



(12) PATENT

(19) NO

(11) 330456

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07H 17/02 (2006.01)  
 A61P 3/06 (2006.01)  
 A61P 3/10 (2006.01)  
 A61P 9/04 (2006.01)  
 A61P 9/10 (2006.01)  
 A61P 9/12 (2006.01)  
 A61P 19/06 (2006.01)  
 A61P 43/00 (2006.01)  
 A61P 3/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20051209	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.08.07 PCT/JP2003/10048
(22)	Inng.dag	2005.03.08	(85)	Videreføringsdag	2005.03.08
(24)	Løpedag	2003.08.07	(30)	Prioritet	2002.08.08, JP, 2002-232074 2002.11.05, JP, 2002-321729
(41)	Alm.tilgj	2005.04.15			
(45)	Meddelt	2011.04.18			
(73)	Innehaver	Kissei Pharmaceutical Company Ltd, 19-48, Yoshino, JP-399-8710 MATSUMOTO-SHI, NAGANO, Japan			
(72)	Oppfinner	Nobuhiko Fushimi, c/o Cetral Research Lab., Kissei Pharmaceutical Company Ltd., 4635-1, Oaza Kashiwabare, Hotaka-machi, JP-399-8304 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, Japan Kashiwabare, Hotaka-machi, JP-399-8304 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, Japan Hirotaka Teranishi, Kissei-dainiseiyuryo, 1-2-34, Nomizomokka, JP-399-0005 MATSUMOTO-SHI, NAGANO, Japan Shigeru Yonekubo, Kasa 37A102, 415-1, Meisei, Misato-mura, JP-399-8101 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, Japan Masayuki Isaji, 1763-189 Hirookagobara, JP-399-0704 SHIOJIRI-SHI, NAGANO, Japan Kazuo Shimizu, c/o Cetral Research Lab., Kissei Pharmaceutical Company Ltd., 4635-1, Oaza Kashiwabare, Hotaka-machi, JP-399-8304 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, Japan Toshihide Shibazaki, c/o Cetral Research Lab., Kissei Pharmaceutical Co Ltd., 4635-1, Oaza Kashiwabare, Hotaka-machi, JP-399-8304 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, Japan			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54) **Benevnelse** **Pyrazolderivater, medisinske sammensetninger inneholdende slike, medisinsk anvendelse derav samt intermediater for samme**

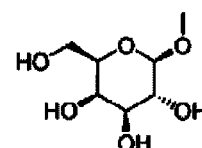
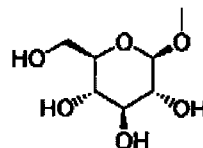
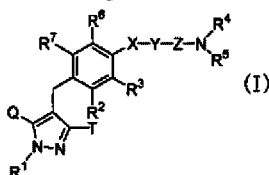
(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer pyrazolderivater representert ved den generelle formel: Hvori R<sup>1</sup> representerer H, en eventuelt substituert C<sub>1-6</sub> alkylgruppe etc.; en av Q og T representerer en gruppe representert ved den generelle formel:

Eller en gruppe representert ved den generelle formel:

Mens den andre representerer an eventuelt supstituert C<sub>1-6</sub>alkylgruppe etc.; R<sup>2</sup> representerer H, et halogenatom, OH, en eventuelt supstituert C<sub>1-6</sub>alkylgruppe etc.; X representerer en enkeltbinding, O eller S; Y representerer en enkeltbinding, en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe etc.; Z representerer CO eller SO<sup>2</sup>; R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer H, en eventuelt supstituert C<sub>1-6</sub>alkylgruppe etc.; og R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> representerer H, et halogenatom etc., farmasøytisk akseptable salter derav eller promedikamenter derav, som utviser en utmerket hemmende aktivitet i humant SGLT1 og er nyttige som midler for forebygging eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi så som diabetes, diabetiske komplikasjoner eller fedme, og farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem, farmasøytiske anvendelser derav og mellomprodukter for fremstilling derav.



Foreliggende oppfinnelse vedrører pyrazolderivatersom angitt i krav 1 eller farmasøytisk akseptable salter derav som er nyttige som medikamenter, farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem som angitt i krav 13, anvendelser derav for fremstilling av medikamenter som angitt i krav 23 og 24 og forbindelser som angitt i krav 25.

Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse pyrazolderivater som har hemmende aktivitet i humant SGLT1, farmasøytisk akseptable salter derav som er nyttige som midler for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi så som diabetes, svekket glukosetoleranse, svekket fasteglykemi, diabetiske komplikasjoner eller fedme, farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem.

### **Teknikkens stand**

Diabetes er en livsstilrelatert sykdom med bakgrunn i forandringer i spisevaner og mangel på mosjon. Derfor utføres diet- og mosjonsterapier i pasienter med diabetes. Dessuten, når tilstrekkelig kontroll og kontinuerlig utførelse er vanskelig, utføres medikamentbehandling samtidig. I tillegg er det blitt bekreftet ved kliniske forsøk i stor skala at det er nødvendig å utøve langtidskontroll av blodsukkernivået nøyaktig for å forhindre at pasienter med diabetes får og utvikler diabetiske komplikasjoner ved å motta behandling (se de påfølgende referanser 1 og 2). Dessuten viser mange epidemiologiske studier av svekket glukosetoleranse og makroangiopati at svekket glukosetoleranse som grensetilfelle også er en risikofaktor i makroangiopati like vel som diabetes. Således er det blitt fokusert på behovet for å forbedre postprandial hyperglykemi (se påfølgende referanse 3).

I de senere år har utviklingen av forskjellige antidiabetiske midler gjort fremskritt med bakgrunn i en hurtig økning av pasienter med diabetes. For example anvendes  $\alpha$ -glukosidase-inhibitorer, som forsinket karbohydratfordøyelsen og absorpsjonen i tynntarmen, for å forbedre postprandial hyperglykemi. Det er også blitt rapportert at akarbose, en  $\alpha$ -glukosidase-inhibitor, har en virkning når det gjelder å forebygge eller forsinke opptreden av diabetes når den brukes på pasienter med svekket glukosetoleranse (se påfølgende referanse 4). Imidlertid, siden  $\alpha$ -glukosidaseinhibitorer ikke påvirker forhøyde glukosenivåer ved inntak av glukosemonosakkarid (se påfølgende referanse 5), er det med den senere tids vekslende sammensetninger av sukker i måltidene, ønskelig å utvikle midler som utøver et bredere spektrum av aktiviteter som hemmer karbohydratabsorpsjon.

I mellomtiden er det blitt kjent at SGLT1, natrium-avhengig glukosetransportør 1, forekommer i tynntarmen som regulerer karbohydratabsorpsjonen. Det er også blitt rapportert at mangel på glukose- og galaktoseabsorpsjon oppstår i pasienter med funksjonsforstyrrelser som skyldes kongenitale abnormiteter i humant SGLT1 (se de påfølgende referanser 6-8). I tillegg er det blitt bekreftet at SGLT1 er involvert i glukose- og galaktoseabsorpsjon (se de påfølgende referanser 9 og 10).

Dessuten er det bekreftet at mRNA og protein av SGLT1-økning og absorpsjon av glukose akselereres i OLETF-rotter og rotter med streptozotocin-induserte diabetiske symptomer (se de påfølgende referanser 11 og 12). Generelt er karbohydratfordøyelsen og absorpsjonen i pasienter med diabetes forhøyd. For eksempel er det bekreftet at mRNA og protein av SGLT1 er sterkt forhøyd i i tynntarmen hos mennesker (se påfølgende referanse 13).

Derfor hemmer blokkering av en human SGLT1-aktivitet absorpsjonen av karbohydrater så som glukose i tynntarmen og kan således forhindre økning av blodsukernivået. Særlig er det ansett at å forsinke glukoseabsorpsjonen basert på ovennevnte mekanisme er effektivt for å normalisere postprandial hyperglykemi. I tillegg, siden økning av SGLT1 i tynntarmen anses å bidra til å øke karbohydratabsorpsjonen, er en rask utvikling av midler, som har en kraftig hemmende aktivitet i humant SGLT1, ønskelig for forebygging eller behandling av diabetes.

Referanse 1: The Diabetes Kontroll and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., 1993,9, Vol,329, No,14, pp,977-986;

Referanse 2: UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 1998,9, Vol,352, No,9131, pp,837-853;

Referanse 3: Makoto, TOMINAGA, Endocrinology & Diabetology, 2001,11, Vol,13, No,5, pp,534-542;

Referanse 4: Jean-Louis Chiasson og 5 personer, Lancet, 2002,6, Vol,359, No,9323, pp,2072-2077;

Referanse 5: Hiroyuki, ODAKA og 3 personer, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol,45, No,1, pp,27-31;

Referanse 6: Tadao, BABA og 1 person, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, No,19, pp,552-554;

Referanse 7: Michihiro, KASAHARA og 2 personer, Saishin Igaku, 1996,1, Vol,51, No,1, pp,84-90;

5 Referanse 8: Tomofusa, TSUCHIYA og 1 person, Nippon Rinsho, 1997,8, Vol,55, No,8, pp,2131-2139;

Referanse 9: Yoshikatsu, KANAI, Kidney and Dialysis, 1998,12, Vol,45, extra edition, pp,232-237;

Referanse 10: E. Turk og 4 personer, Nature, 1991,3, Vol,350, pp,354-356;

10 Referanse 11: Y. Fujita og 5 personer, Diabetologia, 1998, Vol,41, pp,1459-1466;

Referanse 12: J. Dyer og 5 personer, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol,25, p,479S;

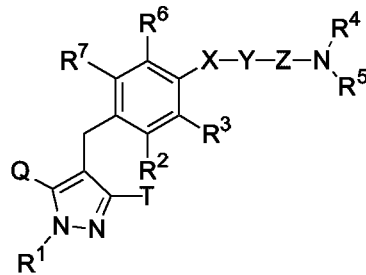
Referanse 13: J. Dyer og 4 personer, American Journal of Physiology, 2002,2, Vol,282, No,2, pp.G241-G248

### 15 **Beskrivelse av oppfinnelsen**

Foreliggende oppfinnere har studert inngående for å finne forbindelser som har hemmende aktivitet i humant SGLT1. Som resultat ble det funnet at visse pyrazol-derivater representert ved følgende generelle formel (I) viser hemmende aktivitet i humant SGLT1 i tynntarmen og utøver utmerket hemmende aktivitet i økningen av i glukosenivået i blodet som vist nedenfor, og danner derved grunnlaget for fore-  
20 liggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye pyrazolderivater, som angitt i krav 1 og 25 og som utøver utmerket hemmende aktivitet på økningen av glukosenivået i blodet ved å vise hemmende aktivitet i humant SGLT1 og hemme absorpsjonen av karbohydrat så som glukose i tynntarmen, farmasøytisk akseptable salter derav og  
25 tilveiebringer farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem, farmasøytiske anvendelser derav og mellomprodukter for fremstilling derav.

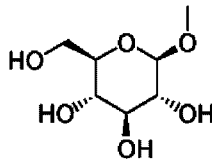
Det vil si at foreliggende oppfinnelse vedrører et pyrazolderivat representert ved den generelle formel:



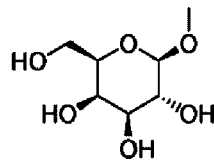
hvor

- 5  $R^1$  representerer et hydrogenatom, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe eller en hydroksy( $C_{2-6}$ alkyl)gruppe;

en av Q og T representerer en gruppe representert ved formelen:



eller en gruppe representert ved formelen:



10

mens den andre representerer en  $C_{1-6}$ alkylgruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe, eller en gruppe med den generelle formel:

- 15 -A- $R^8$  hvor A representerer et oksygenatom og  $R^8$  representerer en tetrahydropyranylgruppe;

X representerer en enkeltbinding, et oksygenatom eller et svovelatom;

Y representerer en enkeltbinding, en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe med det forbehold at X er en enkeltbinding når Y er en enkeltbinding;

Z representerer en karbonylgruppe eller en sulfonylgruppe;

R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i);

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, og

substituentgruppe (i) består av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, en sulfamidgruppe, en

C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe, en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> hvori R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituentgrupper valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom for å danne en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinylgruppe, en imidazolylgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituentgrupper valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, en morfolingruppe

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

[2] et pyrazolderivat som beskrevet i ovennevnte [1], hvori Y representerer en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe; en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i), den andre representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i); og substituentgruppe (i) består av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, en C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe, en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> hvori R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer

et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en amino-  
 gruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det til-  
 støtende nitrogenatom for å danne en piperazinygruppe som kan ha en substituent  
 5 valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinylgruppe, en imidazolylgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydrok-  
 sygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, en morfolingruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.  
 10

[3] et pyrazolderivat beskrevet i ovennevnte [2] hvori en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har en gruppe valgt fra følgende substituentgruppe (iA), den andre representerer et hydrogenatom; og substituentgruppe (iA) er en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup> hvori R<sup>9A</sup> og R<sup>10A</sup> bindes sammen med det  
 15 tilstøtende nitrogenatom og danner en piperazinygruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[4] et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[3] hvori X representerer en enkeltbinding; og Y representerer en trimetylen- eller en 1-propenyl-  
 20 gruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

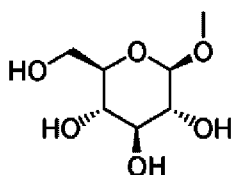
[5] et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[3] hvori X representerer et oksygenatom; og Y representerer en etylengruppe eller en trimetylen-  
 gruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[6] et pyrazolderivat som krevet i krav 1, hvori X representerer en enkeltbinding; Y  
 25 representerer en enkeltbinding; en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituent-  
 gruppe (iB), den andre representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituent-  
 gruppe (iB); og substituentgruppe (iB) består av en en gruppe med den generelle  
 30 formel: -CON(R<sup>9B</sup>)R<sup>10B</sup> hvori en av R<sup>9B</sup> og R<sup>10B</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en amino-  
 gruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoylgruppe, den andre representerer et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller

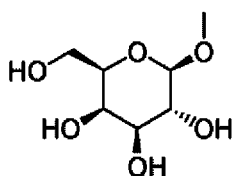
forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og danner en piperazinylgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydrok-

5 sy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinylgruppe, en imidazolylgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoxygruppe, en morfolingruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

10 [7] et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[6] hvori R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom eller en hydroksy(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe; T representerer en gruppe representert ved formelen:



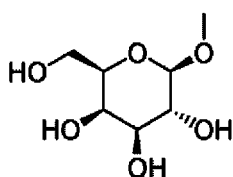
eller en gruppe representert ved formelen:



15

Q representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller en halogen(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe; og R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> representerer et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[8] et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[6] hvori en av Q og T representerer en gruppe representert ved formelen:

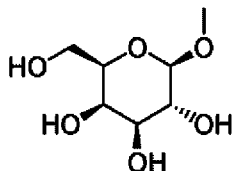


20



den andre representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[9] et pyrazolderivat beskrevet i ovennevnte [7] eller [8] hvori T representerer en gruppe representert ved formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[10] et pyrazolderivat beskrevet i ovennevnte [7] eller [9] hvori Q representerer an isopropylgruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

10 [13] et pyrazolderivat beskrevet i ovennevnte [1] som er en forbindelse valgt fra følgende gruppe:

4-[(4-{3-[1-karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

15 3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[2-(dimetylami-  
no)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1*H*-pyrazol;

4-[(4-{3-[1-(2-aminoetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

20 3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

25 3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-isopropyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1*H*-pyrazol;

- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 5 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metyl piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 10 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 15 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 20 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 25 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-1-(3-hydroksypropyl)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 30 4-{[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 4-{[2-chloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol, og
- 35 farmasøytisk akseptable salter derav;

[14] et pyrazolderivat beskrevet i ovennævnte [13] som er en forbindelse valgt fra følgende gruppe:

- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 4-{[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol, og
- farmasøytisk akseptable salter derav;

[15] en farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennævnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[16] en human SGLT1-inhibitor omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 [17] et middel for å hemme postprandial hyperglykemi omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[18] et middel for forebygging eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

10 [19] et middel for forebygging eller behandling beskrevet i ovennevnte [18] hvori sykdommen forbundet med hyperglykemi er en sykdom valgt fra gruppen bestående av diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse, aterosklerose, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, ødem, hyperuricemi og gikt;

15

[20] et middel for hemming av fremskridende svekket glukosetoleranse eller svekket fasteglykemi til diabetes i et individ, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

20 [21] et middel for forebygging eller behandling av en sykdom forbundet med økningen av galaktosenivået i blodet, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

25 [22] et middel for forebygging eller behandling beskrevet i ovennevnte [21] hvori sykdommen forbundet med økningen av galaktosenivået i blodet er galaktosemi;

[23] en farmasøytisk sammensetning beskrevet i ovennevnte [15] hvori doseringsformen er en vedvarende frigivelsesformulering;

[24] et middel beskrevet i en av de ovennevnte [16]-[22] hvori doseringsformen er en vedvarende frigivelsesformulering;

[27] en anvendelse av et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi;

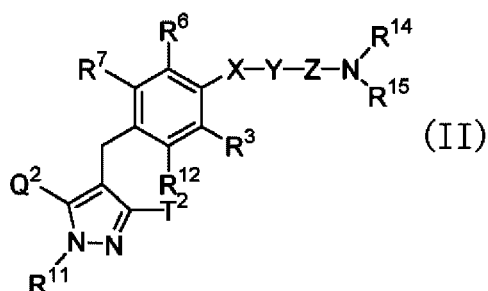
- 5 [28] en anvendelse av et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for hemming av fremskridende svekket glukosetoleranse til diabetes i et individ;

10 en farmasøytisk sammensetning som omfatter (A) et pyrazolderivat beskrevet i en av de ovennevnte [1]-[14], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan benyttes sammen med minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, en glukoseabsorpsjonshemmer, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinofosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hemmer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, en glykogensyntasekinase-3-hemmer, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog, en amylin-agonist, en aldoseduktase-hemmer, en hemmer av dannelse av fremskredne glykasjonssluttprodukter, en proteinkinase C-hemmer, en  $\gamma$ -aminosmørsyrereseptor-antagonist, en natriumkanal-antagonist, en transkript-faktor NF- $\kappa$ B-hemmer, en lipid-peroksidase-hemmer, en *N-acetyler*- $\alpha$ -bundet-syre-dipeptidase-hemmer, insulinlignende vekstfaktor-I, blodplateavledet vekstfaktor, en blodplateavledet vekstfaktor-analog, epiderm vekstfaktor, nervevekstfaktor, et carnitinderivat, uridin, 5-hydrokso-1-metylhidantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiaretika, katasismidler, en hydroksymetylglutaryl-koenzym A reduktase-hemmer, et fibrinsyrederivat, en  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonist, en acyl-koenzym A kolesterol-acyltransferase-hemmer, probocol, en tyroidhormonreseptor-agonist, en kolesterolabsorpsjonshemmer, en lipase-hemmer, en hemmer av mikrosomal triglyseridtransferprotein, en lipoksygenase-hemmer, en carnitin-palmitoyl-transferase-hemmer, en squalensyntase-hemmer, en lavdensitets lipoproteinreseptor-forsterker, et nikotinsyrederivat, en gallesyresequestrant, en natrium/gallesyrekotransportør-hemmer, en kolesterol-estertransferprotein-hemmer, et appetittnedsettende middel, en hemmer av angiotensin-omdannende enzym, en nøytralendopeptidase-hemmer, en angiotensin II-reseptor-

15  
20  
25  
30  
35

antagonist, en hemmer av endotelin-omdannende enzym, en endotelinreseptor-antagonist, et diuretikum, en kalsium-antagonist, et vasodilaterende antihypertensivt middel, et sympatikusblokkerende middel, et sentralt virkende antihypertensivt middel, en  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonist, et antiblodplatemiddel, en urinyresyntese-  
 5 hemmer, et uricosurisk middel og et urinalkaliniseringsmiddel;

[34] Oppfinnelsen omfatter også et pyrazolderivat representert ved den generelle formel:



hvor

10  $R^{11}$  representerer et hydrogenatom, en hydroksy( $C_{2-6}$ alkyl)gruppe som kan ha en beskyttende gruppe;

en av  $Q^2$  og  $T^2$  representerer en 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksygruppe eller en 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksygruppe, mens den andre representerer en  $C_{1-6}$ alkylgruppe;

15  $R^{12}$  representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe eller en gruppe med den generelle formel:  $-A-R^{18}$  hvori A representerer et oksygenatom; og  $R^{18}$  representerer en tetrahydropyranylgruppe;

X representerer en enkeltbinding, et oksygenatom eller et svovelatom;

20 Y representerer en enkeltbinding, en  $C_{1-6}$ alkylengruppe eller en  $C_{2-6}$ alkenylengruppe med det forbehold at X er en enkeltbinding når Y er en enkeltbinding;

Z representerer en karbonylgruppe eller en sulfonylgruppe;

R<sup>14</sup> og R<sup>15</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (ii),

5 R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe;

og substituentgruppe (ii) består av en hydroksygruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en C<sub>2-7</sub> acylamino- gruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]ami-  
10 nogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en sulfamidgruppe, en gruppe med den generelle formel:

-CON(R<sup>19</sup>)R<sup>20</sup> hvori R<sup>19</sup> og R<sup>20</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3  
15 substituent valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe og en  
20 karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og danner en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en pyridylgruppe, en imidazolgruppe, en fenylgruppe som kan ha  
de samme eller forskjellige 1 til 3 substituent valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe som kan ha en beskyttende gruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, en  
25 morfolingruppe og den beskyttende gruppe som enhver av hydroksylgruppen, hydroksy(C<sub>2-6</sub> alkyl)gruppen eller mono- eller di-[hydroksy(C<sub>1-6</sub> alkyl)]aminogruppen kan ha, representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av en benzylgruppe, en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en piualoylgruppe, en benzoylgruppe, en tert-butyl-  
dimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe og en allylgruppe; og den beskyttende gruppe som enhver aminogruppe av aminogruppen, mono- eller di(C<sub>1-6</sub>  
30 alkyl)aminogruppen eller mono eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub> alkyl)]aminogruppen kan ha, representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av en benzyloksykarbonyl-  
gruppe, en tert-butoksykarbonylgruppe, en benzylgruppe og en trifluoracetyl-  
gruppe, eller et salt derav.

