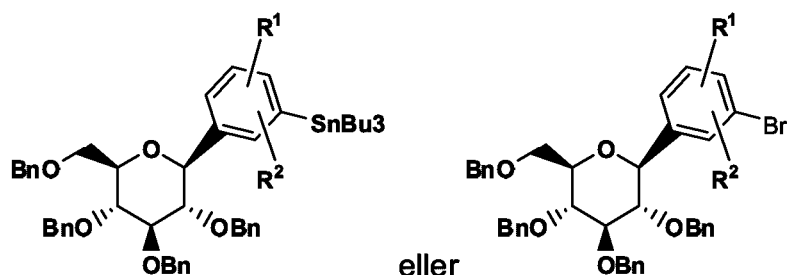
R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} og R^{5i} er uafhængig C_1 - C_6 alkyl;

R^{6b} og R^{6c} er uafhængig hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl;

A er O, S eller $(CH_2)_n$ hvor n er 0 – 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 20 eller stereoisomer derav;

med det forbehold at hvor A er $(CH_2)_n$ og hvor n er 0,1,2 eller 3 eller A er O, så er minst én av R^3 og R^4 CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenyl, fenyl, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$ eller $-SO_2$ fenyl;

25 eller en forbindelse med strukturen



eller

hvor

R^1 og R^2 er uafhængig hydrogen, OH, OR^5 , C_1 - C_6 alkyl,

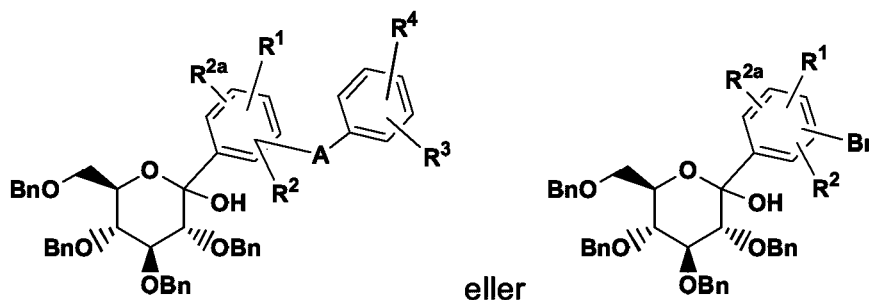
C_1 - C_6 alkylaminokarbonyl eller halogen eller R^1 og R^2 sammen danner en annelert

5 C_1 - C_3 alkylenedioksigruppe; og

R^5 og R^{5i} er uafhængig C_1 - C_6 alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav;

med det forbehold at hvor minst én av R^1 og R^2 er OH eller OR^5 , så er minst én av R^1 og R^2 CF_3 , OCF_3 eller $OCHF_2$;

10 eller en forbindelse med strukturen



eller

hvor

R^1 , R^2 og R^{2a} er uafhængig hydrogen, OH, OR^5 , C_1 - C_6 alkyl,

C_1 - C_6 alkylaminokarbonyl eller halogen eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} sammen med

15 karbonatomene som de er tilknyttet kan danne en annelert

C_1 - C_3 alkylenedioksigruppe;

R^3 og R^4 er uafhængig hydrogen, OH, OR^{5a} , Ofenyl, OCH_2 fenyl eventuelt

substituert med CN, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$,

$-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHCO_2R^{5d}$, $-NHCO_2$ fenyl eventuelt

20 substituert med C_1 - C_6 alkyl, fenyl, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenyl eller en tiadiazolyl- eller tetrazolylgruppe eventuelt substituert med C_1 - C_6 alkyl eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er tilknyttet danner en