I foreliggende oppfinnelse betyr uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkylgruppe" en rettkjedet eller forgrenet alkyl gruppe med 1 til 6 karbonatomer så som en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en isobutylgruppe, en *sec*-butylgruppe, en *tert*-butylgruppe, en pentylgruppe, en isopentylgruppe, en neopentylgruppe, en *tert*-pentylgruppe, en heksylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkylengruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 6 karbonatomer så som en metylengruppe, en etylengruppe, en trimetylengruppe, en tetrametylengruppe, en propylengruppe, en 1,1-dimetyletylengruppe eller lignende; uttrykket "hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe substituert med en hydroksygruppe; uttrykket "C<sub>2-6</sub>alkylgruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 2 til 6 karbonatomer så som en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en isobutylgruppe, en *sec*-butylgruppe, en *tert*-butylgruppe, en pentylgruppe, en isopentylgruppe, en neopentylgruppe, en *tert*-pentylgruppe, en heksylgruppe eller lignende; uttrykket "hydroksy(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>2-6</sub>alkylgruppe substituert med en hydroksygruppe, så som en 2-hydroksyetylgruppe, en 3-hydroksypropylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer så som en metoksygruppe, en etoksygruppe, en propoksygruppe, en isopropoksygruppe, en butoksygruppe, en isobutoksygruppe, en *sec*-butoksygruppe, en *tert*-butoksygruppe, en pentyloksygruppe, en isopentyloksygruppe, en neopentyloksygruppe, en *tert*-pentyloksygruppe, en heksyloksygruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkoksy-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe substituert med ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkoksy-substituert (C<sub>1-6</sub>alkoksy)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe substituert med ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, så som en metoksymetoksygruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>2-6</sub>alkenylgruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer så som en vinylgruppe, en allylgruppe, en 1-propenylgruppe, en isopropenylgruppe, en 1-butenylgruppe, en 2-butenylgruppe, en 2-metyllallylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkenylengruppe med 2 til 6 karbonatomer så som en vinylengruppe, en propenylengruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>2-6</sub>alkenylloksygruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe unntatt en metoksygruppe som har en umettet binding, så som en allyloksygruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkyltiogruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkyltiogruppe med 1 til 6 karbonatomer så som en metyltiogruppe, en etyltiogruppe, en propyltiogruppe, en isopropyltiogruppe, en butyltiogruppe, en isobutyltiogruppe, en *sec*-butyltiogruppe, en *tert*-butyltiogruppe, en pentyltiogruppe, en isopentyltiogruppe, en neopentyltiogruppe, en *tert*-pentyltiogruppe, en heksyltiogruppe eller lignende;



uttrykket "mono eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe" betyr en aminogruppe mono-substituert med ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller di-substituert med de samme eller forskjellige C<sub>1-6</sub>alkylgrupper som definert ovenfor; uttrykket "mono eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe" betyr en aminogruppe mono-substituert med ovennevnte hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe eller di-substituert med de samme eller forskjellige hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)grupper som definert ovenfor; uttrykket "mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)ureidogruppe" betyr en ureidogruppe mono-substituert med ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller di-substituert med de samme eller forskjellige C<sub>1-6</sub>alkylgrupper som definert ovenfor; uttrykket "mono eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)sulfamidgruppe" betyr en sulfamidgruppe mono-substituert med ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller di-substituert med de samme eller forskjellige C<sub>1-6</sub>alkylgrupper som definert ovenfor; uttrykket "C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe" betyr en aminogruppe substituert av en rettkjedet eller forgrenet acylgruppe med 2 til 7 karbonatomer så som en acetylgruppe, en propionylgruppe, en butyrylgruppe, en isobutyrylgruppe, en valerylgruppe, en pivaloylgruppe, en heksanoylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylaminogruppe" betyr en aminogruppe substituert av en rettkjedet eller forgrenet alkylsulfonylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, så som en metansulfonylgruppe, en etansulfonylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe" betyr en syklopropylgruppe, en syklobutylgruppe, en syklopentylgruppe, en sykloheksylgruppe eller acykloheptylgruppe; uttrykket "C<sub>3-7</sub>cykloalkyl-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe substituert med ovennevnte C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe; uttrykket "C<sub>3-7</sub>cykloalkyl-substituert (C<sub>2-6</sub>alkoksy)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe unntatt en metoksygruppe substituert med ovennevnte C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe; uttrykket "C<sub>2-6</sub>heterocykloalkylgruppe" betyr den ovennevnte C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe inneholdende de samme eller forskjellige 1 eller 2 heteroatomer bortsett fra bindingsstillingen valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom i ringen, som er avledet fra morfolin, tiomorfolin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, aziridin, azetidin, pyrrolidin, imidazolidin, oksazolin, piperidin, piperazin, pyrazolidin eller lignende; uttrykket "halogenatom" betyr et fluoratom, et kloratom, et bromatom eller et jodatom; uttrykket "halogen(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe substituert med de samme eller forskjellige 1 til 5 halogenatomer som definert ovenfor, så som en trifluormetylgruppe, en pentafluoretetylgruppe eller lignende; uttrykket "halogen(C<sub>1-6</sub>alkoksy)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe substituert med de samme eller forskjellige 1 til 5 halogenatomer som definert ovenfor; uttrykket "C<sub>2-7</sub>alkoksykarbonylgruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkoksykarbonylgruppe med 2 til 7 karbonatomer så som en metoksykarbonylgruppe, en etoksykarbonylgruppe, en propoksykarbonylgruppe, en isopropoksykarbonylgruppe, en butoksykarbonylgruppe, en isobutyloksykarbo-

nylgruppe, en *sec*-butoksykarbonylgruppe, en *tert*-butoksykarbonylgruppe, en pentyloksykarbonylgruppe, en isopentyloksykarbonylgruppe, en neopentyloksykarbonylgruppe, en *tert*-pentyloksykarbonylgruppe, en heksyloksykarbonylgruppe eller lignende; uttrykket "arylgruppe" betyr mono- til tricyklisk aromatisk hydrokarbon-

5 gruppe så som en fenyylgruppe, en naftylgruppe, eller lignende; uttrykket "aryl(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe" betyr den ovennevnte C<sub>1-6</sub>alkylgruppe substituert med ovennevnte arylgruppe; uttrykket "heteroarylgruppe" betyr en 5 eller 6-leddet heteroarylgruppe inneholdende de samme eller forskjellige 1 til 4 heteroatomer bortsett fra bindingsstillingen valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovel-

10 atom i ringen, som er avledet fra tiazole, oksazol, isotiazol, isooksazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, pyrrol, tiofen, imidazol, pyrazol, oksadiazol, tiodiazol, tetrazol, furazan eller lignende; uttrykket "C<sub>2-6</sub>cyklisk aminogruppe" betyr en 5 eller 6-leddet monocyklisk aminogruppe med 2 til 6 karbonatomer som kan inneholde et heteroatom bortsett fra nitrogenatomet i bindingsstillingen valgt fra et nitrogen-

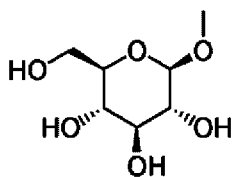
15 atom, et oksygenatom og et svovelatom i ringen, så som en morfolinogruppe, en tiomorfolinogruppe, en 1-aziridinylgruppe, en 1-azetidinyllgruppe, en 1-pyrrolidinylgruppe, en piperidinogruppe, en 1-imidazolidinylgruppe, en 1-piperazinylgruppe, en pyrazolidinylgruppe eller lignende; uttrykket "C<sub>1-4</sub>aromatisk cyklisk aminogruppe" betyr en 5-leddet aromatisk monocyklisk aminogruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan inneholde 1 til 3 nitrogenatomer bortsett fra nitrogenatomet i bindingsstillingen, så som en 1-imidazolylgruppe, en 1-pyrrolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en 1-tetrazolylgruppe eller lignende; uttrykket "hydroksybeskyttende

20 gruppe" betyr en hydroksybeskyttende gruppe anvendt i generell organisk syntese så som en benzylgruppe, en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en pivaloylgruppe, en benzoylgruppe, en *tert*-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en allylgruppe eller lignende; uttrykket "amino-protectivegruppe" betyr en amino-beskyttende gruppe anvendt i generell organisk syntese så som en benzyl-

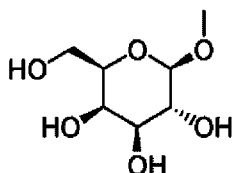
25 oksykarbonylgruppe, en *tert*-butoksykarbonylgruppe, en benzylgruppe, en trifluoracetylgruppe eller lignende; og uttrykket "karboksy-beskyttende gruppe" betyr en karboksy-beskyttende gruppe anvendt i generell organisk syntese så som en benzyl-

30 gruppe, en *tert*-butyldimetylsilylgruppe, en allylgruppe eller lignende.

I foreliggende oppfinnelse er for eksempel R<sup>1</sup> fortrinnsvis et hydrogenatom eller en hydroksy(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe, og er mer foretrukket et hydrogenatom; T er fortrinnsvis en gruppe med formel:



eller en gruppe med formel:

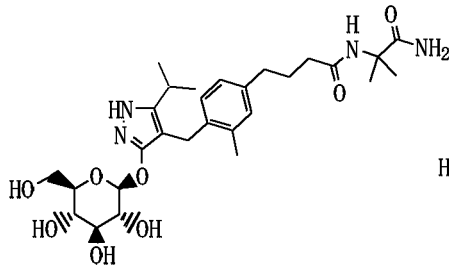


- Q er fortrinnsvis en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, C<sub>1-6</sub>alkylgruppen i Q er fortrinnsvis en etyl-  
 5 gruppe eller en isopropylgruppe og er mer foretrukket en isopropylgruppe; X er  
 fortrinnsvis en enkeltbinding eller et oksygenatom. Dessuten når X er en enkeltbin-  
 ding, er Y fortrinnsvis en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe, og er mer  
 foretrukket en trimetylengruppe eller en 1-propenylengruppe; og når X er et oksy-  
 genatom, er Y fortrinnsvis en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe og er mer foretrukket en etylen-  
 10 gruppe eller en trimetylengruppe. Z er fortrinnsvis en karbonylgruppe; R<sup>2</sup> er fort-  
 rinnsvis et hydrogenatom, et halogenatom, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, en C<sub>1</sub>-substituert  
 (C<sub>2-6</sub>alkoksy)gruppe eller en gruppe med den generelle formel: -A-R<sup>8</sup> hvori A og R<sup>8</sup>  
 har de samme betydninger som definert ovenfor og er mer foretrukket et hydro-  
 genatom, et kloratom, et fluoratom eller en metylgruppe; en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er for-  
 15 trinnsvis en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har 1 til 3 hydroksygrupper eller en gruppe med  
 den generelle formel: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> hvori R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er like eller forskjellige, og hver  
 representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller  
 forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe,  
 en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hyd-  
 20 roksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, en ureidogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)ureido-  
 gruppe, en C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe, en C<sub>1-6</sub>alkylsulfonaminogruppe og en karbamoyl-  
 gruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og danner en C<sub>2</sub>-  
 6cyklisk aminogruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en  
 C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, mens den andre er fortrinnsvis et  
 25 hydrogenatom, og en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er mer foretrukket en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har en  
 gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup> hvori R<sup>9A</sup> og R<sup>10A</sup> bindes sammen  
 med det tilstøtende nitrogenatom og danner en C<sub>2-6</sub>cyklisk aminogruppe som kan  
 ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydrok-  
 sy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, mens den andre er mer foretrukket et hydrogenatom; og R<sup>3</sup>,

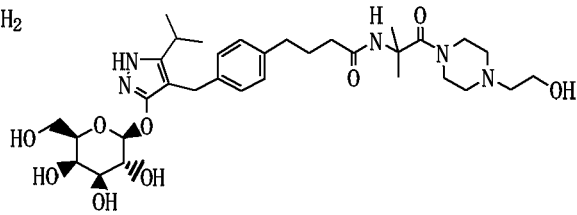
R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er fortrinnsvis et hydrogenatom eller et halogenatom, og alle er mer foretrukket et hydrogenatom.

Som konkrete forbindelser i foreliggende oppfinnelse er forbindelser beskrevet i Eksemplene 1-116 eksemplifisert. Spesielt er følgende forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav foretrukne,

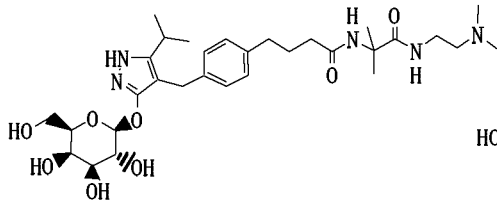
5



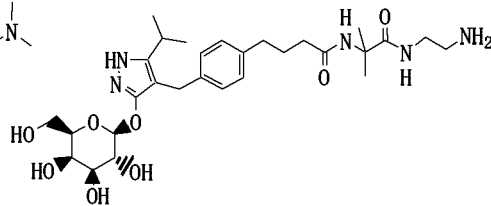
[Eksempel 44]



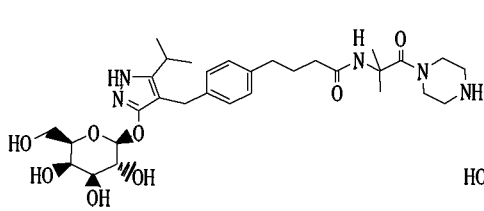
[Eksempel 48]



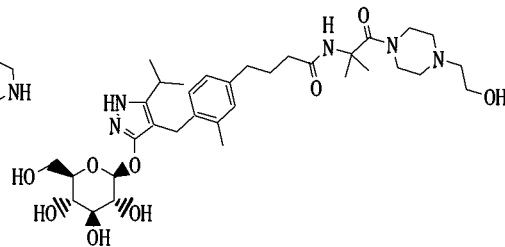
[Eksempel 52]



[Eksempel 56]

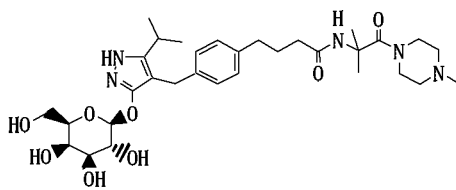


[Eksempel 57]

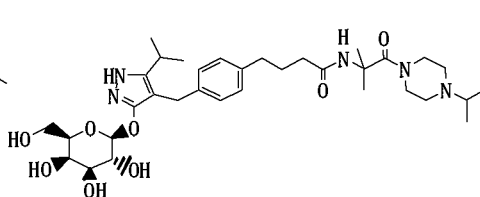


[Eksempel 59]

10

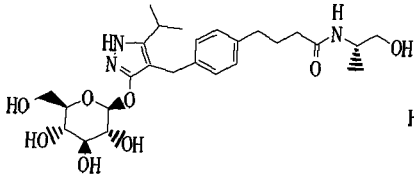


[Eksempel 61]

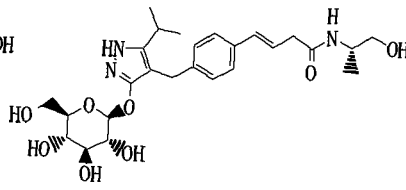


[Eksempel 62]

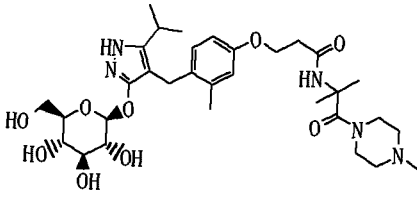
20



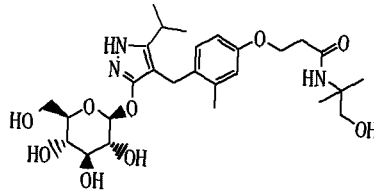
[Eksempel 66]



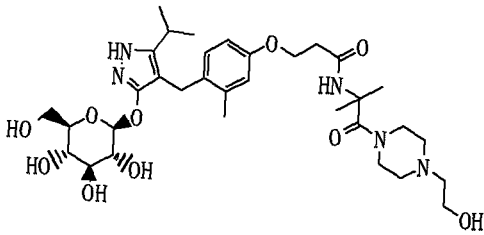
[Eksempel 73]



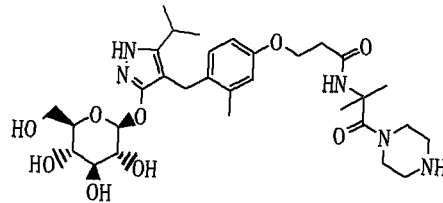
[Eksempel 85]



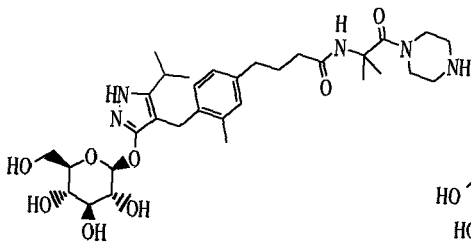
[Eksempel 87]



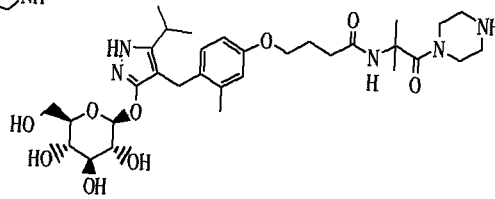
[Eksempel 89]



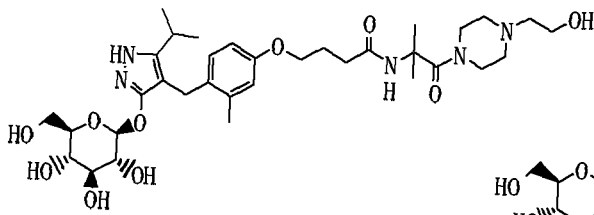
[Eksempel 99]



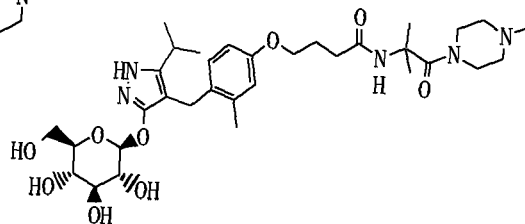
[Eksempel 103]



[Eksempel 105]

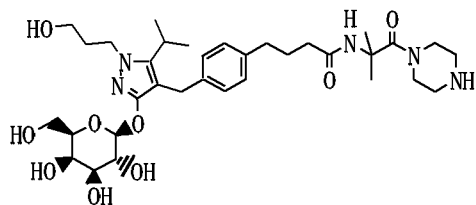


[Eksempel 106]

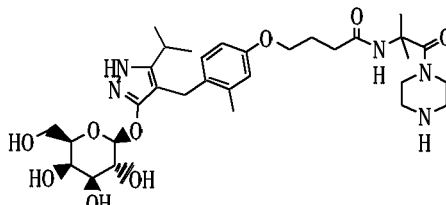


[Eksempel 107]

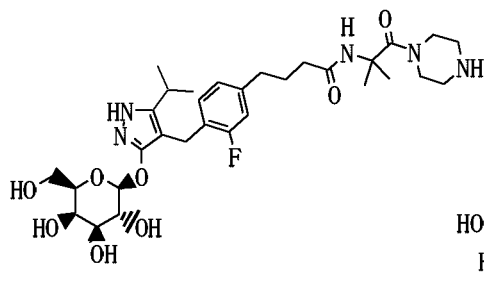
21



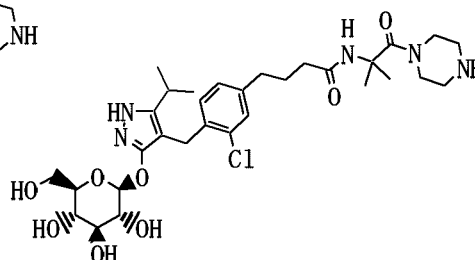
[Eksempel 109]



[Eksempel 112]



[Eksempel 115]

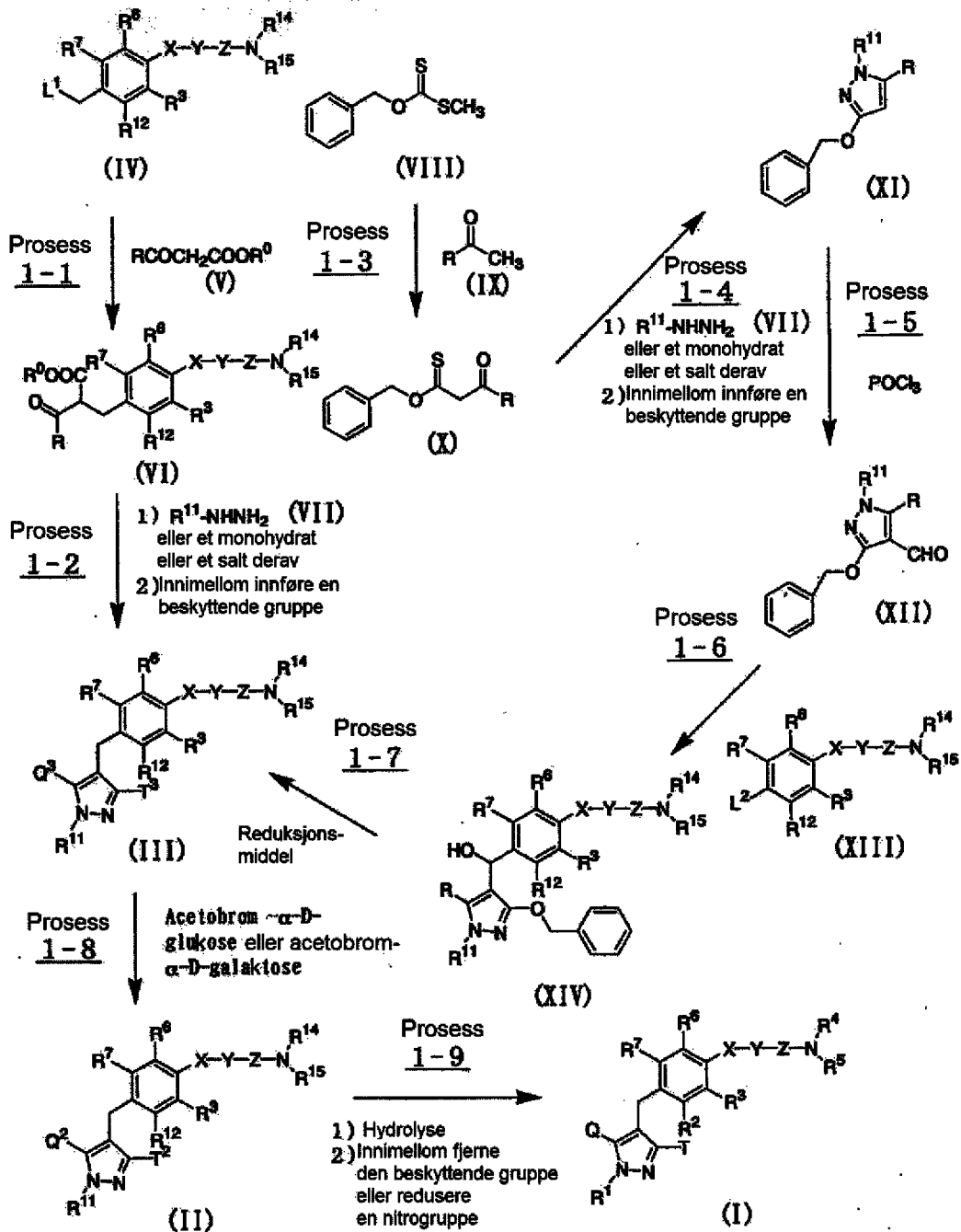


[Eksempel 116]

- 5 og 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;  
 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol; 4-{[2-fluor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}pro-

pyl]fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol,  
eller farmasøytisk akseptable salter derav er mer foretrukket.

For eksempel kan forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I)  
ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til følgende prosedyre:



5

hvor  $\text{L}^1$  representerer en avgående gruppe så som et halogenatom, en mesyloksygruppe, en tosyloksygruppe eller lignende;  $\text{L}^2$  representerer MgBr, MgCl, MgI,

ZnI, ZnBr, ZnCl eller et litiumatom; R representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, en halogen(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en C<sub>1-6</sub>alkoksy-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe eller en C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe; R<sup>0</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe; en av Q<sup>3</sup> og T<sup>3</sup> representerer en hydroksygruppe, den andre representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, en halogen(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en C<sub>1-6</sub>alkoksy-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe eller en C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe; og R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup>, X, Y og Z har de samme betydninger som definert ovenfor.

#### Prosess 1-1

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (VI) kan fremstilles ved å kondensere et benzylderivat representert ved ovennevnte generelle formel (IV) med et ketoacetat representert ved ovennevnte generelle formel (V) i nærvær av en base så som natriumhydrid eller kalium*tert*-butoksid i et inert løsningsmiddel. Som inert løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamid, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 1-2

Et benzyldiazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (VI) med en hydrazinforbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (VII) eller et monohydrat derav, eller et salt derav i nærvær eller fravær av en base i et inert løsningsmiddel, og innføre et hydroksybeskyttende middel på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som inert løsningsmiddel anvendt i kondensasjonsreaksjonen kan for eksempel toluen, tetrahydrofuran, kloroform, metanol, etanol, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres, og som base for kan eksempel trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, pyridin, natriummetoksid, natriumetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Det oppnådde benzyldiazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) kan også anvendes i den påfølgende prosess etter passende omdannelse til et salt derav på vanlig måte.



### Prosess 1-3

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (X) kan fremstilles ved å kondensere ditiokarbonat-esterforbindelsen representert ved ovennevnte generelle formel (VIII) med en ketonforbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IX) i nærvær av en base så som natriumamid i et inert løsningsmiddel. Som inert løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel toluen og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra -20°C til romtemperatur, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### 10 Prosess 1-4

Et benzyloksypyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XI) kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (X) med en hydrazinforbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (VII) eller et monohydrat derav, eller et salt derav i nærvær av en base så som trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel, og innføre et hydrogenbeskyttende middel på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som inert løsningsmiddel anvendt i kondensasjonsreaksjonen kan for eksempel acetonitril og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbake-løpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 1-5

Et pyrazolaldehydderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XII) kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XI) for Vilsmeiers reaksjon under anvendelse av fosforoksyklorid og *N,N*-dimetylformamid i en rekke løsningsmidler. Som løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel *N,N*-dimetylformamid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 1-6

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XIV) kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XII) med et Grignard-reagens, et Reformatsky-reagens eller et litiumreagens representert ved ovennevnte generelle formel (XIII) i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel tetrahydrofuran, dietyleter, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra  $-78^{\circ}\text{C}$  til romtemperatur, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 1-7

Et benzylpyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XIV) for katalytisk hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver i nærvær eller fravær av en syre så som saltsyre i et inert løsningsmiddel, og når det gjelder en forbindelse som har et svovelatom representert ved ovennevnte generelle formel (XIV), å utsette den resulterende forbindelse for syrebehandling i en vandig løsning av trifluoreddiksyre og dimetylsulfid vanligvis ved  $0^{\circ}\text{C}$  til tilbakeløpstemperaturen i 30 minutter til 1 dag, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i den katalytiske hydrogenering kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, eddiksyre, isopropanol, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Det oppnådde benzylpyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) kan også anvendes i den påfølgende prosess etter passende omdannelse til et salt derav på vanlig måte.

### Prosess 1-8

[1] Hvis en av  $Q^3$  og  $T^3$  er en  $C_{1-6}$ alkylgruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe eller en  $C_{3-7}$ cykloalkylgruppe i et benzylpyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III), kan en tilsvarende forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (II) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å

utsette et tilsvarende benzylopyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) for glykosidering under anvendelse av acetobrom- $\alpha$ -D-glukose eller acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose i nærvær av en base så som sølvkarbonat, natriumhydrid eller lignende i et inert løsningsmiddel. Som inert løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel tetrahydrofuran, dimetoksyetan, *N,N*-dimetylformamid, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

[2] Hvis en av  $Q^3$  og  $T^3$  er en halogen( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe i et benzylopyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III), kan en tilsvarende forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (II) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å utsette et tilsvarende benzylopyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) for glykosidering under anvendelse av acetobrom- $\alpha$ -D-glukose eller acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose i nærvær av en base så som kaliumkarbonat eller lignende i et inert løsningsmiddel. Som inert løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel tetrahydrofuran, acetonitril, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

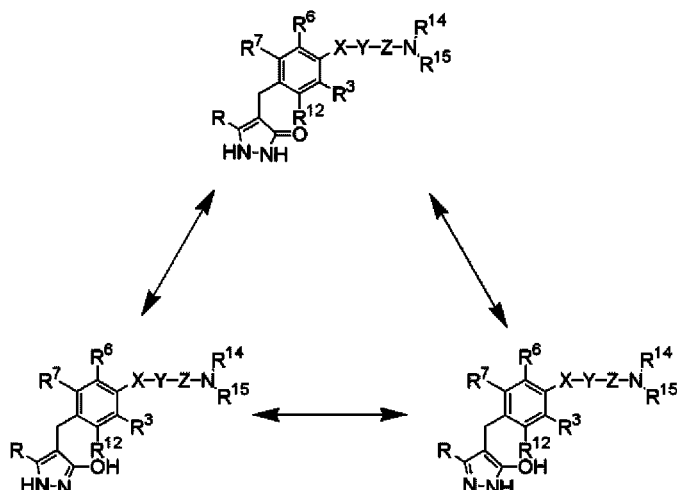
[3] Hvis en av  $Q^3$  og  $T^3$  er en  $C_{2-6}$ alkylgruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe eller en  $C_{3-7}$ cykloalkylgruppe i et benzylopyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III), kan en tilsvarende forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (II) ifølge foreliggende oppfinnelse også fremstilles ved å utsette et tilsvarende benzylopyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (III) for glykosidering under anvendelse av acetobrom- $\alpha$ -D-glukose eller acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose i nærvær av en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat eller lignende og en faseovergangskatalysator så som benzyltris(*n*-butyl)ammoniumklorid, benzyltris(*n*-butyl)ammoniumbromid, tetra(*n*-butyl)ammoniumhydrogensulfat eller lignende i et inert løsningsmiddel inneholdende vann. Som inert løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan diklormetan, toluen, benzotrifluorid, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

Det oppnådde glykosiderte benzylpyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (II) kan også anvendes i den påfølgende prosess etter passende om-dannelse til et salt derav og separering på vanlig måte.

#### Prosess 1-9

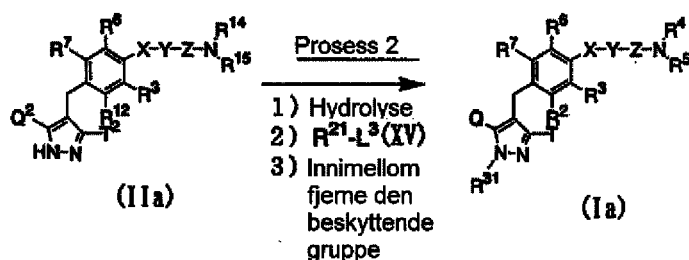
5 Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (II) for alkalisk hydrolyse, og fjerne en beskyttende gruppe eller å utsette en nitrogruppe i den resulterende forbindelse for reduksjon, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i hydrolysereaksjonen  
10 kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, vann, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Som base kan for eksempel natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsnings-  
15 middelet og reaksjonstemperaturen. Som nevnt ovenfor, når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe i R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> og/eller R<sup>15</sup> etter hydrolysen, kan den beskyttende gruppe hensiktsmessig fjernes på vanlig måte. Dessuten, etter fullførelsen av ovennevnte reaksjon, kan forbindelser som har en nitrogruppe i R<sup>2</sup> representert ved ovennevnte generelle formel (I), også avledes til en tilsvarende  
20 forbindelse som har en aminogruppe, ved katalytisk reduksjon under anvendelse av en platinakatalysator så som platinaoksid i et inert løsningsmiddel så som etylacetat vanligvis ved romstemperatur til tilbakeløpstemperaturen for vanligvis 30 minutter til 1 dag på vanlig måte.

Blant forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (III) som utgangsmaterialer, kan det være følgende tre tautomerer i forbindelser hvori R<sup>11</sup> er et  
25 hydrogenatom, varierende avhengig av forskjellen i reaksjonsbetingelsene, og forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (III) omfatter alle forbindelser:



hvor  $R$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $X$ ,  $Y$  og  $Z$  har de samme betydninger som definert ovenfor.

Av forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan en forbindelse hvori  $R^1$  representerer en  $C_{1-6}$ alkylgruppe, en  $C_{2-6}$ alkenylgruppe, en hydroksy( $C_{2-6}$ alkyl)gruppe, en  $C_{3-7}$ cykloalkylgruppe, en  $C_{3-7}$ cykloalkyl-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe eller en aryl-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en aminogruppe, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe og en  $C_{1-6}$ alkoksygruppe, for eksempel fremstilles i henhold til følgende prosedyre:



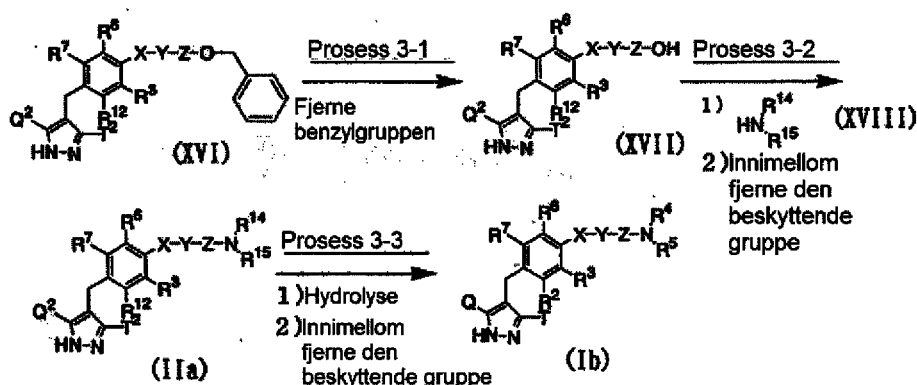
hvor  $L^3$  representerer en avgående gruppe så som et halogenatom, en mesyloksygruppe, en tosyloksygruppe eller lignende;  $R^{21}$  representerer en  $C_{1-6}$ alkylgruppe, en  $C_{2-6}$ alkenylgruppe, en hydroksy( $C_{2-6}$ alkyl)gruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en  $C_{3-7}$ cykloalkylgruppe, en  $C_{3-7}$ cykloalkyl-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe eller en aryl-substituert ( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe

som kan ha en beskyttende gruppe, en aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe; R<sup>31</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, en C<sub>2-6</sub>alkenylgruppe, en hydroksey(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe, en C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe, en C<sub>3-7</sub>cykloalkyl-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe eller en aryl-substituert (C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydrokseygruppe, en aminogruppe, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe; og R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup>, X, Y og Z har de samme betydninger som definert ovenfor.

### Prosess 2

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (Ia) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIa) for hydrolyse i henhold til en lignende metode som beskrevet i ovennevnte prosess 1-9 og N-alkylering under anvendelse av et N-alkyleringsmiddel representert ved ovennevnte generelle formel (XV) i nærvær av en base så som cesiumkarbonat eller kaliumkarbonat i et inert løsningsmiddel, og når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe, hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som inert løsningsmiddel anvendt i N-alkyleringen kan for eksempel acetonitril, etanol, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 10 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmateriale, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

Blant forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan en forbindelse hvori R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom, for eksempel også fremstilles i henhold til følgende prosedyre:



hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $Q$ ,  $Q^2$ ,  $T$ ,  $T^2$ ,  $X$ ,  $Y$  og  $Z$  har de samme betydninger som definert ovenfor.

### Prosess 3-1

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XVII) kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XVI) for katalytisk hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver i et inert løsningsmiddel for å fjerne benzylgruppen. Som løsningsmiddel anvendt i den katalytiske hydrogenering kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 3-2

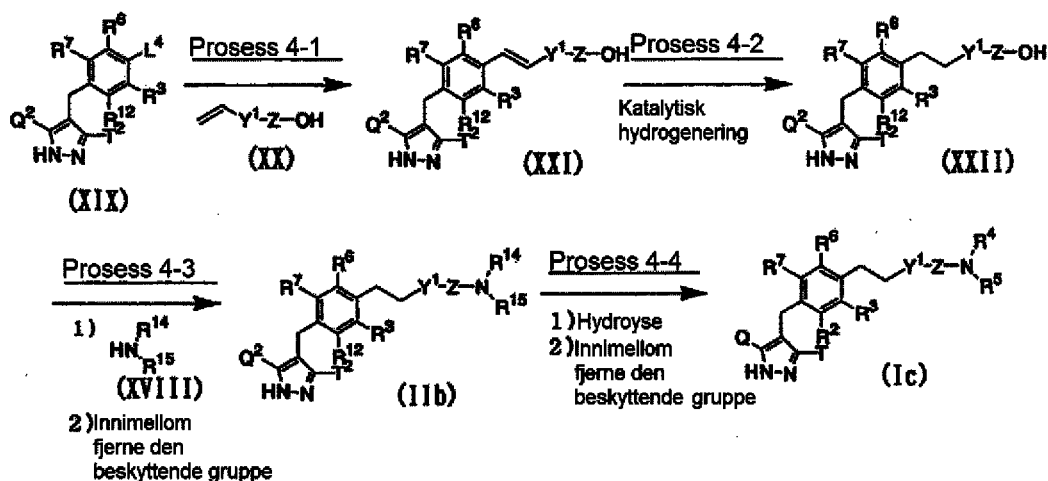
En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIa) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XVII) med et aminderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XVIII) i nærvær av et kondensasjonsmiddel så som 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimid-hydroklorid eller dicykloheksylkarbodiimid og i nærvær eller fravær av en base så som trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel etter på passende måte å ha tilsatt 1-hydroksybenzotriazol, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i kondensasjonsreaksjonen kan for eksempel *N,N*-dimetylformamid, diklormetan, tetrahydrofuran, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 3-3

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (Ib) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIa) for alkalisk hydrolyse, og fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i hydrolysereaksjonen kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran,

vann, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Som base kan for eksempel natriumhydroksid, natriummetoksid, natriummetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe i R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> og/eller R<sup>15</sup> etter hydrolysen, kan den beskyttende gruppe hensiktsmessig fjernes på vanlig måte som i prosessen 1-9.

Blant forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan en forbindelse hvori R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom; X representerer en enkeltbinding; og Y representerer en C<sub>2-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe for eksempel fremstilles i henhold til følgende prosedyrer:



hvori L<sup>4</sup> representerer en avgående gruppe så som et kloratom, et bromatom, et jodatom, en trifluormetansulfonyloksygruppe eller lignende; Y<sup>1</sup> representerer en enkeltbinding eller en C<sub>1-4</sub>alkylengruppe; og R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup> og Z har de samme betydninger som definert ovenfor.

#### Prosess 4-1

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XXI) kan fremstilles ved å utsette et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XIX) for Hecks reaksjon med et olefinderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XX) under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladiumkarbonpulver, palladiumacetat, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, dibenzylidenacetonepalladium eller bis(trifenylfosfin)palladiumdiklorid i nærvær eller fravær av en



fosfinligand så som tris(2-metylfenyl)fosfin eller trifenyfosfin og i nærvær av en base så som trietylamin, natrium-*tert*-butoksid, kalium-*tert*-butoksid eller cesiumfluorid i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel acetonitril, toluen, tetrahydrofuran, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløps-  
5 temperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 4-2

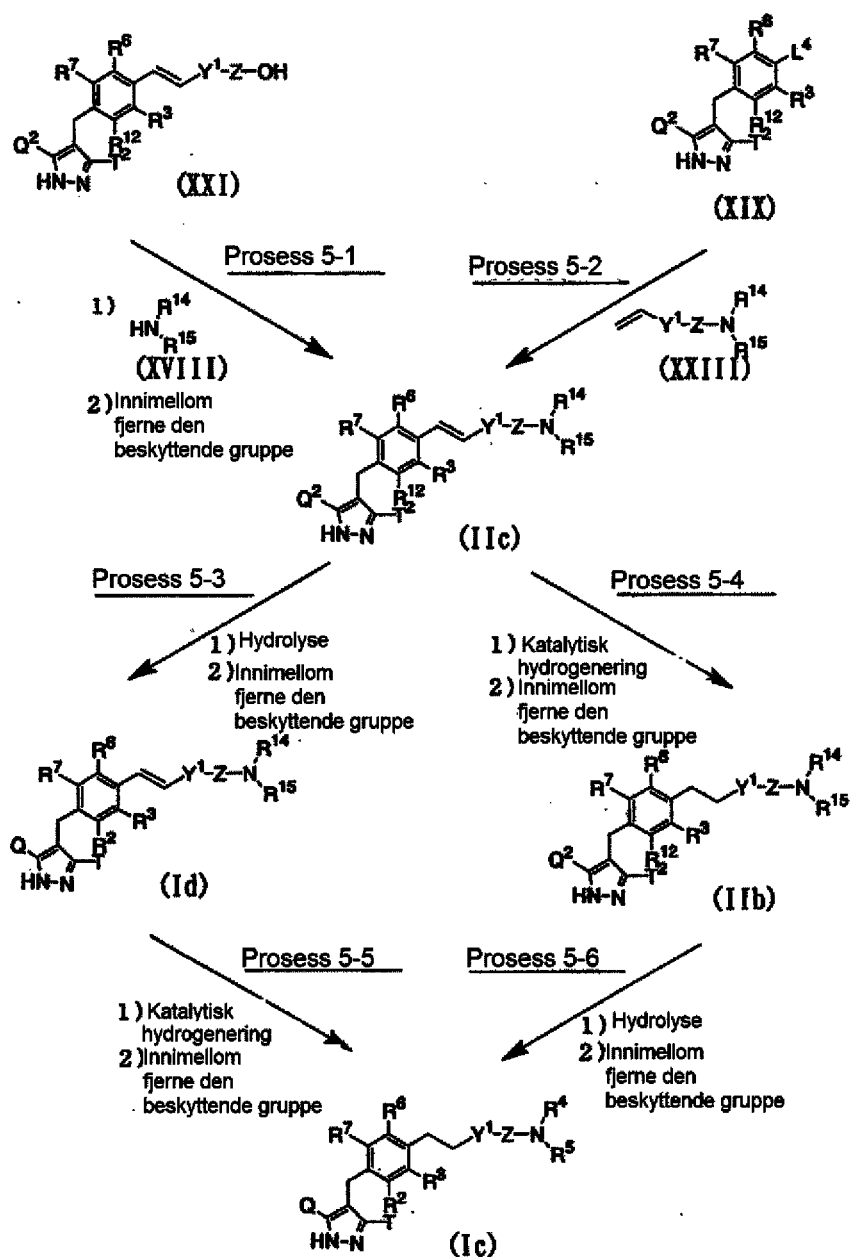
10 En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XXII) kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XXI) for katalytisk hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i den katalytiske hydrogenering kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, etyl-  
15 acetat, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 4-3

20 En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIb) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XXII) med et aminderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XVIII) i nærvær av et kondensasjonsmiddel så som 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimid-hydroklorid eller dicykloheksylkarbodi-  
25 imid og en base så som trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel etter på passende måte å ha tilsatt 1-hydroksybenzotriazol, alt etter hva situasjonen tilsier, og hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i kondensasjonsreaksjonen kan for eksempel *N,N*-dimetylformamid, diklormetan, tetrahydro-  
30 furan, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 4-4

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (Ic) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIb) for alkalisk hydrolyse, og hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i hydrolysereaksjonen kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, vann, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Som base kan for eksempel natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe i R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> og/eller R<sup>15</sup> etter hydrolysen, kan den beskyttende gruppe hensiktsmessig fjernes på vanlig måte som i prosessen 1-9.



I formlene har  $\text{L}^4$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{Q}$ ,  $\text{Q}^2$ ,  $\text{T}$ ,  $\text{T}^2$ ,  $\text{Y}^1$  og  $\text{Z}$  de samme betydninger som definert ovenfor.

#### Prosess 5-1

- 5 En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIc) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (XXI) med et aminderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XVIII) i nærvær av et kondensasjonsmiddel så som 1-

etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid eller dicykloheksylkarbodiimid og en base så som trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel etter på passende måte å ha tilsatt 1-hydroksybenzotriazol, alt etter hva situasjonen tilsier, og hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i kondensasjonsreaksjonen kan for eksempel *N,N*-dimetylformamid, diklormetan, tetrahydrofuran, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 5-2

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (IIc) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XIX) for Hecks reaksjon med et olefinderivat representert ved ovennevnte generelle formel (XXIII) under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver, palladiumacetat, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, dibenzylidenacetonpalladium eller bis(trifenylfosfin)palladiumdiklorid i nærvær eller fravær av en fosfinligand så som tris(2-metylphenyl)fosfin eller trifenyfosfin og i nærvær av en base så som trietylamin, natrium-*tert*-butoksid, kalium-*tert*-butoksid eller cesiumfluorid i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i reaksjonen kan for eksempel acetonitril, toluen, tetrahydrofuran, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

### Prosess 5-3

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (Id) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIc) for alkalisk hydrolyse, og hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i hydrolysereaksjonen kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, vann, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Som base kan for eksempel natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstem-

peraturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe i  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  og/eller  $R^{15}$  etter hydrolysen, kan den beskyttende gruppe hensiktsmessig fjernes på vanlig måte som i prosessen 1-9.

#### Prosess 5-4

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIb) kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIc) for katalytisk hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i den katalytiske hydrogenering kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 5-5

En forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (Ic) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (Id) for katalytisk hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator så som palladium-karbonpulver i et inert løsningsmiddel. Som løsningsmiddel anvendt i den katalytiske hydrogenering kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 1 time til 2 dager, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen.

#### Prosess 5-6

Et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (Ic) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å utsette en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (IIb) for alkalisk hydrolyse, og hensiktsmessig å fjerne den beskyttende gruppe på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som løsningsmiddel anvendt i hydrolysereaksjonen kan for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, vann, en blanding av disse løsningsmidler og lignende illustreres.

Som base kan for eksempel natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid og lignende illustreres. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra 0°C til tilbakeføpstemperaturen, og reaksjonstiden er vanligvis fra 30 minutter til 1 dag, varierende avhengig av det anvendte utgangsmaterial, løsningsmiddelet og reaksjonstemperaturen. Når det gjelder forbindelser som har en beskyttende gruppe i R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> og/eller R<sup>15</sup> etter hydrolysen, kan den beskyttende gruppe hensiktsmessig fjernes på vanlig måte som i prosessen 1-9.

Forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse oppnådd ved ovennevnte produksjonsprosess kan isoleres og renses ved konvensjonelle separasjonsmidler så som fraksjonell omkrystallisering, rensing under anvendelse av kromatografi, løsningsmiddelestraksjon og fastfase-ekstraksjon.

Pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan omdannes til sine farmasøytisk akseptable salter på vanlig måte. Eksempler på slike salter omfatter syreaddisjonssalter med mineralsyrer så som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, syreaddisjonssalter med organiske syrer så som maursyre, eddiksyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, propionsyre, sitronsyre, ravsyre, vinsyre, fumarsyre, smørsyre, oksalsyre, malonsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, karbonsyre, glutaminsyre, aspartamsyre og lignende, salter med uorganiske baser så som et natrium-salt, et kaliumsalt og lignende, og salter med organiske baser så som *N*-metyl-*D*-glukamin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, 2-aminoetanol, tris(hydroksymetyl)aminometan, arginin, lysin og lignende.

Forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter deres solvater med farmasøytisk akseptable løsningsmidler så som etanol og vann.

Blant pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse og promedikamentene derav fins det to geometriske isomerer i hver forbindelse som har en umettet binding. I foreliggende oppfinnelse kan både *cis*(*Z*)-isomerer eller *trans*(*E*)-isomerer anvendes.

Blant pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse fins det to optiske isomerer, *R*-isomerer og *S*-isomerer, i hver forbindelse som har et asymmetrisk karbonatom eksklusive glukopyranosylok-

sygruppen eller galaktopyranosyloksygruppen. I foreliggende oppfinnelse kan begge isomerene anvendes, og en blanding av begge isomerer kan også anvendes.

Et promedikament av en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (I) kan fremstilles ved å innføre en passende gruppe, i en eller flere grupper valgt fra en hydroksygruppe i glukopyranosylgruppen eller galaktopyranosylgruppen, eller eventuelt i  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  eller  $R^5$ , en cyklisk aminogruppe i det tilfelle at  $R^1$  er et hydrogenatom, og en aminogruppe i det tilfelle at  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  eller  $R^5$  er en substituent som har en aminogruppe i forbindelsen representert ved ovennevnte generelle formel (I) under anvendelse av et tilsvarende reagens for å fremstille et promedikament så som en halogenforbindelse eller lignende på vanlig måte, og deretter å passende isolere og rense på vanlig måte, alt etter hva situasjonen tilsier. Som en gruppe som danner et promedikament anvendt i en hydroksygruppe eller en aminogruppe, kan for eksempel nevnes en  $C_{2-7}$ acylgruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe, en  $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe, en  $C_{2-7}$ alkoksykarbonylgruppe, en aryl-substituert ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)gruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)gruppe eller lignende. Som en gruppe som danner et promedikament anvendt i en cyklisk aminogruppe, kan for eksempel nevnes en  $C_{2-7}$ acylgruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe, en  $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe, en  $C_{2-7}$ alkoksykarbonylgruppe, en  $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)gruppe, en ( $C_{2-7}$ acyloksy)metylgruppe, en 1-( $C_{2-7}$ acyloksy)etylgruppe, en ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)oksymetylgruppe, en 1-[( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)oksy]etylgruppe, en ( $C_{3-7}$ cykloalkyl)oksykarbonyloksymetylgruppe, en 1-[( $C_{3-7}$ cykloalkyl)oksykarbonyloksy]etylgruppe eller lignende. Uttrykket " $C_{2-7}$ acylgruppe" betyr en rettkjedet eller forgrenet acylgruppe med 2 til 7 karbonatomer så som en acetylgruppe, en propionylgruppe, en butyrylgruppe, en isobutyrylgruppe, en valerylgruppe, en pivaloylgruppe, en heksanoylgruppe eller lignende; og uttrykket " $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe" betyr den ovennevnte  $C_{2-7}$ acylgruppe substituert med ovennevnte  $C_{1-6}$ alkoksygruppe; uttrykket " $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl-substituert ( $C_{2-7}$ acyl)gruppe" betyr den ovennevnte  $C_{2-7}$ acylgruppe substituert med ovennevnte  $C_{2-7}$ alkoksykarbonylgruppe; uttrykket "aryl-substituert ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)gruppe" betyr den ovennevnte  $C_{2-7}$ alkoksykarbonylgruppe substituert med ovennevnte arylgruppe, så som en benzyloksykarbonylgruppe; uttrykket " $C_{1-6}$ alkoksy-substituert ( $C_{2-7}$ alkoksykarbonyl)gruppe" betyr den ovennevnte  $C_{2-7}$ alkoksykarbonylgruppe substituert med ovennevnte  $C_{1-6}$ alkoksygruppe; uttrykket "( $C_{2-7}$ acyloksy)metylgruppe" betyr en hydroksymetylgruppe O-substituert med ovennevnte  $C_{2-7}$ acylgruppe; uttrykket "1-( $C_{2-7}$ acyloksy)etylgruppe" betyr en 1-hyd-

roksyetylgruppe *O*-substituert med ovennevnte C<sub>2-7</sub>acylgruppe; uttrykket "(C<sub>2-7</sub>alkoksykarbonyl)oksymetylgruppe" betyr en hydroksymetylgruppe substituert med ovennevnte C<sub>2-7</sub>alkoksykarbonylgruppe; og uttrykket "1-[(C<sub>2-7</sub>alkoksykarbonyl)oksy]etylgruppe" betyr en 1-hydroksyetylgruppe *O*-substituert med ovennevnte C<sub>2-7</sub>alkoksykarbonylgruppe. I tillegg betyr uttrykket "(C<sub>3-7</sub>cykloalkyl)oksykarbonylgruppe" en cyklisk alkoksykarbonylgruppe som har ovennevnte C<sub>3-7</sub>cykloalkylgruppe; uttrykket "(C<sub>3-7</sub>cykloalkyl)oksykarbonyloksymetylgruppe" betyr en hydroksymetylgruppe *O*-substituert med ovennevnte (C<sub>3-7</sub>cykloalkyl)oksykarbonylgruppe; og uttrykket "1-[(C<sub>3-7</sub>cykloalkyl)oksykarbonyloksy]etylgruppe" betyr en 1-hydroksyetylgruppe *O*-substituert med ovennevnte (C<sub>3-7</sub>cykloalkyl)oksykarbonylgruppe. Dessuten, som en gruppe som danner et promedikament, kan nevnes en glukopyranosylgruppe eller en galaktopyranosylgruppe. For eksempel innføres disse grupper fortrinnsvis i hydroksygruppen i 4- eller 6-stillingen i glukopyranosylgruppen eller galaktopyranosylgruppen, og mer foretrukket innføres de i hydroksygruppen i 4- eller 6-stillingen i glukopyranosylgruppen.

Pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse viste for eksempel en kraftig hemmende aktivitet i humant SGLT1 i en bekreftende test på human SGLT1-hemmende aktivitet som beskrevet nedenfor, og utøvet en utmerket hemmende aktivitet på glukosenivåøkningen i blodet i en bekreftende test på den hemmende aktivitet på glukosenivåøkningen i blodet i rotter. Således utøver pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse en utmerket SGLT1-hemmende aktivitet i tynntarmen, og kan bemerkelsesverdig hemme glukosenivåøkningen i blodet og/eller minske galaktosenivået i blodet ved å hemme eller forsinke glukose- og galaktoseabsorpsjonen. Derfor er en farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse, et farmasøytisk akseptabelt salt ytterst nyttig som et middel for å hemme postprandial hyperglykemi, et middel for hemming av fremskridende svekket glukosetoleranse (IGT) eller svekket fasteglykemi (IFG) til diabetes i et individ, og et middel for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi så som diabetes, svekket glukosetoleranse, svekket fasteglykemi, diabetiske komplikasjoner (f.eks. retinopati, neuropati, nefropati, ulcus, makroangiopati), fedme, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse, aterosklerose, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, ødem, hyperuricemia, gikt eller lignende, som vedrører SGLT1-aktivitet i tynntarmen, og et middel for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med økende galaktosenivå i blodet så som galaktosemi.