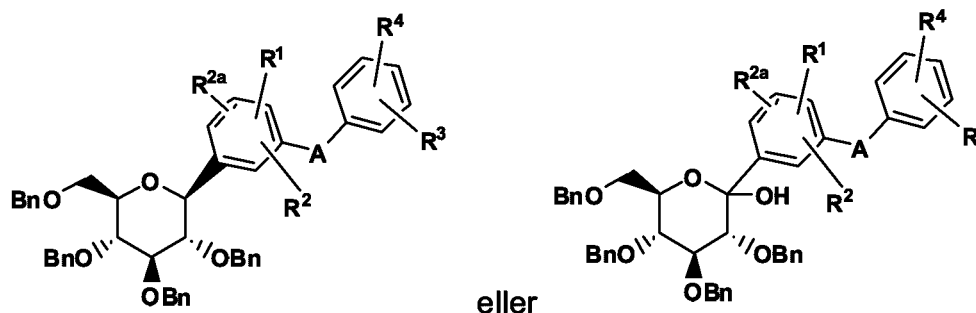
C_1 - C_3 alkylenedioksigruppe;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} og R^{5i} er uafhængig C_1 - C_6 alkyl;

R^{6b} og R^{6c} er uafhængig hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl;

A er O, S eller $(CH_2)_n$ hvor n er 0 – 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

- 5 2. Forbindelse som defineret i krav 1 med strukturen



3. Forbindelse som defineret i krav 2 hvor A er $(CH_2)_n$.

- 10 4. Forbindelse som defineret i krav 2 hvor A er CH_2 eller O eller S.

5. Forbindelse som defineret i krav 1 eller krav 2 hvor A, hvis til stede, er CH_2 eller O eller S;

- 15 R^1 , R^2 og R^{2a} er uafhængig valgt fra H, C_1 - C_6 alkyl, halogen, OR^5 eller $OCHF_2$ eller to av R^1 , R^2 og R^{2a} er H og den andre er C_1 - C_6 alkyl, halogen, OR^5 eller $OCHF_2$;

R^3 og R^4 , hvis til stede, er uafhængig valgt fra C_1 - C_6 alkyl, OR^{5a} , $-OCHF_2$,

$-SR^{5e}$, OH, CO_2R^{5b} , $-3,4-(O-CH_2-O)-$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, CF_3 , $R^{5c}-C(=O)-NH-$,
 $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, fenyl, $-NHSO_2$ fenyl, $-NHSO_2R^{5d}$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol,
 OCH_2 fenyl, $-OCF_3$, Ofenyl eller H.

20

6. Forbindelse som defineret i krav 1 eller krav 2 hvor A, hvis til stede, er CH_2 ; R^1 er hydrogen, halogen eller C_1 - C_6 alkyl; R^2 og R^{2a} er begge H; R^3 , hvis til stede, er H; og R^4 , hvis til stede, er C_1 - C_6 alkyl, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-OR^{5a}$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ eller $-SR^{5e}$.

25

7. Forbindelse som defineret i krav 6 hvor A, hvis til stede, er CH_2 ; R^1 er hydrogen, halogen eller C_1 - C_6 alkyl; og R^4 , hvis til stede, er C_1 - C_6 alkyl, $-OR^{5a}$, $-OCHF_2$ eller $-SR^{5e}$.

8. Forbindelse som defineret i krav 6 hvor R^4 , hvis til stede, er $4-C_2H_5$.
9. Forbindelse som defineret i krav 1, hvor A, hvis til stede, er CH_2 ; A brom- eller boratomet er meta til glucosidet; R^1 , R^2 , R^{2a} og R^4 , hvis til stede, er hver H og R^3 , hvis til stede, er som følger: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazolyl, 4-tetrazolyl, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCHF₂, 4-isopropyl, 2-isopropyl, 4-O-n-propyl, 4-tetrazol-2'-Me, 4-tetrazolyl-1'-Me, 4-OPh, 4-n-propyl, 4-n-butyl, 4-SO₂Et, 4-SO₂-n-propyl, 4-SO₂Ph eller 4-SOMe.
10. Forbindelse som defineret i krav 1, hvor R^1 er para til glykosidet; R^2 og R^{2a} er H; A hvis til stede er CH_2 ; R^3 , hvis til stede, er H; og R^4 , hvis til stede, er para til A.