Dessuten kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med fordel brukes i kombinasjon med minst ett medlem valgt fra medikamenter bortsett fra SGLT2-inhibitorer. Eksempler på medikamentene som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfatter en insulinfølsomhetsforsterker, en glukoseabsorpsjonshemmer, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinfosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hemmer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, en glykogensyntasekinase-3-hemmer, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog, en amylin-agonist, en aldosereduktase-hemmer, en hemmer av dannelse av fremskredne glykasjonssluttprodukter, en proteinkinase C-hemmer, en  $\gamma$ -aminosmørsyrereseptor-antagonist, en natriumkanal-antagonist, en transkriptfaktor NF- $\kappa$ B-hemmer, en lipid-peroksidase-hemmer, en *N-acetyler*- $\alpha$ -bundet-syre-dipeptidase-hemmer, insulin-lignende vekstfaktor-I, blodplateavledet vekstfaktor (PDGF), en blodplateavledet vekstfaktor(PDGF)-analog (f.eks. PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), epiderm vekstfaktor (EGF), nervevekstfaktor, et carnitinderivat, uridin, 5-hydroksy-1-metylhidantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, anti-diaretika, katasismidler, en hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase-hemmer, et fibrinsyrederivat, en  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonist, en acyl-koenzym A-kolesterolacyltransferase-hemmer, probcol, en tyroidhormonreseptor-agonist, en kolesterolabsorpsjonshemmer, en lipase-hemmer, en hemmer av mikrosomal triglyseridtransferprotein, en lipoksygenase-hemmer, en carnitin-palmitoyltransferase-hemmer, en squalensyntase-hemmer, en lavdensitets lipoproteinreseptor-forsterker, et nikotinsyrederivat, en gallesyresequestrant, en natrium/gallesyrekotransportør-hemmer, en kolesterolstertransferprotein-hemmer, et appetittnedsettende middel, en hemmer av angiotensin-omdannende enzym, en nøytral endopeptidase-hemmer, en angiotensin II-reseptor-antagonist, en hemmer av endotelin-omdannende enzym, en endotelinreseptor-antagonist, et diuretikum, en kalsium-antagonist, et vasodilaterende antihypertensivt middel, et sympatikusblokkerende middel, et sentralt virkende antihypertensivt middel, en  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonist, et antiblodplatemiddel, en urinsyresyntesehemmer, et uricosurisk middel og et urinalkaliniseringsmiddel.

Vedrørende anvendelser av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med ovennevnte et eller flere medikamenter omfatter foreliggende oppfinnelse

enten doseringsformer for simultan administrasjon som et enkelt preparat eller separate preparater med hensyn til den samme eller forskjellige administrasjonsvei, og administrasjon ved forskjellige doseringsintervaller som separate preparater med hensyn til de samme eller forskjellige administrasjonsvei. En farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og ovennevnte medikament(er) omfatter både doseringsformer som et enkelt preparat og adskilte preparater for kombinasjon som nevnt ovenfor.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan oppnå mer fordelaktige virkninger enn additive virkninger i forebyggelsen eller behandlingen av ovennevnte sykdommer når de anvendes på passende måte i kombinasjon med ovennevnte medikament(er). Dessuten kan administrasjonsdosen økes sammenlignet med administrasjon av hvert medikament alene, eller bivirkninger av samtidig administrerte medikamenter bortsett fra SGLT1-inhibitorer kan unngås eller minskes.

Konkrete forbindelser som medikamenter som kan anvendes for kombinasjon, og foretrukne sykdommer som kan behandles, er eksemplifisert nedenfor. Imidlertid er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse, og de konkrete forbindelser omfatter de frie forbindelser, og deres farmasøytisk akseptable salter.

Som insulinfølsomhetsforsterkere kan peroxisome-proliferator-aktivert reseptor- $\gamma$ -agonister så som troglitazone, pioglitazone-hydroklorid, rosiglitazone-maleate, natrium-darglitazone, GI-262570, isaglitazone, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazone, natrium-englitazone og NIP-221, peroxisome-proliferator-aktiverte reseptor- $\alpha$ -agonister så som GW-9578 og BM-170744, peroxisome-proliferator-aktiverte reseptor- $\alpha/\gamma$ -agonister så som GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 og DRF-MDX8, retinoid-X-reseptoragonister så som ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 og bexarotene, og andre insulinfølsomhetsforsterkere så som reglixane, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 og GW-501516 nevnes. Insulinfølsomhetsforsterkere anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse eller aterosklerose, og mer foretrukket for diabetes, svekket glukosetoleranse eller hyperinsulinemi fordi de forbedrer forstyrrelsen av insulinsignaloverføringen i perifere vev og forsterker glukoseopptaket i vevet fra blodet og fører til senkning av glukosenivået i blodet.

Som glukoseabsorpsjonshemmere kan forbindelser bortsett fra SGLT1-inhibitorer nevnes for eksempel  $\alpha$ -glukosidase-inhibitorer så som acarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitate, MDL-25,637, camiglibose og MDL-73,945, og  $\alpha$ -amylase-inhibitorer så som AZM-127. Glukoseabsorpsjonshemmere anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme eller hyperin-

5 diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme eller hyperin-

ulinemi, og mer foretrukket for svekket glukosetoleranse fordi de hemmer den gastrointestinale enzymatiske fordøyelse av karbohydrater som forekommer i ma-

ten, og hemmer eller forsinker absorpsjonen av glukose i kroppen.

Som biguanider kan nevnes phenformin, buformin-hydroklorid, metformin-hydro-

10 klorid eller lignende. Biguanider anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner eller hyperinsulinemi, og mer foretrukket for diabetes, svekket glukosetoleranse eller hyperinsulinemi fordi de senker glukosenivået i blodet ved hemmende virkninger på hepatisk glukoneogenese, fremskyn-

dende virkninger på anaerob glykolyse i vev eller forbedrende virkninger på insu-

15 linmotstanden i perifere vev.

Som insulinsekresjonsforsterkere kan nevnes tolbutamid, chlorpropamid, tolazamid, acetohaksamid, glyclopyramid, glyburide (glibenclamid), gliclazid, 1-butyl-3-met-

nilylurea, carbutamid, glibornuride, glipizide, gliquidone, glisoxapide, glybutiazol, glybuzol, glyhexamid, natrium-glymidin, glypinamid, fenbutamid, tolcyclamid, gli-

20 mepiride, nateglinide, mitiglinide-kalsiumhydrat, repaglinide eller lignende. I tillegg omfatter insulinsekresjonsforsterkerne glukokinase-aktivatorer så som RO-28-

1675. Insulinsekresjonsforsterkere anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse eller diabetiske komplikasjoner, og mer foretrukket for diabetes eller svekket glukosetoleranse fordi de senker glukosenivået i blodet ved å innvirke på

25 pankreatiske  $\beta$ -celler og forsterker insulinsekresjonen.

Som SGLT2-inhibitorer kan nevnes T-1095 og forbindelser beskrevet i De japanske patentpublikasjoner nr. Hei10-237089 og 2001-288178, og de internasjonale publi-

kasjoner nr. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573 etc..

30 SGLT2-inhibitorer anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme eller hyperinsulinemi, og mer foretrukket for diabetes, svekket glukosetoleranse, fedme eller hyperinsulinemi, fordi de senker glukosenivået i blodet ved å hemme reabsorpsjonen av glukose i nyrenes proksimale tubuli.

Som insulin eller insulin-analoger kan nevnes human insulin, dyre-avledet insulin, human- eller dyre-avlede insulin-analoger eller lignende. Disse preparater anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse eller diabetiske komplikasjoner, og mer foretrukket for diabetes eller svekket glukosetoleranse.

5 Som glukagonreseptor-antagonists kan nevnes BAY-27-9955, NNC-92-1687 eller lignende; som insulinreseptorkinase-stimulanter er illustrert TER-17411, L-783281, KRX-613 eller lignende; som tripeptidylpeptidase II-hemmere kan nevnes UCL-1397 eller lignende; som dipeptidylpeptidase IV-hemmere kan nevnes NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 eller lignende; som proteintyrosinfosfatase 1B-hem-  
 10 mere kan nevnes PTP-112, OC-86839, PNU-177496 eller lignende; som glykogenfosforylase-hemmere kan nevnes NN-4201, CP-368296 eller lignende; som fruktose-bisfosfatase-hemmere kan nevnes R-132917 eller lignende; som pyruvatdehydrogenase-hemmere kan nevnes AZD-7545 eller lignende; som hepatiske glukoneogenese-hemmere kan nevnes FR-225659 eller lignende; som glukagon-lignende  
 15 peptid-1-analoger kan nevnes exendin-4, CJC-1131 eller lignende; som glukagon-lignende peptid 1-agonister kan nevnes AZM-134, LY-315902 eller lignende; og som amylin, amylin-analoger eller amylin-agonists kan nevnes pramlintid-acetat eller lignende. Disse medikamenter, glukose-6-fosfatase-hemmere, D-chiroinsitol, glykogensyntasekinase-3-hemmere og glukagon-lignende peptid-1 anvendes fort-  
 20 rinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner eller hyperinsulinemi, og mer foretrukket for diabetes eller svekket glukosetoleranse.

Som aldosereduktase-hemmere kan nevnes ascorbyl-gamolenat, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, methosorbinil, AL-1567,  
 25 imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat eller lignende. Aldosereduktase-hemmere anvendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner fordi de hemmer aldosereduktase og senker overskytende intracellulær akkumulering av sorbitol i den fremskredne polyolreaksjonsvei som er i kontinuerlig hyperglykemisk tilstand i vevet ved diabetiske komplikasjoner.

30 Som hemmere av dannelsen av fremskredne glykasjonssluttprodukter kan nevnes pyridoksamin, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedin-hydroklorid eller lignende. Hemmere av dannelsen av fremskredne glykasjonssluttprodukter anvendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner, fordi de hemmer dannelsen av fremskredne glykasjonssluttprodukter som påskyndes i kontinuerlig hyperglykemisk tilstand i  
 35 diabetes, og senker cellulær skade.

Som proteinkinase C-hemmere kan nevnes LY-333531, midostaurin eller lignende. Proteinkinase C-hemmere anvendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner fordi de hemmer proteinkinase C-aktivitet som påskyndes i kontinuerlig hyperglykemisk tilstand i diabetes.

5 Som  $\gamma$ -aminosmørsyrereseptor-antagonister kan topiramate eller lignende nevnes; som natriumkanal-antagonister kan mexiletin-hydroklorid, oxcarbazepin eller lignende nevnes; som transkriptfaktor NF- $\kappa$ B-hemmere kan dexlipotam eller lignende nevnes; som lipid-peroksidase-hemmere kan tirilazadmesylat eller lignende nevnes; som *N*-acetyleret- $\alpha$ -bundet-syre-dipeptidase-hemmere kan GPI-5693 eller lignende nevnes; og som carnitinderivater kan carnitin, levacecarnin-hydroklorid, le-  
10 vocarnitin-klorid, levocarnitin, ST-261 eller lignende nevnes. Disse medikamenter, insulin-lignende vekstfaktor-I, blodplateavledet vekstfaktor, blodplateavledet vekstfaktoranaloger, epidermvekstfaktor, nervevekstfaktor, uridin, 5-hydroksy-1-metylhidantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide og Y-128 anvendes fortrinnsvis  
15 for diabetiske komplikasjoner.

Som antidiaretika eller katasismidler kan polycarbophil-kalsium, albumintannat, vismutsbuntnitrat eller lignende nevnes. Disse medikamenter anvendes fortrinnsvis for diaré, forstoppelse eller lignende ledsagende diabetes eller lignende.

Som hydroksymetylglutaryl-koenzym A reduktase-hemmere kan nevnes natrium-  
20 cerivastatin, natrium-pravastatin, lovastatin, simvastatin, natrium-fluvastatin, atorvastatin kalsiumhydrat, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, kalsium-pitavastatin, kalsium-rosuvastatin, colestolone, dalvastatin, acitemate, mevastatin, crilvastatin, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatin, carvastatin, BMY-22089, bervastatin eller  
25 lignende. Hydroksymetylglutaryl-koenzym A reduktase-hemmere anvendes fortrinnsvis for hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse eller aterosklerose, og mer foretrukket for hyperlipidemi, hyperkolesterolemi eller aterosklerose fordi de senker kolesterolnivået i blodet ved å hemme hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase.

30 Som fibrinsyrederivater kan nevnes bezafibrate, beclobrate, binifibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, aluminum-clofibrate, clofibrinsyre, etofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, nicofibrate, pirifibrate, ronifibrate, simfibrate, theofibrate, AHL-157 eller lignende. Fibrinsyrederivater anvendes fortrinnsvis for hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse eller

aterosklerose, og mer foretrukket for hyperlipidemi, hypertriglyceridemi eller aterosklerose fordi de aktiverer hepatisk lipoproteinlipase og forsterker fetttsyreoksidasjonen og fører til senking av triglyseridnivået i blodet.

Som  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonister kan nevnes BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 eller lignende.  $\beta_3$ -Adrenoceptor-agonister anvendes fortrinnsvis for fedme, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller lipidmetabolismeforstyrrelse, og mer foretrukket for fedme eller hyperinsulinemi fordi de stimulerer  $\beta_3$ -adrenoceptor i adiposevev og forsterker fetttsyreoksidasjonen, og fører til induksjon av energiforbruket.

Som acyl-koenzym A-kolesterol-acyltransferase-hemmere kan nevnes NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimibe, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimibe, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimibe eller lignende. Acyl-koenzym A-kolesterol-acyltransferase-hemmere anvendes fortrinnsvis for hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller lipidmetabolismeforstyrrelse, og mer foretrukket for hyperlipidemi eller hyperkolesterolemi fordi de senker kolesterolnivået i blodet ved å hemme acyl-koenzym A-kolesterolacyltransferase.

Som skjoldbrusk-hormonreseptoragonister kan nevnes natrium-liotyronin, natriumlevotyrosin, KB-2611 eller lignende; som kolesterolabsorpsjonshemmere kan nevnes ezetimibe, SCH-48461 eller lignende; som lipase-hemmere kan nevnes orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 eller lignende; som carnitin-palmitoyltransferase-inhibitorer kan nevnes etomoxir eller lignende; som squalensyntase-hemmere kan nevnes SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 eller lignende; som nikotinsyrederivater kan nevnes nikotinsyre, nikotinamid, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil eller lignende; som gallesyresequestrants kan nevnes colestyramin, colestilan, colesevelam hydroklorid, GT-102-279 eller lignende; som natrium/gallesyrekotransportør-hemmere kan nevnes 264W94, S-8921, SD-5613 eller lignende; og som kolesterolstertransferprotein-hemmere kan nevnes PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 eller lignende. Disse medikamenter, probcol, microsomale triglyseridtransfer-proteininhibitorer,

lipoksygenase-hemmere og lavdensitets lipoproteinreseptor-forsterkere anvendes fortrinnsvis for hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller lipid-metabolismeforstyrrelse.

Som appetittnedsettende middel kan nevnes monoamin-gjenopptaksinhibitorer, serotonin-gjenopptaksinhibitorer, serotonin-frigivende stimulanter, serotonin-agonister (særlig 5HT<sub>2C</sub>-agonister), noradrenalin-gjenopptaksinhibitorer, noradrenalin-frigivende stimulanter,  $\alpha_1$ -adrenoceptor-agonister,  $\beta_2$ -adrenoceptor-agonister, dopamin-agonister, cannabinoide reseptorantagonister,  $\gamma$ -aminosmørsyrereseptor-antagonister, H<sub>3</sub>-histamin-antagonister, L-histidin, leptin, leptin-analoger, leptin-reseptoragonister, melanocortin-reseptoragonister (særlig, MC3-R-agonister, MC4-R-agonister),  $\alpha$ -melanocytt-stimulerende hormon, kokain- and amfetamin-regulert transkript, mahogni-protein, enterostatin-agonister, calcitonin, calcitonin-gen-relatert peptid, bombesin, kolecystokinin-agonister (særlig CCK-A-agonister), kortikotropin-frigivende hormon, kortikotropin-frigivende hormonanaloger, kortikotropin-frigivende hormonagonister, urocortin, somatostatin, somatostatin-analoger, somatostatin-reseptoragonister, hypofyse-adenylat-cyklase-aktiverende peptid, hjerne-avledet neurotrofisk faktor, ciliær neurotrofisk faktor, tyrotropin-frigivende hormon, neurotensin, sauvagin, neuropeptid Y-antagonister, opioide peptidantagonister, galaninantagonister, melanin-konsentrerende hormonantagonister, agouti-relaterte proteininhibitorer og orexinreseptorantagonister. Konkret kan som monoamin-gjenopptaksinhibitorer nevnes mazindol eller lignende; som serotonin-gjenopptaksinhibitorer kan nevnes dexfenfluramin-hydroklorid, fenfluramin, sibutramin-hydroklorid, fluvoksamin-maleat, sertraline-hydroklorid eller lignende kan nevnes; som serotonin-agonister kan nevnes inotriptan, (+)-norfenfluramin eller lignende; som noradrenalin-gjenopptaks-inhibitorer kan nevnes bupropion, GW-320659 eller lignende; som noradrenalin-frigivende stimulanter kan nevnes rolipram, YM-992 eller lignende; som  $\beta_2$ -adrenoceptor-agonister kan nevnes amfetamin, dekstroamfetamin, phentermin, benzphetamin, metamfetamin, phendimetrazin, phenmetrazin, dietylpropion, fenylpropanolamin, clobenzorex eller lignende; som dopaminagonister kan nevnes ER-230, doprexin, bromcriptine mesylat eller lignende; som cannabinoid-reseptor-antagonister kan nevnes rimonabant eller lignende; som  $\gamma$ -aminosmørsyrereseptor-antagonister kan nevnes topiramate eller lignende; som H<sub>3</sub>-histamin-antagonister kan nevnes GT-2394 eller lignende; som leptin, leptin-analoger eller leptin-reseptoragonister kan nevnes LY-355101 eller lignende; som kolecystokinin-agonister (særlig CCK-A agonister) kan nevnes SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 eller lignende; og som neuropeptid Y-antagonister kan

nevnes SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 eller lignende. Appetittnedsettende midler anvendes fortrinnsvis for diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse, aterosklerose, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, ødem, hyperuricemi eller gikt, og mer foretrukket for fedme, fordi de stimulerer eller hemmer aktivitetene av intracerebrale monoaminer eller bioaktive peptider i det sentrale appetittregulerende system og nedsetter appetitten og fører til reduksjon av energi-inntaket.

Som hemmer av angiotensin-omdannende enzymer kan nevnes captopril, enalapri-  
maleat, alacepril, delapril-hydroklorid, ramipril, lisinopril, imidapril-hydroklorid, be-  
nazepril-hydroklorid, ceronapril-monohydrat, cilazapril, natrium-fosinopril, perin-  
dopril-erbumin, kalsium-moveltipril, quinapril-hydroklorid, spirapril-hydroklorid,  
temocapril-hydroklorid, trandolapril, kalsium-zofenopril, moexipril-hydroklorid, ren-  
tiapril eller lignende. En hemmer av angiotensin-omdannende enzymer anvendes  
fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner eller hypertensjon.

Som nøytrale endopeptidase-hemmere kan nevnes omapatrilat, MDL-100240, fasi-  
dotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril  
eller lignende. Nøytrale endopeptidase-hemmere anvendes fortrinnsvis for diabe-  
tiske komplikasjoner eller hypertensjon.

Som angiotensin II-reseptor-antagonister kan nevnes candesartan-cilexetil, cande-  
sartan-cilexetil/hydroklortiazid, kaliumlosartan, eprosartan-mesylat, valsartan, tel-  
misartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-  
3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 eller lignende. Angiotensin II-  
reseptor-antagonister anvendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner eller hy-  
pertensjon.

Som hemmer av endotelin-omdannende enzymer kan nevnes CGS-31447, CGS-  
35066, SM-19712 eller lignende; som endotelinreseptor-antagonister kan nevnes L-  
749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, nat-  
rium-sitaxsentan, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, natrium-tezo-  
sentan, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-  
1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 eller lignende. Disse medikamenter an-  
vendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner eller hypertensjon, og mer fore-  
trukket for hypertensjon.



Som urindrivende midler kan nevnes klortalidone, metolazone, cyklopentiazid, triklormetiazid, hydroklortiazid, hydroflumetiazid, benzylhydroklortiazid, penflutizid, methyclotiazid, indapamid, tripamid, mefruside, azosemide, etakrynsyre, torasemide, piretanide, furosemide, bumetanide, meticrane, kaliumcanrenoat, spironolakton, triamterene, aminophyllin, cicletanine-hydroklorid, LLU- $\alpha$ , PNU-80873A, isosorbide, D-mannitol, D-sorbitol, fruktose, glyserin, acetazolamid, metazolamid, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan-hydroklorid eller lignende. Urindrivende medikamenter anvendes fortrinnsvis for diabetiske komplikasjoner, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt eller ødem, og mer foretrukket for hypertensjon, kongestiv hjertesvikt eller ødem fordi de reduserer blodtrykket eller forbedrer ødemet ved å øke urinekskresjonen.

Som kalsium-antagonister kan nevnes aranidipin, efonidipine-hydroklorid, nicardipine-hydroklorid, barnidipine-hydroklorid, benidipine-hydroklorid, manidipine-hydroklorid, cilnidipin, nisoldipin, nitrendipin, nifedipin, nilvadipin, felodipin, amlodipine-besilat, pranidipin, lercanidipine-hydroklorid, isradipin, elgodipin, azelnidipin, lisyreipin, vatanidipine-hydroklorid, lemildipin, diltiazem-hydroklorid, clentiazem maleat, verapamil-hydroklorid, S-verapamil, fasudil-hydroklorid, bepridil-hydroklorid, gallopamil-hydroklorid eller lignende; som vasodilaterende antihypertensive midler kan nevnes indapamid, todralazine-hydroklorid, hydralazine-hydroklorid, cadralazin, budralazine eller lignende; som sympatetiske blokkerende midler kan nevnes amosulalol-hydroklorid, terazosin-hydroklorid, bunazosin-hydroklorid, prazosin-hydroklorid, doksazosin-mesylat, propranolol-hydroklorid, atenolol, metoprolol-tartrat, carvedilol, nipradilol, celiprolol-hydroklorid, nebivolol, betaxolol-hydroklorid, pindolol, tertatolol-hydroklorid, bevantolol-hydroklorid, timolol-maleat, carteolol-hydroklorid, bisoprolol-hemifumarat, bopindolol-malonat, nipradilol, penbutolol-sulfat, acebutolol-hydroklorid, tilisolol-hydroklorid, nadolol, urapidil, indoramin eller lignende; som sentralt virkende antihypertensive midler kan reserpine eller lignende nevnes; og som  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonister kan nevnes clonidine-hydroklorid, metyldopa, CHF-1035, guanabenz-acetat, guanfacine-hydroklorid, moxonidin, lofexidin, talipexole-hydroklorid eller lignende. Disse medikamenter anvendes fortrinnsvis for hypertensjon.

Som antiblodplatemidler kan nevnes ticlopidine-hydroklorid, dipyridamol, cilostazol, etylicosapentat, sarpogrelate-hydroklorid, dilazep-dihydroklorid, trapidil, beraprostnatrium, aspirin eller lignende. Antiblodplatemidler anvendes fortrinnsvis for aterosklerose eller kongestiv hjertesvikt.

Som urinsyresyntesehemmere kan allopurinol, oksypurinol eller lignende nevnes; som uricosuriske midler kan benzbromarone, probenecid eller lignende nevnes; og som urinalkaliserende midler kan natrium-hydrogenkarbonat, kaliumcitrat, natriumcitrat eller lignende nevnes. Disse medikamenter anvendes fortrinnsvis for hyperuricemi eller gikt.

Vedrørende anvendelser i kombinasjon med medikamenter bortsett fra SGLT2-inhibitorer er det for eksempel i anvendelsen for diabetes fordelaktig å bruke kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, en glukoseabsorpsjonshemmer, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinfosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hemmer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, en glykogensyntasekinase-3-hemmer, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog, en amylin-agonist og et appetittnedsettende middel; kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinfosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hemmer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, en glykogensyntasekinase-3-hemmer, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog og en amylin-agonist er mer fordelaktig; og kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer og et insulin eller en insulinanalog er mest fordelaktig. Likeledes er det i anvendelsen for diabetiske komplikasjoner fordelaktig å bruke en kombinasjon med minst ett medlem av gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, en glukoseabsorpsjonshemmer, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinfosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hem-

mer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, glykogensyntasekinase-3-hemmere, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog, en amylin-agonist, en aldosereduktase-hemmer, en hemmer av dannelse av fremskredne glykasjons-

5 sluttprodukter, en proteinkinase C-hemmer, en  $\gamma$ -aminosmørsyre-antagonist, en natriumkanal-antagonist, en transkript-faktor NF- $\kappa$ B-hemmer, en lipid-peroksidase-hemmer, en *N-acetyler*- $\alpha$ -bundet syre-dipeptidase-hemmer, insulin-lignende vekstfaktor-I, blodplateavledet vekstfaktor, en blodplate-avledet vekstfaktoranalogue, epiderm vekstfaktor, nervevekstfaktor, et carnitinderivat, uridin, 5-hydroksy-1-

10 metylhidantoin, EGB-761, bimoclolol, sulodexide, Y-128, en hemmer av angiotensin-omdannende enzym, en nøytralendopeptidase-hemmer, en angiotensin II-reseptor-antagonist, en hemmer av endotelin-omdannende enzym, en endotelinreseptor-antagonist og et diuretikum; og kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en aldosereduktase-hemmer, en hemmer av angiotensin-

15 omdannende enzym, en nøytralendopeptidase-hemmer og en angiotensin II-reseptor-antagonist er mer fordelaktig. Dessuten, i anvendelsen for fedme, er det fordelaktig med kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en insulinfølsomhetsforsterker, en glukoseabsorpsjonshemmer, et biguanid, en insulinsekresjonsforsterker, en SGLT2-hemmer, et insulin eller en insulinanalog, en glukagonreseptor-antagonist, en insulinreseptor-kinasestimulator, en

20 tripeptidylpeptidase II-hemmer, en dipeptidylpeptidase IV-hemmer, en proteintyrosinfosfatase-1B-hemmer, en glykogenfosforylase-hemmer, en glukose-6-fosfatase-hemmer, en fruktose-bisfosfatase-hemmer, en pyruvatdehydrogenase-hemmer, en hepatisk glukoneogenese-hemmer, D-chiroinsitol, en glykogensyntase-

25 kinase-3-hemmer, glukagon-lignende peptid-1, en glukagon-lignende peptid-1-analog, en glukagon-lignende peptid-1-agonist, amylin, en amylin-analog, en amylin-agonist, en  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonist og et appetittnedsettende middel; og kombinasjonen med minst ett medlem av gruppen bestående av en SGLT2-

30 inhibitor, en  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonist og et appetittnedsettende middel er mer fordelaktig.

Når de farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i den praktiske behandling, anvendes forskjellige doseringsformer avhengig av deres bruk. Som eksempler på doseringsformene kan nevnes pulvere, granuler, fine granuler, tørre siruper, tabletter, kapsler, injeksjoner, oppløsninger, salver, suppositorier, omslag og lignende, hvilke administreres oralt eller parenteralt. De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter også vedvarende

35 frigivende formulering inklusive gastrointestinal mukoadhesiv formulering (f.eks. de

internasjonale publikasjoner nr. WO99/10010, WO99/26606, og den japanske publikasjon nr. 2001-2567).

Disse farmasøytiske sammensetninger kan fremstilles ved å blande med eller fortynne og oppløse med et passende farmasøytisk additiv så som sksipienser, disintegratorer, bindemidler, smøremidler, fortynningsmidler, buffere, isotoniske midler, antiseptiske midler, fuktemidler, emulgeringsmidler, dispersjonsmidler, stabiliseringsmidler, oppløsningshjelpemidler og lignende, og formulere blandingen i samsvar med konvensjonelle metoder. Når det gjelder anvendelsene av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med medikament(er) bortsett fra SGLT1-inhibitorer, kan de fremstilles ved å formulere hver aktive ingrediens sammen eller individuelt.

Når de farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i den praktiske behandling, bestemmes doseringen av en forbindelse representert ved ovennevnte generelle formel (I), et farmasøytisk akseptabelt salt derav som den aktive ingrediens på passende måte avhengig av alderen, kjønn, kroppsvekten og graden av symptomer og behandlingen av hver pasient, hvilken er tilnærmet innfor området fra 0,1 til 1000 mg pr. dag pr. voksen vedrørende oral administrasjon og tilnærmet innenfor området fra 0,01 til 300 mg pr. dag pr. voksen vedrørende parenteral administrasjon, og den dagligedose kan oppdeles i en til flere doser pr. dag og administreres på passende måte. Dessuten, når det gjelder anvendelsene av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med et eller flere medikamenter bortsett fra SGLT1-inhibitorer, kan doseringen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse økes, avhengig av doseringen av medikamentet(ene) bortsett fra SGLT1-inhibitorer.

## 25 **Eksempler**

Foreliggende oppfinnelse illustreres ytterligere mer detaljert ved hjelp av følgende referanseeksempler, eksempler og testeksempler. Imidlertid er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse.

### Referanseeksempel 1

#### 2-Amino-2-metylpropionamid

Til en løsning av 2-benzyloksykarbonylamino-2-metylpropionsyre (1 g) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-hydroksybenzotriazol(0,63 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (1,21 g), trietylamin (1,76 ml) og 28% vandig ammoniakkløsning (2 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med 0,5 mol/l saltsyre, vann, 1 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning, vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 2-benzyloksykarbonylamino-2-metylpropionamid (0,26 g). Dette material ble oppløst i metanol (5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (30 mg), og blandingen ble omrørt under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,11 g).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1,15 (6H, s), 1,9 (2H, brs), 6,83 (1H, brs), 7,26 (1H, brs)

### Referanseeksempel 2

#### 4-[(4-Bromfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Til en suspensjon av natriumhydrid (60%, 3,85 g) i tetrahydrofuran (250 ml) ble tilsatt etyl-4-metyl-3-oksopentanoat (15,2 g), og blandingen ble omrørt ved 0°C i 10 minutter. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt en løsning av 4-brombenzylbromid (20 g) i tetrahydrofuran (100 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av residuet i toluen (10 ml) ble tilsatt hydrazin-monohydrat (8,01 g), og blandingen ble omrørt ved 100°C over natten. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur ble løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Til residuet ble tilsatt etylacetat (20 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. De filtrerte krystaller ble vasket med vann og *n*-heksan etter hverandre og tørket ved 40°C under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (11,5 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,07 (6H, d, J=7,1Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,55 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

### Referanseeksempel 3

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en suspensjon av 4-[(4-bromfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on (5,0 g) i diklormetan (50 ml) ble tilsatt acetobrom-α-D-glukose (7,0 g), benzy-  
ltri(*n*-butylammoniumklorid (5,3 g) og 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning  
10 (8,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Det organiske lag ble separert, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/1) for å oppnå tittelforbindelsen (4,12 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1,1-1,25 (6H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J=16,2Hz), 3,64 (1H, d, J=16,2Hz), 3,8-3,95 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J=12,4Hz, 2,2Hz), 4,32 (1H, dd, J=12,4Hz, 3,9Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,53 (1H, d, J=7,5Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m)

### Referanseeksempel 4

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (3,0 g) og 3-butensyre (1,0 g) i acetonitril (15 ml) ble tilsatt trietylamin (2,4 g), palladiumacetat (II) (0,11 g) og tris(2-metylfenyl)fosfin (0,29 g), og blandingen ble kokt under tilbakeløp over natten under av-  
25 skjerming av lys. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: etylacetat – diklormetan/metanol = 10/1) for å oppnå tittelforbindelsen (1,74 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,1-1,2 (6H, m), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,59 (1H, d, J=16,0Hz), 3,66 (1H, d, J=16,0Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J=12,3Hz, 1,8Hz), 4,33 (1H, dd, J=12,3Hz, 3,8Hz), 5,15-

5,35 (3H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m)

### Referanseeksempel 5

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvi-nyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 4 under anvendelse av akrylsyre istedenfor 3-butensyre.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 1,19 (6H, d, J=7,3Hz), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,66 (1H, d, J=16,2Hz), 3,73 (1H, d, J=16,2Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,2 (1H, dd, J=12,6Hz, 2,2Hz), 4,34 (1H, dd, J=12,6Hz, 4,1Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,5 (1H, d, J=7,7Hz), 6,4 (1H, d, J=15,7Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=15,7Hz)

### Eksempel 1

15 4-({4-[3-(Karbamoylmetylkarbamoyl)propyl]fenyl}metyl)-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,34 g) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ble tilsatt glycinamid-hydroklorid (0,12 g), 1-hydroksybenzotriazol(0,09 g), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimid-hydroklorid (0,15 g) og trietylamin (0,27 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering. Til filtratet ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50 mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/acetoneitril = 90/10 - 10/90) for å oppnå 4-({4-[(1E)-3-(karbamoylmetylkarbamoyl)prop-1-enyl]fenyl}metyl)-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,03 g). Dette material ble oppløst i metanol (1 ml). Til løsningen ble tilsatt 30 10% palladium-karbonpulver (0,01 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå

tittelforbindelsen (0,02 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,25 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,6 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15  
 5 (4H, m)

### Eksempel 2

#### 4-([4-(3-Karbamoylpropyl)fenyl]metyl)-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
 10 anvendelse av ammoniumklorid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,58 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1  
 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### 15 Eksempel 3

#### 4-([4-[3-(2-Karbamoyletylkarbamoyl)propyl]fenyl]metyl)-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
 anvendelse av 3-aminopropionamid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15 (2H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 2,4 (2H, t,  $J=6,7\text{Hz}$ ),  
 2,56 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m),  
 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 4

#### 25 4-([4-[3-(2-Aminoetylkarbamoyl)propyl]fenyl]metyl)-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
 anvendelse av *N*-benzyloksykarbonyl-1,2-diaminoetan-hydroklorid istedenfor glyci-  
 namid-hydroklorid.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,58 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
2,8 (2H, t,  $J=6,1\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1  
(1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

5 **Eksempel 5**

4-({4-[3-(3-Aminopropylkarbamoyl)propyl]fenyl}metyl)-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyl-  
loksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
anvendelse av *N*-benzyloksykarbonyl-1,3-diaminopropan-hydroklorid istedenfor  
10 glycinamid-hydroklorid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 2,57  
(2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,68 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,22 (2H, t,  $J=6,7\text{Hz}$ ),  
3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

15 **Eksempel 6**

4-({4-[3-(4-Aminobutylkarbamoyl)propyl]fenyl}metyl)-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyl-  
loksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
anvendelse av *N*-benzyloksykarbonyl-1,4-diaminobutan-hydroklorid istedenfor gly-  
20 cinamid-hydroklorid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,57  
(2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 2,83 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,85-3,0 (1H, m), 3,17 (2H, t,  $J=6,6\text{Hz}$ ),  
3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

25 **Eksempel 7**

4-[(4-{3-[(*S*)-1-Karbamoyl-2-(4-hydroksyfenyl)etyl]karbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-  
3-( $\beta$ -D-glukopyranosylloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
anvendelse av L-tyrosinamid-hydroklorid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,5Hz), 2,76 (1H, dd, J=13,9Hz, 9,3Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J=13,9Hz, 5,5Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J=9,3Hz, 5,5Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95-7,15 (6H, m)

### Eksempel 8

4-{[4-(3-Benzylkarbamoylpropyl)fenyl]metyl}-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av benzylamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J=7,5Hz), 2,57 (2H, t, J=7,5Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,33 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,15-7,45 (5H, m)

### Eksempel 9

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-fenetylkarbamoylpropyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av fenetylamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,12 (2H, t, J=7,5Hz), 2,51 (2H, t, J=7,7Hz), 2,77 (2H, t, J=7,5Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,05-7,3 (7H, m)

### Eksempel 10

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-({4-[3-(3-pyridylmetylkarbamoyl)propyl]fenyl}metyl)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-pikolyamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J=7,6Hz), 2,56 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,37 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,45 (1H, m), 8,45-8,5 (1H, m)

5 **Eksempel 11**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{3-[2-(2-pyridyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 2-(2-aminoetyl)pyridin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,11 (2H, t, J=7,5Hz), 2,51 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-3,0 (3H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,52 (2H, t, J=6,9Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m)

15 **Eksempel 12**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{3-[2-(dimetylamino)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av *N,N*-dimetyletylendiamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,6Hz), 2,25 (6H, s), 2,42 (2H, t, J=6,9Hz), 2,57 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 13**

25 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{3-[2-(morfolin-4-yl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 4-(2-aminoetyl)morfolin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,6Hz), 2,4-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

#### Eksempel 14

5 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{2-[bis(2-hydroksyetyl)-amino]etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av *N,N*-bis(2-hydroksyetyl)etylendiamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,5-2,7 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25 (2H, t, J=6,4Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

#### Eksempel 15

15 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{3-[bis(2-hydroksyetyl)amino]propylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av *N,N*-bis(2-hydroksyetyl)-1,3-diaminopropan istedenfor glycinamid-hydroklorid.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,5Hz), 2,5-2,75 (8H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,21 (2H, t, J=6,7Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m)

#### Eksempel 16

25 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{3-[3-(dimetyl-amino)propylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av *N,N*-dimetyl-1,3-diaminopropan istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J=7,5Hz), 2,22 (6H, s), 2,3-2,35 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,17 (2H, t, J=6,9Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 17

5 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-(imidazol-1-yl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 1-(2-aminoetyl)imidazol istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,1-1,15 (6H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 2,17 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,7Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,14 (2H, t, J=6,8Hz), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,03 (2H, t, J=7,0Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,15 (5H, m), 7,6-7,7 (1H, m)

### Eksempel 18

15 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-({4-[3-(2-hydroksyetyl)karbamoylpropyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 2-aminoetanol istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,57 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,27 (2H, t, J=5,8Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 3,57 (2H, t, J=5,9Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 19

25 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etyl]karbamoylpropyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 2-amino-1,3-propandiol istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,21 (2H, t, J=7,6Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz),

2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,55-3,95 (9H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 20

5 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-hydroksy-1-hydroksymetyl-1-(metyl)etyl]karbamoylpropyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,7Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 21

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksymetyl)etyl]karbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av tris(hydroksymetyl)aminometan istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 1,1-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,23 (2H, t, J=7,5Hz), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 22

4-[(4-{3-[(S)-1-(Karbamoyl)etyl]karbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av L-alaninamid-hydroklorid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,32 (3H, d, J=7,2Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,32 (1H, q, J=7,2Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 23**4-[(4-{3-[(S)-1-Karbamoyl-2-hydroksyetylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
5 anvendelse av L-serinamid-hydroklorid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,2-2,3 (2H, m), 2,59 (2H, t, J=7,4Hz),  
2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,4 (1H, t, J=5,2Hz), 5,0-  
5,1 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m)

10 **Eksempel 24**4-[(4-{3-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-gluko-  
pyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
anvendelse av 2-amino-2-metylpropionamid istedenfor glycinamid-hydroklorid.

15 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H,  
t, J=7,4Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H,  
m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 25**20 4-[(4-{3-[2-(Acetylamino)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyrano-  
syloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under  
anvendelse av N-acetyletylendiamin istedenfor glycinamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (5H, m), 2,16 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz),  
2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (8H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15  
(4H, m)

**Eksempel 26**4-({4-[(1E)-3-Karbamoylprop-1-enyl]fenyl}metyl)-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-  
 5 karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (32 mg) i *N,N*-dimetyl-  
 formamid (1 ml) ble tilsatt ammoniumklorid (8 mg), 1-hydroksybenzotriazol (9  
 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (15 mg) og trietyl-  
 amin (21 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Det u-  
 løselige material ble fjernet ved filtrering, 5 mol/l vandig natriumhydroksidløsning  
 10 (0,5 ml) ble tilsatt til filtratet, og den resulterende blanding ble omrørt ved roms-  
 temperatur i 1 time. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble  
 rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK  
 UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt  
 lineær gradient, vann/ acetonitril = 90/10 - 10/90) for å oppnå tittelforbindelsen (7  
 15 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-  
 3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,15-6,35 (1H, m), 6,48 (1H, d, J=15,6Hz), 7,1-7,2  
 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m)

**Eksempel 27**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hydroksy-1-hydroksymetyl]-1-(me-  
 ty)etylkarbamoyl]vinyl]fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 un-  
 der anvendelse av 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-  
 25 D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksivinyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-  
 pyrazol istedenfor ammoniumklorid og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyrano-  
 syloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol,  
 respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

30 1,05-1,2 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (8H,  
 m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,64 (1H, d, J=15,9Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m)



**Eksempel 28**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksy-metyl)etylkarbamoyl]vinyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av tris(hydroksymetyl)aminometan og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor ammoniumklorid og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J=12,1Hz, 5,3Hz), 3,7-3,9 (9H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,69 (1H, d, J=15,7Hz), 7,24 (2H, d, J=8,3Hz), 7,45 (2H, d, J=8,3Hz), 7,48 (1H, d, J=15,7Hz)

**Eksempel 29**4-[(4-[(1E)-2-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]vinyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av 2-amino-2-metylpropionamid og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor ammoniumklorid og 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J=11,9Hz, 5,1Hz), 3,7-3,9 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,6 (1H, d, J=15,8Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4Hz), 7,4-7,5 (3H, m)

**Eksempel 30**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 2-benzyloksykarbonylamino-2-metylpropionsyre (0,5 g) i diklor-

5 metan (5 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,61 g), 1-hydroksybenzotriazol (0,43 g) og 2-aminoetanol (1,16 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Det organiske lag ble vasket med en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og

10 saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i metanol (5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (0,10 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 4 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 2-(2-amino-2-metylpropionylamino)etanol (0,11 g). Til en

15 løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (70 mg) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (32 mg), 1-hydroksybenzotriazol (23 mg) og 2-(2-amino-2-metylpropionylamino)etanol (0,11 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,25 ml) ble tilsatt til filtratet, og den resulterende blanding ble omrørt ved

20 romstemperatur i 1 time. Til blandingen ble tilsatt eddiksyre (0,09 ml), og blandingen ble fortynnet med vann (1 ml). Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensert ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μl, 120 Å, 20 x 50mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/metanol = 90/10 - 10/90) for å oppnå 3-(β-D-glukopyranosyloksy)-4-(4-[(1E)-3-[1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)-1-metyletylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (14 mg). Dette material ble

30 oppløst i metanol (0,5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (7 mg), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 2 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (11 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,6Hz), 2,58 (2H,

t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,56 (2H, t,  $J=5,8\text{Hz}$ ), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 31

5 4-[(4-{3-[1-Karbamoylmetylkarbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 30 under anvendelse av glycinamid-hydroklorid og trietylamin istedenfor 2-aminoetanol.  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

10 1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,58 (2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Referanseeksempel 6

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 3 under anvendelse av acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose istedenfor acetobrom- $\alpha$ -D-glukose.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1,17 (6H, d,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 3,66 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 4,05-4,25 (3H, m), 5,1 (1H, dd,  $J=10,4\text{Hz}$ ,  $3,5\text{Hz}$ ), 5,35-5,45 (2H, m), 5,57 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m)

### Referanseeksempel 7

25 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 4 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,26 (2H, d, J=6,9Hz), 3,6 (1H, d, J=16,2Hz), 3,69 (1H, d, J=16,2Hz), 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd, J=10,1Hz, 3,5Hz), 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=15,9Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 10,0-12,0 (1H, br)

### Eksempel 32

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-hydroksy-1-hydroksymetyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamidhydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,4Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,8Hz, 3,6Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,05-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 33

4-[(4-{3-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamidhydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,4Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 34**4-({4-[3-(2-Aminoethylsulfamoyl)propyl]fenyl}metyl)-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

En suspensjon av natrium-allylsulfonate (2,0 g) i tionylklorid (10,4 ml) ble oppvarmet ved 70°C og omrørt i 1,5 dager. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk. Det oppnådde residuum ble oppløst i tørt tetrahydrofuran (10 ml), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Det oppnådde residuum ble igjen oppløst i tørt tetrahydrofuran (10 ml), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå allylsulfonylklorid (1,26 g). Til en suspensjon av *N*-benzyloksykarbonyl-1,2-diaminoetan-hydroklorid (0,82 g) og trietylamin (0,63 g) i diklormetan (5 ml) ble tilsatt allylsulfonylklorid (0,25 g) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt over natten. Reaksjonen ble undertrykket ved tilsetning av vann, og det organiske lag av den resulterende blanding ble separert. Det organiske lag ble vasket med 1 mol/l

saltsyre, en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå *N*-(2-benzyloksykarbonylaminoetyl)allylsulfonamid (82 mg). Dette material ble oppløst i acetonitril (0,25 ml). Til løsningen ble tilsatt 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (70 mg), trietylamin (57 mg), palladiumacetat (II) (3 mg) og tris(2-metylfenyl)fosfin (7 mg), og blandingen ble kokt under tilbakeløp over natten under avskjerming av lys. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i metanol (0,5 ml). Til denne løsning ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,25 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensed ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μl, 120 Å, 20 x 50mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/metanol = 90/10 - 10/90) for å oppnå 4-({4-[(1*E*)-3-(2-benzyloksykarbonylaminoethylsulfamoyl)prop-1-enyl]fenyl}metyl)-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol (14 mg). Dette material ble oppløst i metanol (0,5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (5 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (10 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 2,95-

3,05 (4H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m)

### Eksempel 35

4-[(4-{3-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylsulfamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en suspensjon av benzyl-2-amino-2-metylpropionat-*p*-toluensulfonsyresalt (Tetrahedron, 1991, Vol,47, No,2, pp,259-270; 3,9 g) og trietylamin (2,7 g) i diklormetan (15 ml) ble tilsatt allylsulfonylchlorid (0,75 g) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt over natten. Reaksjonen ble undertrykket ved tilsetning av vann, og det organiske lag av den resulterende blanding ble separert. Det organiske lag ble vasket med 1 mol/l saltsyre, en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå *N*-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etyl] allylsulfonamid (0,48 g). Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,40 g), *N*-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etyl] allylsulfonamid (0,48 g) i acetonitril (1 ml) ble tilsatt trietylamin (0,32 g), palladiumacetat (II) (14 mg) og tris(2-metylfenyl)fosfin (39 mg), og blandingen kokt under tilbakesløp over natten under avskjerming av lys. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/1 - etylacetat) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{(1*E*)-3-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylsulfamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,11 g). Dette material ble oppløst i metanol (1 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (50 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 2 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylsulfamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (95 mg). Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylsulfamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (50 mg) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (19 mg) og 1-hydroksybenzotriazol (13 mg). Ammoniakkgass ble boblet inn i blandingen i omtrent 2 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering. Til filtratet ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,25

ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt eddiksyre (0,09 ml), og blandingen ble fortynnet med vann (1 ml). Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ l, 120 Å, 20 x 50mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/ metanol= 90/10 - 10/90) for å oppnå tittelforbindelsen (14 mg).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 2,0-2,15 (2H, m), 2,7 (2H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 2,8-2,95 (1H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m)

### Referanseeksempel 8

#### Benzylhydroksypivalat

Til en suspensjon av hydroksypivalinsyre (3 g) og kaliumkarbonat (3,9 g) i *N,N*-dimetylformamid (25 ml) ble tilsatt benzylbromid (2,9 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann to ganger og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (4,7 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,22 (6H, s), 2,33 (1H, t,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 3,58 (2H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 5,15 (2H, s), 7,3-7,4 (5H, m)

### Referanseeksempel 9

#### 4-(2-Benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)benzaldehyd

Til en løsning av 4-hydroksybenzaldehyd (2,7 g), benzyl-hydroksypivalat (4,7 g) og trifenyfosfin (6,4 g) i tetrahydrofuran (22 ml) ble tilsatt dietyl-azodikarboksylat (40% toluenløsning, 11 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 6/1 - 4/1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,97 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,36 (6H, s), 4,07 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 9,89 (1H, s)

### Referanseeksempel 10

#### [4-(2-Benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metanol

5 Til en løsning av 4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)benzaldehyd (0,97 g) i tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt natrium-borohydrid (59 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 0,5 mol/l salt-  
syre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt  
10 magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 6/1 -  
3/2) for å oppnå tittelforbindelsen (0,95 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1,34 (6H, s), 1,51 (1H, t, J=5,9Hz), 3,99 (2H, s), 4,62 (2H, d, J=5,9Hz), 5,15 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,25-7,35 (7H, m)

### Referanseeksempel 11

#### 4-{[4-(2-Benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Til en løsning av [4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metanol (0,95 g)  
20 i tetrahydrofuran (8 ml) ble tilsatt trietylamin (0,48 ml) og metansulfonylklorid (0,26 ml) under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering. Det oppnådde løsning av [4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl-mesylat i tetrahydrofuran ble tilsatt til en suspensjon av natriumhydrid (60%, 139 mg) og etyl-4-metyl-3-oksopentanoat (0,52g) i tetra-  
25 hydrofuran (15 ml), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpi 15 timer. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 1 mol/l saltsyre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til en  
30 løsning av residuet i etanol (10 ml) ble tilsatt hydrazin-monohydrat (0,16 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 30/1 - 20/1) for å oppnå tittelforbindel-



sen (0,25 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,15 (6H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 1,32 (6H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,94 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m)

### 5 Referanseeksempel 12

#### 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 4-{[4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on (0,25 g), acetobrom- $\alpha$ -D-glukose (0,48 g) og 10 benzyltri(*n*-butyl)ammoniumklorid (0,18 g) i diklormetan (5 ml) ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,35 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved kolonnekromatografi på aminopropylert kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/1 - 1/3) for å oppnå tittelforbindelsen (0,28 g).

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,16 (6H, d,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 1,32 (6H, s), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,56 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 3,62 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 3,8-3,9 (1H, m), 3,92 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 3,94 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 4,15 (1H, dd,  $J=12,5\text{Hz}$ , 2,4Hz), 4,31 (1H, dd,  $J=12,5\text{Hz}$ , 4,2Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (3H, m), 20 5,55-5,65 (1H, m), 6,7-6,75 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m)

### Referanseeksempel 13

#### 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksy-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,28 g) ble oppløst i meta- 25 nol (6 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (54 mg), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,25g).

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,16 (6H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 1,33 (6H, s), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,54 (1H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ), 3,6 (1H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ), 3,8-3,9

(1H, m), 3,91 (1H, d, J=8,8Hz), 3,93 (1H, d, J=8,8Hz), 4,15 (1H, dd, J=12,5Hz, 2,0Hz), 4,32 (1H, dd, J=12,5H, 4,0Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m)

### Eksempel 36

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(karbamoyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboxy-2-metylpropoksy)fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,13 g) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble tilsatt L-alaninamid-hydroklorid (46 mg), trietylamin (0,08  
10 ml), 1-hydroksybenzotriazol (38 mg) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,11 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann, en mett vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning, vann og saltoppløsning etter hverandre  
15 og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 20/1 - 10/1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,14 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,38 (3H, d, J=7,5Hz), 1,89 (3H, s),  
20 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d, J=16,0Hz), 3,62 (1H, d, J=16,0Hz), 3,8-3,9 (2H, m), 3,94 (1H, d, J=9,1Hz), 4,14 (1H, dd, J=12,5Hz, 2,4Hz), 4,3 (1H, dd, J=12,5Hz, 4,1Hz), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,4 (4H, m), 5,58 (1H, d, J=8,0Hz), 6,2-6,35 (1H, br), 6,67 (1H, d, J=7,3Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m)

### 25 Eksempel 37

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 36 under anvendelse av 2-amino-2-metyl-1-propanol istedenfor L-alaninamid-hydroklorid.  
30

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H,

s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,5 (2H, s), 3,6 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J=12,3Hz, 2,2Hz), 4,3 (1H, dd, J=12,3Hz, 4,0Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J=7,9Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,0-7,1 (2H, m)

### 5 Eksempel 38

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 36 under anvendelse av 2-amino-2-metylpropionamid istedenfor L-alaninamid-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-4,0 (3H, m), 4,11 (1H, dd, J=12,3Hz, 2,4Hz), 4,3 (1H, dd, J=12,3Hz, 4,0Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J=8,4Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m)

### Eksempel 39

4-[(4-{2-[(S)-1-(Karbamoyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(karbamoyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,14 g) i metanol (4 ml) ble tilsatt natrium-metoksid (28% metanolløsning, 0,04 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensert ved fastfase-ekstraksjon på ODS (vaskeløsning: destillert vann, eluent: metanol) for å oppnå tittelforbindelsen (94 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,3 (3H, s), 1,35 (3H, d, J=7,5Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,3-4,45 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

**Eksempel 40**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 39 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-(dimetyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(*S*)-1-(karbamoyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5 (2H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 3,74 (1H, d, J=16,0Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

**Eksempel 41**4-[(4-{2-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 39 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(*S*)-1-(karbamoyl)etylkarbamoyl]-2-metylpropoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

**Eksempel 42**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{1-[2-hydroksy-1-(hydroksy-metyl)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 30 under anvendelse av 2-amino-1,3-propandiol istedenfor 2-aminoetanol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15  
10 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m)

**Eksempel 43**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{1-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksymetyl)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 30 under anvendelse av tris(hydroksymetyl)aminometan istedenfor 2-aminoetanol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H,  
20 m), 7,0-7,2 (4H, m)

**Referanseeksempel 14**

4-Brom-2-metylbenzylalkohol

Til en løsning av 4-brom-2-metylbenzoesyre (10 g) i tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt bor-dimetylsulfidkompleks (7,07 g) under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble  
25 omrørt ved romtemperatur i 5 minutter, og omrørt ved 75°C i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. En mettet vandig kaliumkarbonatløsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og det organiske lag ble separert. Det organiske lag ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (9,0  
30 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,55-1,65 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,35 (2H, m)

### Referanseeksempel 15

#### 5 4-[(4-Brom-2-metylphenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Til en løsning av 4-brom-2-metylbenzylalkohol (9,0 g) i diklormetan (50 ml) ble tilsatt tionylklorid (3,8 ml) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 4-brom-2-metylbenzylklorid (9,8 g). Til en suspensjon av natriumhydrid (60%, 2,1 g) i tetrahydrofuran (90 ml) ble tilsatt etyl-4-metyl-3-okso-pentanoat (7,5 g) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 4-Brom-2-metylbenzylklorid (9,8 g) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blanding ble omrørt ved 70°C i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettet vandig ammoniumkloridløsning, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av residuet i toluen (20 ml) ble tilsatt hydrazinmonohydrat (5,4 ml), og blandingen ble omrørt ved 90°C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble behandlet med *n*-heksan-dietyleter (10/1) for å krystallisere. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med *n*-heksan, vann og *n*-heksan etter hverandre og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (12,4 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:  
 1,05 (6H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 2,28 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,45 (2H, s), 6,82 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 7,24 (1H, dd,  $J=8,2\text{Hz}$ ,  $1,8\text{Hz}$ ), 7,33 (1H, d,  $J=1,8\text{Hz}$ ), 8,5-12,0 (2H, br)

### Referanseeksempel 16

#### 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-brom-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 3 under anvendelse av 4-[(4-brom-2-metylphenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on istedenfor 4-[(4-bromfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,49 (1H, d, J=16,7Hz), 3,59 (1H, d, J=16,7Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,3 (1H, dd, J=12,4Hz, 4,0Hz), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6  
5 (1H, m), 6,76 (1H, d, J=8,2Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m)

### Referanseeksempel 17

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 4 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-  
10 [(4-brom-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,13 (2H, d, J=7,3Hz), 3,54 (1H, d, J=16,8Hz), 3,64 (1H, d, J=16,8Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,46 (1H, d, J=16,1Hz), 6,85 (1H, d, J=7,9Hz), 7,05 (1H, d, J=7,9Hz), 7,15 (1H, s)

### Referanseeksempel 18

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 4 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-  
[(4-brom-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og akrylsyre istedenfor 3-  
25 (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 3-butensyre, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,73 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,8-2,9 (1H, m), 3,58 (1H, d, J=17,2Hz), 3,69 (1H, d, J=17,2Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J=12,4Hz, 2,2Hz), 4,35 (1H, dd, J=12,4Hz, 3,9Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,45 (1H, d, J=7,8Hz), 6,4 (1H, d, J=15,8Hz), 6,93 (1H, d, J=7,8Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,69 (1H, d, J=15,8Hz)

**Eksempel 44**4-[(4-{3-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,2 (2H, t, J=7,6Hz), 2,3 (3H, S), 2,55 (2H, t, J=7,6Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,95-5,1 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m)

**Eksempel 45**4-[(4-{(1E)-2-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]vinyl}-2-metylfenyl)metyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og ammoniumklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,85 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,58 (1H, d, J=15,8Hz), 7,0 (1H, d, J=7,9Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=15,8Hz)



**Eksempel 46**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{(1E)-2-[2-hydroksy-1-hydroksymetyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]vinyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og ammoniumklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05 -1,15 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,85 (8H, m), 5,04 (1H, d, J=6,1Hz), 6,62 (1H, d, J=15,5Hz), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,26 (1H, d, J=7,6Hz), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=15,5Hz)

**Eksempel 47**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{(1E)-2-[2-(sulfamoyl-amino)etylkarbamoyl]vinyl}-2-metylfenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-karboksyvinyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og N-sulfamoyletylendiamin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og ammoniumklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05 -1,2 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,19 (2H, t, J=6,3Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,47 (2H, t, J=6,3Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,9 (3H, m), 5,04 (1H, d, J=7,3Hz), 6,54 (1H, d, J=15,7Hz), 7,0 (1H, d, J=7,9Hz), 7,27 (1H, d, J=7,9Hz), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=15,7Hz)

**Referanseeksempel 19**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,4 g) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,18 g), 1-hydroksybenzotriazol (0,13 g), benzyl-2-amino-2-metylpropionat *p*-toluensulfonsyresalt (1,16 g) og trietylamin (0,64 g) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Det organiske lag ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/1 - etylacetat) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-3-[1-benzyløksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,18 g). Dette material ble oppløst i metanol (2 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladiumkarbonpulver (50 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 4 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,15 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,6 (2H, t, J=7,4Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H, d, J=16,1Hz), 3,68 (1H, d, J=16,1Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J=11,0Hz, 8,2Hz), 4,27 (1H, dd, J=11,0Hz, 5,6Hz), 5,08 (1H, dd, J=10,3Hz, 3,5Hz), 5,37 (1H, d, J=8,1Hz), 5,4-5,5 (2H, m), 6,19 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m)

**Referanseeksempel 20**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 19 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-

enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 2,0  
 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,15 (2H, t, J=7,6Hz), 2,6 (2H, t, J=7,5Hz),  
 5 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J=15,7Hz), 3,66 (1H, d, J=15,7Hz), 3,8-3,9 (1H,  
 m), 4,17 (1H, dd, J=11,9Hz, 2,2Hz), 4,34 (1H, dd, J=11,9Hz, 3,4Hz), 5,15-5,3  
 (3H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m)

### Referanseeksempel 21

10 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(me-  
 tyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 pel 19 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-  
 ({4-[(1*E*)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol  
 istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1*E*)-3-kar-  
 15 boksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m),  
 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6  
 (2H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J=16,8Hz), 3,61 (1H, d, J=16,8Hz), 3,8-  
 20 3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J=12,2Hz, 3,4Hz), 5,15-5,3 (3H, m),  
 5,38 (1H, d, J=8,1Hz), 6,23 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=7,8Hz), 6,85 (1H, d, J=7,8Hz),  
 6,93 (1H, s)

### Eksempel 48

25 3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-  
 yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-  
 karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (30  
 mg) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)kar-  
 bodiimid-hydroklorid (12 mg), 1-hydroksybenzotriazol (9 mg) og 1-(2-hydroksy-  
 30 etyl)piperazin (54 mg), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten.  
 Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,25  
 ml), og den resulterende blanding ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. Til re-

aksjonsblandingen ble tilsatt eddiksyre (0,1 ml), og blandingen ble fortynnet med vann (1 ml). Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µl, 120 Å, 20 x 50mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/ acetonitril = 90/10 - 10/60) for å oppnå tittelforbindelsen (4 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,7Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,4Hz), 3,55-3,8 (12H, m), 3,87 (1H, d, J=3,4Hz), 5,08 (1H, d, J=8,0Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

#### Eksempel 49

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{1-[2-hydroksy-1-(hydroksyme-tyl)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-1,3-propandiol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m)

#### Eksempel 50

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{1-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksymetyl)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og tris(hydroksymetyl)aminometan istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

pyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m)

### Eksempel 51

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-(2-hydroksyetyl)karbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 2-aminoetanol istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J=5,8Hz), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J=2,7Hz), 5,08 (1H, d, J=7,9Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 52

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[2-(dimetyl-amino)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av *N,N*-dimetyletylendiamin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,7Hz), 2,24 (6H, s), 2,42 (2H, t, J=6,8Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J=6,8Hz), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,3Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,4Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 53**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[2-(dimetyl- amino)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og *N,N*-dimetyletylendiamin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,23 (6H, s), 2,41 (2H, t, J=6,8Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 54**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[3-(dimetyl- amino)propylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og *N,N*-dimetyl-1,3-propanediamin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,6-1,7 (2H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,7Hz), 2,22 (6H, s), 2,35 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,18 (2H, t, J=6,6Hz), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 55**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl}karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J=7,5Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J=7,3Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 56**

4-[(4-{3-[1-(2-Aminoetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av etylendiamin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,7 (2H, t, J=5,9Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J=5,9Hz), 3,51 (1H, dd, J=9,8Hz, 3,2Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J=3,2Hz), 5,07 (1H, d, J=7,9Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 57**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av piperazin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,58 (2H, t,

$J=7,4\text{Hz}$ ), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 58

5 3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-  
10 [1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin, respektive.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,5-2,85 (6H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m),  
15 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 59

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,35-2,6 (8H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45-3,75 (9H, m), 3,8 (1H, d,  $J=11,1\text{Hz}$ ), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m)



**Eksempel 60**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-{[4-(3-{1-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksy-metyl)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av tris(hydroksymetyl)aminometan istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,4Hz), 3,55-3,9 (13H, m), 5,07 (1H, d, J=7,5Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 61**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 1-metyl piperazin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,3-2,45 (4H, m), 2,58 (2H, t, J=7,4Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,6Hz, 3,2Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,4Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 62**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-isopropyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 48 under anvendelse av 1-isopropyl piperazin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,35-2,7 (7H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,8Hz, 3,4Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,8Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 63**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-({4-[(1E)-2-{1-[2-(dimetyl- amino)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}vinyl]fenyl}metyl)-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-2-  
 5 karboksyvinyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (1,2 g) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) og diklormetan (10 ml) ble tilsatt trietylamin (15 ml). Til blandingen ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,56 g), 1-hydrok-  
 sybenzotriazol (0,4 g), og en løsning av 2-amino-2-metylpropionsyre (2,0 g) i vann (15 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjons-  
 10 blandingen ble nøytralisert ved tilsetning av 2 mol/l vandig eddiksyreløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løs-  
 ningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonne-  
 kromatografi på kiselgel (eluent: etylacetat - diklormetan/metanol = 7/1 - 3/1) for  
 15 å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-2-[1-kar-  
 boksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]vinyl]fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,44 g). Dette material ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (0,3 ml). Til løsningen ble tilsatt  
 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,18 g), 1-hydroksyben-  
 zotriazol (0,13 g) og *N,N*-dimetyletylendiamin (0,55 g), og blandingen ble omrørt  
 20 ved romstemperatur over natten. Til reaksjonsblanding ble tilsatt 5 mol/l vandig  
 natrium-hydroksidløsning (1,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i  
 1 time. Til reaksjonsblanding ble tilsatt eddiksyre (1 ml), og blandingen ble for-  
 tynnet med vann (3 ml). Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet  
 ble rensert ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK  
 25 UG120 ODS, 5 μl, 120 Å, 20 x 50 mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt  
 lineær gradient, vann/acetonitril = 90/10 - 10/60) for å oppnå tittelforbindelsen (71  
 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,49 (6H, s), 2,27 (6H, s), 2,46 (2H, t, J=6,7Hz), 2,8-2,95 (1H,  
 30 m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,61 (1H, d,  
 J=15,7Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,5 (3H, m)

**Eksempel 64**

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-({4-[(1E)-2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}vinyl]fenyl}metyl)-1H-pyrazol

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 63 under anvendelse av piperazin istedenfor *N,N*-dimetyletyldiamin.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,55 (3H, m)

10 **Eksempel 65**

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-2-{1-[[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl]vinyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 63 under anvendelse av 1-(2-hydroksyetyl)piperazin istedenfor *N,N*-dimetyletyldiamin.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,35-2,65 (6H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m)

**Eksempel 66**

20 3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-[[3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl]fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av (*S*)-2-amino-1-propanol istedenfor glycinamid-hydroklorid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

25 1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 2,57 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,5 (6H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,83 (1H, d,  $J=11,9\text{Hz}$ ), 3,85-4,0 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 67**3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-2-amino-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-4,0 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 68**

15 3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[2-hydroksy-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metyl-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J=7,6Hz), 2,56 (2H, t, J=7,5Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 69**4-[(4-{3-[(S)-5-Amino-5-(karbamoyl)pentylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-2-benzyloksykarbonylamino-6-aminoheksanamid-hydroklorid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,6 (5H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J=7,7Hz), 2,56 (2H, t, J=7,3Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,15 (2H, t, J=7,0Hz), 3,28 (1H, t, J=6,4Hz), 3,52 (1H, dd, J=9,8Hz, 3,1Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,9Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 70**4-[(4-{3-[(S)-2-Amino-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (1,6 g) i metanol (20 ml) ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{{4-[(3-karboksypropyl)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol (1,5 g). Dette material ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (15 ml). Til løsningen ble tilsatt (S)-2-amino-1-propanol (0,89 g), 1-hydroksybenzotriazol (0,48 g) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,68 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblanding ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan to ganger. Ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (1,64 g). Det oppnådde 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-2-

hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,19 g) ble oppløst i diklormetan (2 ml). Til løsningen ble tilsatt trietylamin (0,058 ml) og metansulfonylchlorid (0,032 ml) under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan to ganger. Ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (1 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-azid (0,18 g), og blandingen ble omrørt ved 100°C over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romstemperatur. Fem mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (1,5 ml) ble tilsatt til blandingen, og blandingen ble omrørt i 1 time. Eddiksyre (1 ml) og vann (2 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µm, 120 Å, 20 x 50 mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/acetoneitril = 90/10 - 10/90) for å oppnå 4-[(4-{3-[(1*S*)-2-azido-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-*D*-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (18 mg). Dette material ble oppløst i metanol (1 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (0,01 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 4 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (12 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,25 (2H, m), 2,5-2,65 (4H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (5H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

## 25 Eksempel 71

4-[(4-{3-[2-Amino-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-*D*-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1*E*)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 2-amino-1-benzyloksykarbonylamino-2-(metyl)propan istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1*E*)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,16 (2H, t, J=7,7Hz), 2,57 (2H,

t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (3H, m), 3,51 (1H, dd, J=9,8Hz, 3,7Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,7Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 72

5 4-[(4-{3-[(R)-5-Amino-1-(hydroksymetyl)pentylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 1 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og (R)-2-amino-6-benzyloksykarbonylamino-1-heksanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og glycinamid-hydroklorid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:  
1,05-1,2 (6H, m), 1,2-1,7 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J=7,5Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,65 (2H, t, J=7,3z), 2,8-3,0 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,65-15 3,95 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 73

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-[(1E)-3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 26 under anvendelse av (S)-2-amino-1-propanol istedenfor ammoniumklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:  
1,05-1,2 (9H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,09 (2H, d, J=7,4Hz), 3,25-3,55 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,47 (1H, d, J=15,9Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m)

### 25 Eksempel 74

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-(3-[(S)-1-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etylkarbamoyl]etylkarbamoyl}propyl)fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol (7,13 g) i N,N-dimetyl-

formamid (30 ml) ble tilsatt 1-hydroksybenzotriazol (2,31 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (3,25 g) og benzyl-(S)-2-aminopropionat (8,34 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblanding ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat to ganger. Ekstraktene ble vasket med vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/2) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{(1*E*)-3-[(*S*)-1-(benzyloksykarbonyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)-metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (3,25 g). Dette material ble oppløst i metanol (40 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (1,0 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(*S*)-1-(karboksy)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (2,25 g). Til en løsning av det oppnådde 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(*S*)-1-(karboksy)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,09 g) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml) ble tilsatt 1-hydroksybenzotriazol (0,026 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,037 g) og 2-amino-1,3-propandiol (0,12 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til reaksjonsblanding ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Eddiksyre (0,3 ml) og vann (1 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble rensset ved preparativ reversfasekolonnekromatografi (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ l, 120 Å, 20 x 50 mm, gjennomstrømningsmengde 30 ml/minutt lineær gradient, vann/ acetonitril = 90/10 - 10/90) for å oppnå tittelforbindelsen (0,017 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,32 (3H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)



**Eksempel 75**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 74 under anvendelse av 2-aminoetanol istedenfor 2-amino-1,3-propandiol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,31 (3H, d, J=7,0Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,58 (2H, t, J=5,7Hz), 3,6-3,8 (3H, m), 3,83 (1H, d, J=11,9Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 76**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{(S)-1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 74 under anvendelse av 1-metyl piperazin istedenfor 2-amino-1,3-propandiol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,26 (3H, d, J=7,0Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J=7,4Hz), 2,25-2,55 (7H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,75 (6H, m), 3,77 (1H, d, J=16,0Hz), 3,83 (1H, d, J=11,7Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 77**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 74 under anvendelse av 1-(2-hydroksyetyl)piperazin istedenfor 2-amino-1,3-propandiol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,26 (3H, d, J=6,9Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J=7,4Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,45-3,75 (8H, m), 3,77 (1H, d, J=16,4Hz), 3,83 (1H, d, J=11,9Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)

**Referanseeksempel 22**(4-Benzyloksy-2-metylfenyl)metanol

Til en løsning av 4-brom-3-metylfenol (10 g) i *N,N*-dimetylformamid (50 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (8,87 g) og benzylbromid (6,36 ml), og blandingen ble om-  
5 rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 4-benzyloksy-1-brom-2-metylbenzen (14,6 g). Dette material ble oppløst i tetrahydrofuran (200 ml). Til løsningen ble tilsatt *n*-bu-  
10 tyl-litium (2,66 mol/l *n*-heksanløsning, 21,7 ml) ved -78°C under argonatmosfære, og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt *N,N*-dimetylformamid (10,1 ml), og blandingen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over  
15 vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 4-benzyloksy-2-metylbenzaldehyd. Dette material ble oppløst i etanol (100 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-borhydrid (1,99 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt metanol, og den resulterende blanding ble konsentrert under redusert trykk. Til residuet ble til-  
20 satt en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning, vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-hek-  
25 san/etylacetat = 6/1 - 3/1 - 1/1) for å oppnå tittelforbindelsen (10,5 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,37 (1H, t, J=5,8Hz), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d, J=5,8Hz), 5,06 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,84 (1H, d, J=2,4Hz), 7,23 (1H, d, J=8,4Hz), 7,25-7,45 (5H, m)

**Referanseeksempel 23**4-[(4-Benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Til en løsning av (4-benzyloksy-2-metylfenyl)metanol (10,5 g) i tetrahydrofuran (80 ml) ble tilsatt trietylamin (7,36 ml) og metansulfonylchlorid (3,91 ml) under iskjø-

ling. Etter at blandingen var omrørt i 1 time, ble det uløselige material fjernet ved filtrering. Den oppnådde løsning av (4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl-mesylat i tetrahydrofuran ble tilsatt til en suspensjon av natriumhydrid (60%, 2,11 g) og etyl-4-metyl-3-oksopentanoat (7,99 g) i tetrahydrofuran (160 ml), og blandingen  
 5 kocht under tilbakeløp i 15 timer. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 1 mol/l saltsyre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i toluen (30 ml). Hydrazin-mono-  
 10 hydrat (6,68 ml) ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble omrørt ved 100°C over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble behandlet med *n*-heksan. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (12,3 g).

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

1,04 (6H, d, J=6,8Hz), 2,24 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,44 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,4Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m)

#### Referanseeksempel 24

20 4-[(4-Benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-α-D-glukopyranosylbromid (Kunz,H.; Harreus,A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde,S.; Urbina,J.;  
 25 Pena,M.R. J.Org.Chem. 1996, 61, 9541-9545) istedenfor 4-{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-glukose, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,27 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,6 (2H, m),  
 30 3,8-3,9 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J=12,6Hz, 4,8Hz), 4,17 (1H, dd, J=12,6Hz, 1,8Hz), 5,0 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,37 (1H, t, J=9,5Hz), 5,65 (1H, d, J=7,8Hz), 6,64 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,8Hz), 6,77 (1H, d, J=2,8Hz), 6,83 (1H, d, J=8,4Hz), 7,25-7,45 (5H, m)

**Referanseeksempel 25**4-[(4-Hydroksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

5 4-[(4-Benzyloksi-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol (5 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (18 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (500 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (4,45 g).

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 2,24 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J=12,4Hz, 4,7Hz), 4,15 (1H, dd, J=12,4Hz, 1,9Hz), 4,6 (1H, s), 5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,2Hz), 5,65 (1H, d, J=8,0Hz), 6,5 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,9Hz), 6,61 (1H, d, J=2,9Hz), 6,78 (1H, d, J=8,3Hz)

**Referanseeksempel 26**Benzyl-4-brombutyrat

20 Til en blanding av 4-bromsmørsyre (1 g), benzylalkohol (0,65 g) og trifenylfosfin (1,57 g) i tetrahydrofuran (12 ml) ble tilsatt dietyl-azodikarboksyilat (40% toluenløsning, 2,88 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 20/1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,69 g).

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,15-2,25 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,1Hz), 3,46 (2H, t, J=6,5Hz), 5,13 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 27**4-({4-[3-(Benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Til en løsning av 4-[(4-hydroksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-  
 5 O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol (0,2 g) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble tilsatt benzyl-4-brombutyrat (0,1 g), cesiumkarbonat (0,18 g) og en katalytisk mengde av natrium-jodid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket  
 10 over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 3/1 - 2/1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,16 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,56 (2H, t,  
 15 J=7,3Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=6,2Hz), 4,1 (1H, dd, J=12,5Hz, 4,1Hz), 4,16 (1H, dd, J=12,5Hz, 2,0Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,6Hz), 5,65 (1H, d, J=8,1Hz), 6,54 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,7Hz), 6,64 (1H, d, J=2,7Hz), 6,81 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 28**1,2-Dihydro-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 23 under anvendelse av 4-jodbenzylalkohol istedenfor (4-benzyloksy-2-metylfenyl)metanol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,12 (6H, d, J=7,3Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,63 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m)

**Referanseeksempel 29**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 1,2-dihydro-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose istedenfor 4-{[4-(2-benzylloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom- $\alpha$ -D-glukose, respektive.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,15-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 3,65 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 4,0-4,1 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,09 (1H, dd,  $J=10,7\text{Hz}$ ,  $3,5\text{Hz}$ ), 5,35-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, d,  $J=8,3\text{Hz}$ ), 6,85-6,95 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m)

**Referanseeksempel 30**{4-[2-(Benzylloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metanol

Til en blanding av 3-[4-(hydroksymetyl)fenoksy]propionsyre (0,98 g) og kaliumkarbonat (0,9 g) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt benzylbromid (0,65 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 2/1 - 1/1) for å oppnå tittelforbindelsen (1,1 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,5-1,55 (1H, m), 2,85 (2H, t,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 4,28 (2H, t,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 4,62 (2H, d,  $J=5,9\text{Hz}$ ), 5,18 (2H, s), 6,85-6,9 (2H, m), 7,25-7,4 (7H, m)

**Referanseeksempel 31**4-Hydroksy-2-metylbenzaldehyd

Til en løsning av 4-brom-3-metylphenol (14 g) og *N,N*-diisopropylamin (39,1 ml) i diklormetan (150 ml) ble tilsatt klormetylmetyler (11,4 ml) under iskjøling, og

blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 5 dager. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettend vandig sitronsyreløsning, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann, 1 mol/l vandig natrium-hydroksid-løsning, vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt natrium-sulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 4-brom-3-
   
 5 metyl-1-(metoksymetoksy)benzen (16,7 g). Dette material ble oppløst i tetrahydrofuran (250 ml). Til løsningen ble tilsatt *n*-butyl-litium (2,64 mol/l *n*-heksan-løsning, 32,7 ml) ved -78°C under argonatmosfære, og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 15 minutter. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt *N,N*-di-
   
 10 metylformamid (16,6 ml), og blandingen ble omrørt under iskjøling i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettend vandig ammoniumkloridløsning, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med en mettend vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 2-
   
 15 metyl-4-(metoksymetoksy)benzaldehyd (12,9 g). Dette material ble oppløst i tetrahydrofuran (70 ml)- metanol (10 ml). Til løsningen ble tilsatt konsentrert saltsyre (6 ml), og blandingen ble omrørt ved 50°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettend vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og
   
 20 tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat (30 ml) med oppvarming ved 60°C. *n*-Heksan (100 ml) ble tilsatt til løsningen forsiktig, og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til romstemperatur. *n*-Heksan (170 ml) ble tilsatt til blandingen, og den resulterende blanding ble omrørt
   
 25 over natten. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med *n*-heksan og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (5,6 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
 2,63 (3H, s), 5,47 (1H, s), 6,7 (1H, d, J=2,3Hz), 6,79 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 7,73 (1H, d, J=8,4Hz), 10,11 (1H, s)

### 30 Referanseeksempel 32

#### 4-(2-Karboksyetoksy)-2-metylbenzaldehyd

Til en blanding av 4-hydroksy-2-metylbenzaldehyd (5 g) og kalium*tert*-butoksid (4,12 g) i tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt β-propiolakton (4,6 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 1 mol/l
   
 35 saltsyre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble

vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i etylacetat (20 ml) - *n*-heksan (100 ml). Det uløselige material ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med *n*-heksan og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (7,2 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,65 (3H, s), 2,89 (2H, t, J=6,4Hz), 4,32 (2H, t, J=6,4Hz), 6,76 (1H, d, J=2,5Hz), 6,85 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,5Hz), 7,76 (1H, d, J=8,7Hz), 10,12 (1H, s)

### Referanseeksempel 33

#### 10 4-[2-(Benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylbenzaldehyd

Til en suspensjon av 4-(2-karboksyetoksy)-2-metylbenzaldehyd (7,2 g) og kaliumkarbonat (14,3 g) i *N,N*-dimetylformamid (70 ml) ble tilsatt benzylbromid (8,2 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 4/1 - 3/1) for å oppnå tittelforbindelsen (6,47 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,64 (3H, s), 2,88 (2H, t, J=6,3Hz), 4,34 (2H, t, J=6,3Hz), 5,19 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=2,4Hz), 6,83 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,4Hz), 7,3-7,4 (5H, m), 7,75 (1H, d, J=8,5Hz), 10,12 (1H, s)

### Referanseeksempel 34

#### {4-[2-(Benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylfenyl}metanol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 10 under anvendelse av 4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylbenzaldehyd istedenfor 4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)benzaldehyd.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,38 (1H, t, J=5,7Hz), 2,35 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=6,4Hz), 4,26 (2H, t, J=6,4Hz), 4,63 (2H, d, J=5,7Hz), 5,18 (2H, s), 6,7-6,75 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=8,2Hz), 7,3-7,4 (5H, m)



**Referanseeksempel 35**4-({4-[2-(Benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 11 under anvendelse av {4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metanol istedenfor [4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metanol.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,05-1,1 (6H, m), 2,75-2,85 (3H, m), 3,5 (2H, s), 4,16 (2H, t, J=5,9Hz), 5,14 (2H, s), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m)

10 **Referanseeksempel 36**4-({4-[2-(Benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 11 under anvendelse av {4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylfenyl}metanol istedenfor [4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metanol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,12 (6H, d, J=6,8Hz), 2,3 (3H, s), 2,75-2,9 (3H, m), 3,6 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=6,2Hz), 5,17 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,7Hz), 6,7 (1H, d, J=2,7Hz), 6,94 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

20 **Referanseeksempel 37**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on istedenfor 4-{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,87 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,82 (2H, t, J=6,4Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d, J=15,9Hz), 3,63 (1H, d, J=15,9Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m), 4,22 (2H, t, J=6,4Hz), 4,31 (1H, dd, J=12,4Hz,

4,0Hz), 5,16 (2H, s), 5,2-5,3 (3H, m), 5,58 (1H, d, J=7,6Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m)

### Referanseeksempel 38

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[2-(benzyloksykarbo-  
nyl)etoksy]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
pel 12 under anvendelse av 4-({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-  
1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-galaktose istedenfor 4-  
{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-  
10 3H-pyrazol-3-on og acetobrom -α-D-glukose, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,9  
(3H, m), 3,58 (1H, d, J=16,1Hz), 3,65 (1H, d, J=16,1Hz), 4,0-4,25 (5H, m), 5,09  
(1H, dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,17 (2H, s), 5,4-5,45 (2H, m), 5,55 (1H, d, J=8,2Hz),  
15 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m)

### Referanseeksempel 39

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[2-(benzyloksykarbo-  
nyl)etoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
pel 12 under anvendelse av 4-({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylfe-  
nyl}metyl)- 5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on istedenfor 4-{{4-[2-(benzyloksykarbonyl-  
2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,8 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,25 (3H,  
25 s), 2,7-2,85 (3H, m), 3,49 (1H, d, J=16,2Hz), 3,59 (1H, d, J=16,2Hz), 3,8-3,9 (1H,  
m), 4,12 (1H, dd, J=12,4Hz, 2,3Hz), 4,21 (2H, t, J=6,6Hz), 4,3 (1H, dd, J=12,4Hz,  
4,0Hz), 5,15-5,3 (5H, m), 5,56 (1H, d, J=8,0Hz), 6,57 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,4Hz),  
6,67 (1H, d, J=2,4Hz), 6,8 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 40**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksy-etoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 5 pel 13 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-  
 ({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor  
 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-  
 metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

10 1,1-1,15 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,71 (2H, t,  
 J=6,2Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-3,95 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m),  
 4,18 (2H, t, J=6,2Hz), 4,3 (1H, dd, J=12,4Hz, 4,0Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-  
 5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J=8,0Hz), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m)

**Referanseeksempel 41**

15 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksy-  
 etoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 pel 13 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-  
 4-({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]fenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol iste-  
 20 denfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-benzyloksykar-  
 bonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

25 1,1-1,2 (6H, m), 1,9 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,71 (2H, t,  
 J=6,1Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,61 (2H, s), 4,05-4,2 (5H, m), 5,19 (1H, dd,  
 J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 5,46 (1H, d, J=8,1Hz),  
 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m)

**Referanseeksempel 42**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 5 pel 13 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-  
 ({4-[2-(benzyloksykarbonyl)etoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol  
 istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-benzylok-  
 sykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,1-1,15 (6H, m), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H,  
 s), 2,7 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,53 (1H, d, J=16,4Hz), 3,58 (1H, d,  
 J=16,4Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J=12,4Hz, 2,4Hz), 4,17 (2H, t,  
 J=6,2Hz), 4,28 (1H, dd, J=12,4Hz, 4,1Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,27 (1H, t,  
 J=9,6Hz), 5,43 (1H, d, J=7,9Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H, d,  
 15 J=2,5Hz), 6,77 (1H, d, J=8,5Hz)

**Referanseeksempel 43**4-{[4-(3-Karboksypropoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 20 pel 25 under anvendelse av 4-({4-[3-(benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-metyl-  
 fenyl}metyl)-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-  
 pyrazol istedenfor 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-  
 tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m),  
 2,7-2,8 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,95-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (1H,  
 m), 4,17 (1H, dd, J=12,4Hz, 1,9Hz), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,4Hz), 5,53  
 (1H, d, J=8,3Hz), 6,57 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,67 (1H, d, J=2,7Hz), 6,81 (1H,  
 d, J=8,4Hz)

**Referanseeksempel 44**Benzyl-2-amino-2-metylpropionate-hydroklorid

Til en løsning av 2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionsyre (4,06 g) i *N,N*-dimetylformamid (40 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (4,15 g) og benzylbromid (2,85 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet (fast) ble behandlet med *n*-heksan og oppsamlet ved filtrering. Krystallene ble tørket under redusert trykk for å oppnå benzyl-2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionat (4,44 g). Saltsyre (4 mol/l 1,4-dioksanløsning, 15 ml) ble tilsatt til det oppnådde benzyl-2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionat (4,44 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyl-eter, og den resulterende blanding ble omrørt i 1 time. Det uløselige material ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (3,4 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

1,49 (6H, s), 5,25 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 8,54 (3H, brs)

**Referanseeksempel 45**

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,14 g) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble tilsatt benzyl-2-amino-2-metylpropionat-hydroklorid (57 mg), 1-hydroksybenzotriazol (31 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (60 mg) og trietylamin (0,087 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 40/1 - 20/1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,15 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H,

s), 2,25 (3H, s), 2,6 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J=16,7Hz), 3,59 (1H, d, J=16,7Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 4,29 (1H, dd, J=12,5Hz, 4,0Hz), 5,1-5,3 (5H, m), 5,56 (1H, d, J=8,1Hz), 6,53 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,5Hz), 6,67 (1H, d, J=2,5Hz), 6,8 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

#### Referanseeksempel 46

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(benzyloksykarbonyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 45 under anvendelse av benzyl-(S)-2-aminopropionat *p*-toluensulfonsyresalt istedenfor benzyl-2-amino-2-metylpropionat-hydroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,38 (3H, d, J=7,3Hz), 1,82 (3H, s), 1,95 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J=16,5Hz), 3,58 (1H, d, J=16,5Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J=12,2Hz, 2,5Hz), 4,1-4,2 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J=12,2Hz, 4,2Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0-5,2 (4H, m), 5,28 (1H, t, J=9,5Hz), 5,43 (1H, d, J=7,9Hz), 6,58 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,2Hz), 6,69 (1H, d, J=2,2Hz), 6,76 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

#### Referanseeksempel 47

4-[(4-{3-[1-Benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 45 under anvendelse av 4-[[4-(3-karboksypropoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,52 (6H, s), 1,95-2,1 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 (2H, t, J=7,3Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,95 (3H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,1-5,25 (4H, m), 5,36 (1H, t, J=9,1Hz), 5,65 (1H, d, J=8,3Hz), 6,05 (1H, brs),

6,53 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,5Hz), 6,65 (1H, d, J=2,5Hz), 6,81 (1H, d, J=8,2Hz),  
7,25-7,4 (5H, m)

#### Referanseeksempel 48

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(me-  
5 tyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-benzyloksykarbo-

nyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol  
(0,15 g) ble oppløst i metanol (5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-kar-

bonpulver (50 mg), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under hydro-

10 genatmosfære over natten. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løs-

ningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindel-

sen (0,13 g).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H,  
15 s), 2,26 (3H, s), 2,6 (2H, t, J=6,3Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J=16,4Hz),  
3,58 (1H, d, J=16,4Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J=12,4Hz, 2,2Hz), 4,16  
(2H, t, J=6,3Hz), 4,27 (1H, dd, J=12,4Hz, 4,0Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H, t,  
J=9,5Hz), 5,43 (1H, d, J=8,2Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,71 (1H, d,  
J=2,6Hz), 6,77 (1H, d, J=8,5Hz)

#### 20 Referanseeksempel 49

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(kar-  
boksy)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-

pel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-

25 [(4-{2-[(S)-1-(benzyloksykarbonyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-

isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-

4-[(4-{2-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)-

metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,39 (3H, d, J=7,3Hz), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s),  
30 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d,  
J=16,6Hz), 3,58 (1H, d, J=16,6Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J=12,4Hz,

2,5Hz), 4,1-4,25 (2H, m), 4,27 (1H, dd,  $J=12,4\text{Hz}$ ,  $4,0\text{Hz}$ ), 4,4 (1H, q,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H, t,  $J=9,4\text{Hz}$ ), 5,43 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 6,62 (1H, dd,  $J=8,3\text{Hz}$ ,  $2,7\text{Hz}$ ), 6,72 (1H, d,  $J=2,7\text{Hz}$ ), 6,77 (1H, d,  $J=8,3\text{Hz}$ )

### Referanseeksempel 50

5 4-[(4-{3-[1-Karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 48 under anvendelse av 4-[(4-{3-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:  
 1,05-1,2 (42H, m), 1,44 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,35 (2H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,9-4,0 (3H, m), 4,09 (1H, dd,  $J=12,4\text{Hz}$ ,  $1,8\text{Hz}$ ), 4,17 (1H, dd,  $J=12,4\text{Hz}$ ,  $4,2\text{Hz}$ ), 5,05-5,2 (2H, m), 5,39 (1H, t,  $J=9,5\text{Hz}$ ), 5,58 (1H, d,  $J=7,9\text{Hz}$ ), 6,58 (1H, dd,  $J=8,4\text{Hz}$ ,  $2,6\text{Hz}$ ), 6,7 (1H, d,  $J=2,6\text{Hz}$ ), 6,8 (1H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ )

### Referanseeksempel 51

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{4-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]butyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

En blanding av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,43 g), 4-pentynsyre (94 mg), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (37 mg), kobber(I)jodid (12 mg) og tietylamin (0,45 ml) i tetrahydrofuran (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i 0,5 mol/l saltsyre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/2 - etylacetat) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-(4-karboksybut-1-ynyl)fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,37 g). Dette material ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (6 ml). Til løs-



ningen ble tilsatt benzyl-2-amino-2-metylpropionat-hydroklorid (0,15 g), 1-hydrok-  
 sybenzotriazol (86 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid  
 (0,22 g) og trietylamin (0,32 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur  
 over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i 0,5 mol/l saltsyre, og den resulterende  
 5 blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, en mettet  
 vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og saltoppløsning etter hverandre og tør-  
 ket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk,  
 og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/-  
 metanol = 20/1) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-  
 10 4-[(4-{4-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]but-1-ynyl}fenyl)metyl]-  
 5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,36 g). Dette material ble oppløst i metanol (5 ml). Til  
 løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (50 mg), og blandingen ble om-  
 rørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 2 timer. Det uløselige mate-  
 rial ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redu-  
 15 ssert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,31 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,88 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99  
 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,55-3,7 (2H, m),  
 4,05-4,2 (3H, m), 5,19 (1H, dd,  $J=10,4\text{Hz}$ ,  $3,5\text{Hz}$ ), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45  
 20 (1H, m), 5,46 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ ), 7,0-7,1 (4H, m)

### Eksempel 78

#### 4-[(4-{2-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-3-( $\beta$ - D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-kar-  
 25 boksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,2 g) i *N,N*-dimetyl-  
 formamid (3 ml) ble tilsatt 2-amino-2-metylpropionamid (47 mg), 1-hydroksyben-  
 zotriazol (50 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (118  
 mg) og trietylamin (0,13 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over  
 natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble  
 30 ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket  
 over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og  
 residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklorme-  
 tan/metanol = 20/1 - 10/1) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyra-  
 nosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfen-  
 35 nyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol (0,12 g). Dette material ble oppløst i metanol (3

ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-metoksid (28% metanolløsning, 0,06 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt eddiksyre (0,1 ml), og den resulterende blanding ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved fastfase-ekstraksjon på ODS (vaskeløsning: 5 destillert vann, eluent: metanol) for å oppnå tittelforbindelsen (80 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,81 (1H, d, J=11,9Hz), 4,18 (2H, t, J=6,1Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,72 (1H, d, 10 J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

### Eksempel 79

4-[(4-{2-[1-Karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}fenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,5-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=6,2Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 4,19 (2H, t, J=6,2Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m)

### Eksempel 80

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metyl-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,59 (2H, t, J=6,2Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,6-3,85 (4H, m), 4,16 (2H, t, J=6,2Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

### Referanseeksempel 52

#### 5 1-(2-Amino-2-metylpropionyl)-4-metylpirazin

Til en løsning av 2-benzylloksykarbonylamino-2-metylpropionsyre (2,37 g) i tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt 1,1'-karbonylbis-1*H*-imidazol (1,78 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 1-metylpirazin (2,0 ml), og blandingen ble omrørt ved 40°C i 3,5 dager. Til reaksjons-

10 blandingen ble tilsatt metanol, og den resulterende blanding ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 20/1) for å oppnå 1-(2-benzylloksykarbonylamino-2-metylpropionyl)-4-metylpirazin (1,99 g). Dette material ble oppløst i metanol (10 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (0,4 g), og blandingen ble

15 omrørt ved romtemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (1,14 g).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,39 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,44 (4H, t, J=5,1Hz), 3,77 (4H, brs)

#### 20 **Referanseeksempel 53**

#### 2-(2-Amino-2-metylpropionylamino)etanol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 52 under anvendelse av 2-aminoetanol istedenfor 1-metylpirazin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,31 (6H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 3,6 (2H, t, J=5,8Hz)

**Eksempel 81**3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-amino-2-metylpropionyl)-4-metylpiperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylphenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,2 (3H, s), 2,3-2,5 (4H, m), 2,6 (2H, t, J=5,7Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 4,18 (2H, t, J=5,7Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m)

**Eksempel 82**3-( $\beta$ -D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-amino-2-metylpropionyl)-4-metylpiperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylphenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,35 (4H, brs), 2,6 (2H, t, J=5,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,2Hz), 3,55-3,9 (11H, m), 4,18 (2H, t, J=5,6Hz), 5,08 (1H, d, J=7,6Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m)

**Eksempel 83**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-(2-amino-2-metylpropionylamino)etanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylphenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=6,2Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J=5,9Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J=5,9Hz), 3,6-3,85 (4H, m), 4,19 (2H, t, J=6,2Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m)

**Eksempel 84**

15 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-2-amino-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylphenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,1-1,15 (9H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,44 (1H, dd, J=10,9Hz, 5,7Hz), 3,49 (1H, dd, J=10,9Hz, 5,6Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

**Eksempel 85**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-metyl piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (4H, brs), 2,6 (2H, t, J=5,7Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,82 (1H, d, J=11,8Hz), 4,17 (2H, t, J=5,7Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H, d, J=2,5Hz), 6,87 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 86**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-bis(hydroksy-metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av tris(hydroksymetyl)aminometan istedenfor 2-amino-2-metylpropionamid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,68 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (9H, m), 3,81 (1H, d, J=12,0Hz), 4,18 (2H, t, J=6,1Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,74 (1H, d, J=2,3Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 87**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 2-amino-2-metyl-1-propanol istedenfor 2-amino-2-metylpropio-

namid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,58 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,6-3,75 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=11,9Hz), 4,16  
5 (2H, t, J=6,2Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,0Hz), 6,72 (1H, d, J=2,0Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

### Eksempel 88

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1-hydroksymetyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol istedenfor 2-amino-2-metylpropionamid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,25 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,63 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (7H, m), 3,81 (1H, d, J=11,8Hz), 4,17 (2H, t, J=6,2Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,73 (1H, d, J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

### Eksempel 89

20 3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etyl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksyetoksy]-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,35-2,55 (6H, m), 2,6 (2H, t, J=5,7Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, t, J=5,8Hz), 3,6-3,8 (7H, m), 3,82 (1H, d, J=11,9Hz), 4,17 (2H, t, J=5,7Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,71 (1H, d, J=2,4Hz), 6,87 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 90**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-aminoetanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,63 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,24 (2H, t, J=5,9Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J=5,9Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=12,0Hz), 4,18 (2H, t, J=6,2Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,74 (1H, d, J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 91**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-(3-hydroksypropylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 3-amino-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2 (2H, t, J=6,6Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J=6,2Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=12,0Hz), 4,18 (2H, t, J=6,1Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,73 (1H, d, J=2,3Hz), 6,87 (1H, d, J=8,4Hz)



**Eksempel 92**4-[(4-{2-[(S)-1-(Karbamoyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av L-alaninamid-hydroklorid istedenfor 2-amino-2-metylpropionamid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,36 (3H, d, J=7,2Hz), 2,29 (3H, s), 2,6-2,85 (3H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d, J=12,1Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,36 (1H, q, J=7,2Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 93**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[4-{2-[(S)-1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(karboksy)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-aminoetanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, J=7,2Hz), 2,29 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,55 (2H, t, J=5,8Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=12,0Hz), 4,19 (2H, t, J=6,1Hz), 4,35 (1H, q, J=7,2Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,73 (1H, d, J=2,3Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 94**4-[(4-{2-[(S)-1-Karbamoyl-2-hydroksyetylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av L-serinamid-hydroklorid istedenfor 2-amino-2-

metylpropionamid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,9 (3H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,9 (6H, m), 4,21 (2H, t, J=6,0Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,2Hz), 6,73 (1H, d, J=2,2Hz), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz)

### Eksempel 95

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1-(hydroksyme-tyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 2-amino-1,3-propandiol istedenfor 2-amino-2-metylpropionamid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,55-3,7 (7H, m), 3,86 (1H, d, J=11,6Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,19 (2H, t, J=6,2Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,72 (1H, d, J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

### Eksempel 96

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(3-hydroksypropylkarbamoyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[(S)-1-(karboksy)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 3-amino-1-propanol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, J=7,2Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=6,2Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,54 (2H, t, J=6,2Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=11,6Hz), 4,19 (2H, t, J=6,2Hz), 4,32 (1H, q, J=7,2Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 97**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{4-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]butyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{4-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]butyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J=6,8Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-3,8 (13H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,8Hz), 7,04 (2H, d, J=8,0Hz), 7,1 (2H, d, J=8,0Hz)

**Eksempel 98**

3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-(4-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}butyl)fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{4-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]butyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-metyl piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J=6,9Hz), 2,24 (3H, s), 2,35 (4H, brs), 2,57 (2H, t, J=6,6Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,7Hz), 7,04 (2H, d, J=7,9Hz), 7,1 (2H, d, J=7,9Hz)

**Eksempel 99**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol

Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-  
 5 karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-  
 pyrazol (40 mg) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ble tilsatt 1-benzylpiperazin (12  
 mg), 1-hydroksybenzotriazol (8 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-  
 hydroklorid (16 mg) og trietylamin (0,023 ml), og blandingen ble omrørt ved roms-  
 temperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende  
 10 blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløs-  
 ning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under re-  
 dusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent:  
 diklormetan/metanol = 30/1 - 15/1) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glu-  
 kopyranosyloksy)-4-{[4-(2-{1-[(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(me-  
 15 tyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-5-isopropyl-1H-pyrazol (31 mg).  
 Dette material ble oppløst i metanol (3 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-metok-  
 sid (28% metanolløsning, 0,02 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i  
 1 time. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt eddiksyre (0,04 ml). Den resulterende  
 blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved fastfase-  
 20 ekstraksjon på ODS (vaskeløsning: destillert vann, eluent: metanol) for å oppnå 4-  
 {[4-(2-{1-[(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-  
 metylfenyl]metyl}-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol (24 mg).  
 Dette material ble oppløst i metanol (3 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-  
 karbonpulver (10 mg), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydro-  
 25 genatmosfære over natten. Det uløselige material ble fjernet under redusert trykk,  
 og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelfor-  
 bindelsen (20 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,5-2,9 (7H, m), 3,25-3,4 (4H, m),  
 30 3,45-3,75 (7H, m), 3,81 (1H, d, J=11,5Hz), 4,17 (2H, t, J=5,7Hz), 4,95-5,05 (1H,  
 m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 100**3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(4-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}butyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{4-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]butyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,5-1,65 (4H, m), 2,17 (2H, t, J=7,1Hz), 2,58 (2H, t, J=6,8Hz), 2,72 (4H, brs), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=7,7Hz), 7,04 (2H, d, J=8,0Hz), 7,1 (2H, d, J=8,0Hz)

**Eksempel 101**4-[(4-{2-[(S)-5-Amino-1-(karbamoyl)pentylkarbamoyl]etoksy}-2-metylphenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-2-amino-6-(benzyloksykarbonylamino)heksanamid-hydroklorid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,3-1,95 (6H, m), 2,3 (3H, s), 2,6-2,9 (5H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J=11,8Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J=9,3Hz, 4,8Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 102**4-[(4-{2-[(S)-5-Amino-5-(karbamoyl)pentylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-6-amino-2-(benzyloksykarbonylamino)heksanamid-hydroklorid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,8 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=6,1Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,21 (2H, t, J=6,9Hz), 3,3-3,4 (5H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d, J=11,5Hz), 4,18 (2H, t, J=6,1Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,71 (1H, d, J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz)

**Eksempel 103**3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J=7,2Hz), 2,3 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,9 (5H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m)

**Eksempel 104**

4-{{4-(3-{{1-{{(S)-5-Amino-5-(karbamoyl)pentylkarbamoyl}}-1-(metyl)etylkarbamoyl}}propyl)fenyl)metyl}}-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-{{4-{{3-{{1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl}}propyl}}fenyl)metyl}}-5-isopropyl-1H-pyrazol og (S)-6-amino-2-(benzyloksykarbonylamino)heksanamid-hydroklorid istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-{{4-{{2-{{1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl}}etoksy}}-2-metylfenyl)metyl}}-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 1,1-1,2 (6H, m), 1,2-1,6 (11H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J=7,8Hz), 2,58 (2H, t, J=7,7Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=9,7Hz, 3,4Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J=3,1Hz), 5,08 (1H, d, J=8,0Hz), 7,0-7,15 (4H, m)

**Eksempel 105**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{{4-(3-{{1-{{(piperazin-1-yl)karbonyl}}-1-(metyl)etylkarbamoyl}}propoksy}}-2-metylfenyl)metyl}}-1H-pyrazol

- 20 Til en løsning av 4-{{4-{{3-{{1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl}}propoksy}}-2-metylfenyl)metyl}}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol (0,12 g) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble tilsatt 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin (43 mg), 1-hydroksybenzotriazol (19 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimid-hydroklorid (50 mg) og trietylamin (0,027 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med vann og tørket under redusert trykk for å oppnå 4-{{4-{{3-{{1-{{4-(benzyloksykarbonyl)piperazin-1-yl}}karbonyl}}-1-(metyl)etylkarbamoyl}}propoksy}}-2-metylfenyl)metyl}}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol (0,14 g). Dette material ble oppløst i etanol (4 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (30 mg), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 1,5 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved

kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 10/1 - 5/1) for å oppnå 5-isopropyl-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1*H*-pyrazol (89 mg). Dette material ble oppløst i metanol (6 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-metoksid (28% metanolløsning, 0,087 ml), og blandingen ble omrørt ved 50°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved fastfase-ekstraksjon på ODS (vaskeløsning: destillert vann, eluent: metanol) for å oppnå tittelforbindelsen (54 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,3Hz), 2,55-2,9 (5H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,5-3,7 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J=6,0Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,71 (1H, d, J=2,3Hz), 6,84 (1H, d, J=8,4Hz)

### Eksempel 106

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol

Til en løsning av 4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1*H*-pyrazol (40 mg) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble tilsatt 1-(2-hydroksyetyl)piperazin (7 mg), 1-hydroksybenzotriazol (7 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (13 mg) og trietylamin (0,018 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 15/1) for å oppnå 4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1*H*-pyrazol (27 mg). Dette material ble oppløst i metanol (2 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-metoksid (28% metanolløsning, 0,015 ml), og blandingen ble omrørt ved 50°C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved fastfase-ekstraksjon på ODS (vaskeløsning: destillert vann, eluent: metanol) for å oppnå tittelforbindelsen (12 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:



1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,35-2,5 (8H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (9H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=6,1Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,7 (1H, d, J=2,4Hz), 6,85 (1H, d, J=8,4Hz)

5 **Eksempel 107**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 106 under anvendelse av 1-metylpiperazin istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25-2,45 (9H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J=6,0Hz), 5,03 (1H, d, J=7,5Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,6Hz), 6,7 (1H, d, J=2,6Hz), 6,85 (1H, d, J=8,3Hz)

15 **Eksempel 108**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-(2-hydroksyetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 106 under anvendelse av 2-aminoetanol istedenfor 1-(2-hydroksyetyl)piperazin.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,4Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,56 (2H, t, J=5,9Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=6,1Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,71 (1H, d, J=2,3Hz), 6,85 (1H, d, J=8,4Hz)

25 **Referanseeksempel 54**

1-(3-Benzoyloksypropyl)-1,2-dihydro-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Til en løsning av 1,2-dihydro-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on (5 g) og imidazol (1,19 g) i *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ble tilsatt triisopropylsi-

lylklorid (3,1 g) ved romstemperatur, og blandingen ble omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-triisopropylsilyloksy-1*H*-pyrazol (7,27 g). Til en løsning av oppnådd 4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-triisopropylsilyloksy-1*H*-pyrazol (3 g) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt natriumhydrid (55%, 0,33 g) under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 20 minutter. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt en løsning av 1-benzoyloksy-3-klorpropan (3,0 g) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) og kaliumjodid (0,25 g) ved den samme temperatur, og den resulterende blanding ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 20/1 - 10/1) for å oppnå 1-(3-benzoyloksypropyl)-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-triisopropylsilyloksy-1*H*-pyrazol (2,55 g). Dette material ble oppløst i tetrahydrofuran (3 ml). Til løsningen ble tilsatt 4 mol/l salt-syre (1,4-dioksanløsning, 10 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, og den resulterende blanding ble helt i vann. Det organiske lag ble separert, og det organiske lag ble vasket med saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til residuet ble tilsatt et blandingsløsningsmiddel av *n*-heksan og etylacetat (20/1) (10 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med et blandingsløsningsmiddel av *n*-heksan og etylacetat (20/1) og tørket under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,85 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

1,06 (6H, d, J=7,3Hz), 2,1-2,2 (2H, m), 2,95-3,1 (1H, m), 3,6 (2H, s), 4,02 (2H, t, J=6,9Hz), 4,27 (2H, t, J=6,1Hz), 6,94 (2H, d, J=8,3Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 9,51 (1H, s)

### Referanseeksempel 55

#### Benzyl-2-amino-2-metylpropionat

Benzyl-2-amino-2-metylpropionat-hydroklorid (1,48 g) ble oppløst i etylacetat (60 ml) og en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning (20 ml), og det organiske lag ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltløsning og tørket over

vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (1,2 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,37 (6H, s), 5,14 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m)

## 5 Referanseeksempel 56

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-1-(3-benzoyloksypropyl)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Til en blanding av 1-(3-benzoyloksypropyl)-1,2-dihydro-4-[(4-jodfenyl)metyl]-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on (0,85 g), acetobrom- $\alpha$ -D-galaktose (0,91 g) og benzyltri(*n*-butyl)ammoniumklorid (0,53 g) i diklormetan (2,55 ml) ble tilsatt 5 mol/l vandig natrium-hydroksidløsning (0,85 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingens ble fortynnet med diklormetan, og blandingen ble helt i vann. Det organiske lag ble separert, og vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av residuet i acetonitril (2,5 ml) ble tilsatt 3-butensyre (0,36 g), trietylamin (1,71 g), palladiumacetat (II) (38 mg) og tris(2-metylfenyl)fosfin (0,1 g), og blandingen kokt under tilbakeløp i 3 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble vasket med vann. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske lag ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). Til løsningen ble tilsatt benzyl-2-amino-2-metylpropionat (1,63 g), 1-hydroksybenzotriazol (0,46 g) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,65 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingens ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/1) for å oppnå 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-1-(3-benzoyloksypropyl)-4-[(4-{(1*E*)-3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (0,55 g). Dette material ble oppløst i metanol (5 ml). Til løsningen ble tilsatt 10% palladium-karbonpulver (0,15 g), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur under hydrogenatmosfære i 3 timer. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet i filtratet ble

fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (0,48 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,85-2,2 (16H, m), 2,25-2,35 (2H, m),  
2,61 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,95-3,05 (1H, m), 3,67 (1H, d,  $J=16,7\text{Hz}$ ), 3,71 (1H, d,  
5  $J=16,7\text{Hz}$ ), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,2 (4H, m), 4,36 (2H, t,  $J=5,7\text{Hz}$ ), 5,0-5,1  
(1H, m), 5,3-5,45 (2H, m), 5,51 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 6,19 (1H, s), 6,95-7,05 (4H,  
m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 8,0-8,1 (2H, m)

### Eksempel 109

10 3-( $\beta$ -D-Galaktopyranosyloksy)-1-(3-hydroksypropyl)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-1-(3-benzoyloksypropyl)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:  
1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-2,0 (4H, m), 2,17 (2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 2,58 (2H, t,  
20  $J=7,4\text{Hz}$ ), 2,65-2,8 (4H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,45-3,9 (14H, m), 4,08 (2H, t,  
 $J=7,0\text{Hz}$ ), 5,11 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,0-7,15 (4H, m)

### Eksempel 110

25 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(benzyloksykarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (37 g) ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (180 ml). Til løsningen ble tilsatt 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin (28,4 g), 1-hydroksybenzotriazol (10,5 g) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (14,8 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat to ganger. Ekstraktene ble vasket

med vann og saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 1/2 - etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen (40,5 g).

5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,85-1,95 (5H, m), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,12 (2H, t, J=7,5Hz), 2,16 (3H, s), 2,58 (2H, t, J=7,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,4-3,55 (4H, m), 3,55-3,75 (6H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,09 (1H, dd, J=10,6Hz, 3,3Hz), 5,14 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, d, J=7,8Hz), 6,39 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m), 7,3-7,4 (5H, m)

### Eksempel 111

4-[(4-{3-[1-{[4-(Benzyloksykarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Til en løsning av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(benzyloksykarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol (39,5 g) i metanol (160 ml) ble tilsatt natrium-metoksid (28% metanolløsning, 8,24 ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble  
20 tilsatt eddiksyre (2,7 ml), og den resulterende blanding ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 10/1) for å oppnå tittelforbindelsen (21,3 g).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,16 (2H, t, J=7,8Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,35-3,8 (15H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,07 (1H, d, J=7,9Hz), 5,12 (2H, s), 7,04 (2H, d, J=8,2Hz), 7,11 (2H, d, J=8,2Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

### Referanseeksempel 57

[4-Benzyloksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metanol

30 Til en løsning av tetrahydro-4H-pyran-4-ol (3,62 g) og trietylamin (5,6 ml) i tetrahydrofuran (35 ml) ble tilsatt metansulfonylchlorid (2,93 ml) under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. Det uløselige material ble fjer-

net ved filtrering. Til filtratet ble tilsatt *N,N*-dimetylformamid (70 ml), 4-benzyloksy-2-hydroksybenzaldehyd (5,39 g) og cesiumkarbonat (23 g), og blandingen ble omrørt ved 80°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 4/1 - 2/1) for å oppnå 4-benzyloksy-2-(tetrahydro-4*H*-pyran-4-yloksy)benzaldehyd (4,58 g). Dette material ble oppløst i etanol (70 ml). Til løsningen ble tilsatt natrium-borhydrid (0,28 g) under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 3 timer. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt metanol, og den resulterende blanding ble konsentrert under redusert trykk. En mettend vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning ble tilsatt til the residue, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med en mettend vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning, vann og saltoppløsning etter hverandre og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: *n*-heksan/etylacetat = 3/1 - 1/1) for å oppnå tittelforbindelsen (4,45 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,11 (1H, t, J=6,3Hz), 3,5-3,65 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 4,63 (2H, d, J=6,3Hz), 5,05 (2H, s), 6,5-6,6 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=7,7Hz), 7,3-7,45 (5H, m)

### Referanseeksempel 58

#### 4-{[4-Benzyloksy-2-(tetrahydro-4*H*-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3*H*-pyrazol-3-on

Til en løsning av [4-benzyloksy-2-(tetrahydro-4*H*-pyran-4-yloksy)fenyl]metanol (4,45 g) i tetrahydrofuran (28 ml) ble tilsatt trietylamin (2,27 ml) og metansulfonfylklorid (1,21 ml) under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Det uløselige material ble fjernet ved filtrering. Den oppnådde løsning av [4-benzyloksy-2-(tetrahydro-4*H*-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl-mesylat i tetrahydrofuran ble tilsatt til en suspensjon av natriumhydrid (55%, 710 mg) og metyl-4-metyl-3-oksopentanoat (2,25 g) i tetrahydrofuran (56 ml), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp for 8 timer. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 1 mol/l saltsyre, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av residuet i toluen (8 ml) ble tilsatt hydrazin-monohydrat

(3,43 ml), og blandingen ble omrørt ved 100°C for 8 timer. Reaksjonsblandingen ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent: diklormetan/metanol = 20/1 - 10/1) for å oppnå tittelforbindelsen (1,69 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 1,16 (6H, d, J=7,1Hz), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,9-3,05 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,9-4,05 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0 (2H, s), 6,45-6,55 (2H, m), 7,0 (1H, d, J=8,4Hz), 7,25-7,45 (5H, m)

### Referanseeksempel 59

10 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-benzyloksy-2-metylfe-nyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-galaktose istedenfor 4-{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-glukose, respektive.

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
1,05-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J=16,4Hz), 3,62 (1H, d, J=16,4Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,07 (1H, dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,51 (1H, d, J=7,9Hz), 6,66 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,8Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,2-7,45 (5H, m)

### Referanseeksempel 60

25 4-{[4-Benzyloksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-{[4-benzyloksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-α-D-glukopyranosylbromid istedenfor 4-{[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-glukose, respektive.

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
1,0-1,2 (42H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-

3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,12 (1H, dd, J=12,4Hz, 5,1Hz), 4,19 (1H, dd, J=12,4Hz, 1,8Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,99 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,4Hz), 5,66 (1H, d, J=8,0Hz), 6,42 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,47 (1H, d, J=2,3Hz), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,45 (5H, m)

5 **Referanseeksempel 61**

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-hydroksy-2-metylfe-nyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 pel 25 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-  
 10 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-ben-  
 zyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopy-  
 ranosyloksy)-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,25 (3H,  
 15 s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,5 (1H, d, J=16,6Hz), 3,6 (1H, d, J=16,6Hz), 4,0-4,05 (1H,  
 m), 4,1-4,2 (2H, m), 4,78 (1H, brs), 5,06 (1H, dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,35-5,45  
 (2H, m), 5,5 (1H, d, J=8,2Hz), 6,52 (1H, dd, J=8,1Hz, 2,6Hz), 6,62 (1H, d,  
 J=2,6Hz), 6,76 (1H, d, J=8,1Hz)

**Referanseeksempel 62**

20 4-{[4-Hydroksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-  
 (2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 pel 25 under anvendelse av 4-{[4-benzyloksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-  
 yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyl-  
 25 oksy)-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-  
 (2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H,  
 d, J=16,5Hz), 3,55-3,65 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (2H, m), 4,05-4,2 (2H,  
 30 m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,14 (1H, brs), 5,15-5,3 (2H, m), 5,3-5,4 (1H, m), 5,65 (1H,  
 d, J=8,1Hz), 6,22 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,3Hz), 6,37 (1H, d, J=2,3Hz), 6,78 (1H, d,  
 J=8,2Hz)



**Referanseeksempel 63**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[3-(benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 27 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-hydroksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-hydroksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 10 1,05-1,15 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m),  
2,16 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,56 (2H, t, J=7,1Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d,  
J=16,5Hz), 3,6 (1H, d, J=16,5Hz), 3,9-4,0 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H,  
m), 5,07 (1H, dd, J=10,6Hz, 3,6Hz), 5,13 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d,  
J=8,2Hz), 6,55 (1H, dd, J=8,6Hz, 2,5Hz), 6,66 (1H, d, J=2,5Hz), 6,79 (1H, d,  
15 J=8,6Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 64**4-({4-[3-(Benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl}metyl)-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 27 under anvendelse av 4-[[4-hydroksy-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-hydroksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,56 (2H, t, J=7,3Hz),  
2,8-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-4,25  
(2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,5Hz),  
5,66 (1H, d, J=8,1Hz), 6,3 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,38 (1H, d, J=2,5Hz), 6,84  
30 (1H, d, J=8,4Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 65**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-([4-(3-karboksypropoksy)-2-metylfenyl]metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 25 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[3-(benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-metylfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1,05-1,15 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,49 (1H, d,  $J=16,8\text{Hz}$ ), 3,6 (1H, d,  $J=16,8\text{Hz}$ ), 3,98 (2H, t,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,25 (2H, m), 5,06 (1H, dd,  $J=10,3\text{Hz}$ ,  $3,4\text{Hz}$ ), 5,3-5,45 (3H, m), 6,58 (1H, dd,  $J=8,6\text{Hz}$ ,  $2,4\text{Hz}$ ), 6,68 (1H, d,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 6,78 (1H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ )

**Referanseeksempel 66**4-([4-(3-Karboksypropoksy)-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl)-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 25 under anvendelse av 4-({4-[3-(benzyloksykarbonyl)propoksy]-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl}metyl)-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-benzyloksy-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,1-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,2-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t,  $J=9,2\text{Hz}$ ), 5,52 (1H, d,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 6,33 (1H, dd,  $J=8,1\text{Hz}$ ,  $2,1\text{Hz}$ ), 6,41 (1H, d,  $J=2,1\text{Hz}$ ), 6,84 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ )

**Referanseeksempel 67**

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 45 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[[4-(3-karboksypropoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,53 (6H, s), 1,83 (3H, s), 1,95-2,1 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (2H, t, J=7,2Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J=16,6Hz), 3,6 (1H, d, J=16,6Hz), 3,85-3,95 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,15 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, J=8,1Hz), 6,06 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,66 (1H, d, J=2,6Hz), 6,79 (1H, d, J=8,5Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 68**

20 4-[[4-{3-[1-Benzyloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 45 under anvendelse av 4-[[4-(3-karboksypropoksy)-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[[4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl]metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,75-1,85 (2H, m), 2,0-2,1 (4H, m), 2,34 (2H, t, J=7,2Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-4,05 (5H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,1-5,3 (4H, m), 5,36 (1H, t, J=9,5Hz), 5,65 (1H, d, J=7,5Hz), 6,09 (1H, brs), 6,29 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,2Hz), 6,4 (1H, d, J=2,2Hz), 6,83 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,4 (5H, m)

**Referanseeksempel 69**3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 48 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,0-2,2 (8H, m), 2,26 (3H, s), 2,4 (2H, t, J=6,9Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,49 (1H, d, J=16,6Hz), 3,59 (1H, d, J=16,6Hz), 3,98 (2H, t, J=6,1Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 4,22 (1H, dd, J=10,9Hz, 5,7Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 5,3-5,45 (3H, m), 6,24 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,7Hz), 6,69 (1H, d, J=2,7Hz), 6,75 (1H, d, J=8,2Hz)

**Referanseeksempel 70**4-{[4-{3-[1-Karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 48 under anvendelse av 4-{[4-{3-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-benzylloksykarbonyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J=9,4Hz), 5,56 (1H, d, J=8,4Hz), 6,17 (1H, brs), 6,32 (1H, d, J=8,1Hz), 6,41 (1H, s), 6,82 (1H, d, J=8,1Hz)

**Eksempel 112**3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,4Hz), 2,55-2,9 (5H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,85 (1H, d, J=3,2Hz), 3,95 (2H, t, J=6,1Hz), 5,04 (1H, d, J=7,5Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,4Hz), 6,71 (1H, d, J=2,4Hz), 6,84 (1H, d, J=8,2Hz)

**Eksempel 113**3-(β-D-Galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 78 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-(2-karboksyetoksy)-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 2-amino-2-metylpropionamid, respektive.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,55 (8H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,8 (13H, m), 3,85 (1H, d, J=2,9Hz), 3,94 (2H, t, J=6,0Hz), 5,04 (1H, d, J=7,6Hz), 6,6 (1H, d, J=8,5Hz), 6,7 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8,5Hz)

**Eksempel 114**

3-(β-D-Glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-1H-pyrazol

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 105 under anvendelse av 4-{[4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloksy)fenyl]metyl}-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol istedenfor 4-[(4-{3-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloksy)-1H-pyrazol.

- <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:  
 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,7-1,85 (2H, m), 1,95-2,1 (4H, m), 2,38 (2H, t, J=7,4Hz), 2,6-2,8 (4H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,75 (9H, m), 3,83 (1H, d, J=12,1Hz), 3,9-4,0 (4H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 5,07 (1H, d, J=7,1Hz), 6,4 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,5Hz), 6,54 (1H, d, J=2,5Hz), 6,89 (1H, d, J=8,3Hz)

**Referanseeksempel 71**

4-[(4-Brom-2-fluorfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

- 20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 2 under anvendelse av 4-brom-2-fluorbenzylbromid istedenfor 4-brombenzylbromid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
 1,17 (6H, d, J=7,1Hz), 2,85-3,05 (1H, m), 3,67 (2H, s), 7,0-7,3 (3H, m)

**Referanseeksempel 72**

- 25 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-brom-2-fluorfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

- 30 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-[(4-brom-2-fluorfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on og acetobrom-α-D-galaktose istedenfor 4-{[4-(2-benzoyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl}-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

og acetobrom- $\alpha$ -D-glukose, respektive.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,15-1,25 (6H, m), 1,92 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,9-3,0  
 (1H, m), 3,59 (1H, d,  $J=16,1\text{Hz}$ ), 3,67 (1H, d,  $J=16,1\text{Hz}$ ), 4,05-4,25 (3H, m), 5,1  
 5 (1H, dd,  $J=10,4\text{Hz}$ ,  $3,4\text{Hz}$ ), 5,35-5,45 (2H, m), 5,58 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ ), 6,95-7,05  
 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m)

### Referanseeksempel 73

#### 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-fluorfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksem-  
 pel 4 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-  
 [(4-brom-2-fluorfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-  
 acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1,1-1,2 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,85-3,0  
 (1H, m), 3,27 (2H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 3,59 (1H, d,  $J=16,2\text{Hz}$ ), 3,7 (1H, d,  $J=16,2\text{Hz}$ ),  
 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd,  $J=10,2\text{Hz}$ ,  $3,5\text{Hz}$ ), 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,35 (1H,  
 m), 6,43 (1H, d,  $J=16,2\text{Hz}$ ), 6,9-7,15 (3H, m)

### Referanseeksempel 74

#### 20 1-(2-Amino-2-metylpropionyl)-4-(benzyloksykarbonyl)piperazin

Til en løsning av 2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionsyre (10 g) i tetra-  
 hydrofuran (20 ml) ble tilsatt 1-(benzyloksykarbonyl)piperazin (16,3 g), 1-hydrok-  
 sybenzotriazol (8,02 g) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid  
 (11,4 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjons-  
 25 blandingen ble helt i vann, og den resulterende blanding ble ekstrahert med etyl-  
 acetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfritt nat-  
 riumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i  
 et blandingsløsningsmiddel av *n*-heksan og etylacetat (1/1) (40 ml) at  $60^\circ\text{C}$  med  
 heating, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til blandingen  
 30 ble tilsatt det samme løsningsmiddel (30 ml), og blandingen ble videre omrørt over  
 natten. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med det samme  
 løsningsmiddel og tørket under redusert trykk for å oppnå 4-benzyloksykarbonyl-1-

[2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionyl]piperazin (13,5 g). Til en løsning av det oppnådde 4-benzyloksykarbonyl-1-[2-(*tert*-butoksykarbonylamino)-2-metylpropionyl]piperazin (5 g) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt saltsyre (4 mol/l 1,4-dioksanløsning, 40 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten.

5 De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. De oppnådde krystaller ble oppløst i etylacetat og en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning. Det organiske lag ble separert, og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (3,65 g).

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,41 (6H, s), 3,45-3,55 (4H, m), 3,7-3,95 (4H, br), 5,15 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m)

### Eksempel 115

4-{[2-Fluor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-({4-[(1*E*)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-fluorfenyl}metyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 1-(2-amino-2-metylpropionyl)-4-(benzyloksykarbonyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,6 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,7-2,85 (4H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,45-3,85 (11H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,09 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m)

### Referanseeksempel 75

4-Brom-2-klorbenzylalkohol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 14 under anvendelse av 4-brom-2-klorbenzoesyre istedenfor 4-brom-2-metylbenzoesyre.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,9-2,0 (1H, m), 4,73 (2H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 7,3-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m)



**Referanseeksempel 76**4-[(4-Brom-2-klorfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 15 under anvendelse av 4-brom-2-klorbenzylalkohol istedenfor 4-brom-2-metylbenzylalkohol.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,07 (6H, d, J=6,9Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,61 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,5Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,0Hz), 7,66 (1H, d, J=2,0Hz)

**Referanseeksempel 77**

10 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-brom-2-klorfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 12 under anvendelse av 4-[(4-brom-2-klorfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on istedenfor 4-[[4-(2-benzyloksykarbonyl-2-metylpropoksy)fenyl]metyl]-1,2-dihydro-5-isopropyl-3H-pyrazol-3-on.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,17 (6H, d, J=7,0Hz), 1,9 (3H,s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,65 (1H, d, J=16,7Hz), 3,74 (1H, d, J=16,7Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J=12,8Hz, 4,3Hz), 5,1-5,35 (3H, m), 5,6 (1H, d, J=8,1Hz), 6,93 (1H, d, J=8,2Hz), 7,24 (1H, dd, J=8,2Hz, 1,8Hz), 7,49 (1H, d, J=1,8Hz)

**Referanseeksempel 78**

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-klorfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Referanseeksempel 4 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-brom-2-klorfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-bromfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,1-1,2 (6H, m), 1,85 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0

(1H, m), 3,27 (2H, d, J=6,4Hz), 3,68 (1H, d, J=16,7Hz), 3,78 (1H, d, J=16,7Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J=12,6Hz, 3,8Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,43 (1H, d, J=7,8Hz), 6,2-6,35 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=16,1Hz), 6,96 (1H, d, J=1,6Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,2Hz, 1,6Hz), 7,36 (1H, d, J=1,6Hz)

## 5 Eksempel 116

4-{[2-Klor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i Eksempel 99 under anvendelse av 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-({4-[(1E)-3-karboksyprop-1-enyl]-2-klorfenyl}metyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-(2-amino-2-metylpropionyl)-4-(benzyloksykarbonyl)piperazin istedenfor 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-karboksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol og 1-benzylpiperazin, respektive.

15 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J=7,7Hz), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,65-2,95 (5H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,09 (1H, d, J=7,1Hz), 6,95-7,1 (2H, m), 7,2 (1H, d, J=1,3Hz)

## Testeksempel 1

20 Undersøkelse med hensyn til hemmende virkninger på human SGLT1-aktivitet

1) Kloning og konstruksjon av vektoren som uttrykker humant SGLT1

CDNA-samlingen ble fremstilt for PCR-amplifisering ved revers-transkripsjon fra totalt RNA avledet fra tynntarmen i menneske (Ori-gen) under anvendelse av oligo-dT som primer. Under anvendelse av denne cDNA-samling som sjablon ble DNA-fragmentet som koder 1 til 2005 bp av humant SGLT1 (ACCESSION: M24847), som var rapportert av Hediger et al., amplifisert ved hjelp av PCR-metoden og innsatt i det multiklonende sete for pcDNA3,1(-) (Invitrogen). The DNA sequence som ble innsatt, var perfekt tilpasset til den tidligere rapportert sekvens.

## 2) Etablering av cellelinje som stabilt uttrykker humant SGLT1

Ekspresjonsvektoren for humant SGLT1 ble digerert av Sca I til et lineært DNA. Det lineære DNA ble transisert inn i CHO-K1-celler ved hjelp av lipofeksjon (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Neomycin-resistente cellelinjer ble valgt ved dyrking i mediet inneholdende G418 (1 mg/ml, LIFE TECHNOLOGIES), og deretter ble aktiviteten overfor opptaket av metyl- $\alpha$ -D-glukopyranosid målt ved hjelp av metoden beskrevet nedenfor. Cellelinjen, som viste den største opptaksaktivitet, ble valgt og betegnet som CS1-5-11D. CS1-5-11D-celler ble dyrket i nærvær av G418 ved 200  $\mu$ g/ml.

## 3) Måling av den hemmende aktivitet overfor opptaket av metyl- $\alpha$ -D-glukopyranosid ( $\alpha$ -MG)

CS1-5-11D-celler ble utsådd i en 96-brønners dyrkingsplate i en tetthet av  $3 \times 10^4$  celler/brønn og dyrket i 2 dager og ble anvendt i opptaksundersøkelsen. En blanding av ikke-merket (Sigma) og  $^{14}$ C-merket  $\alpha$ -MG (Amersham Pharmcia Biotech) ble tilsatt til opptaksbufferen (pH 7,4; inneholdende 140 mM natriumklorid, 2 mM kaliumklorid, 1 mM kalsiumklorid, 1 mM magnesiumklorid, 10 mM 2-[4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinyl]etansulfonsyre, og 5 mM tris(hydroksymetyl)aminometan) ved en sluttkonsentrasjon av 1 mM. En testforbindelse ble oppløst i dimetylsulfoksid, og deretter passende fortynnet med destillert vann. Testforbindelsesløsningen ble tilsatt til opptaksbufferen inneholdende 1 mM  $\alpha$ -MG, og betegnet som en målingsbuffer. For kontrollgruppen ble målingsbufferen uten noen testforbindelse fremstilt. For å måle det primære opptak ble en primæropptaksmålingsbuffer som inneholder 140 mM chorine-klorid istedenfor natriumklorid fremstilt. Etter fjerning av kulturmediet for CS1-5-11D-celler ble 180  $\mu$ l av forbehandlingsbufferen (den primære opptaksbuffer uten  $\alpha$ -MG) tilsatt til hver brønn og inkubert ved 37°C i 10 minutter. Etter å ha gjentatt den samme behandling ble forbehandlingsbufferen fjernet. Til hver brønn ble tilsatt 75  $\mu$ l av målingsbufferen, eller primæropptaksbufferen ble tilsatt og inkubert ved 37°C i 1 time. Etter fjerning av målingsbufferen ble cellene vasket to ganger med 180  $\mu$ l pr. brønn av vaskebufferen (primæropptaksbufferen inneholdende 10 mM ikke-merket  $\alpha$ -MG). Cellene ble solubilisert med 75  $\mu$ l pr. brønn av 0,2 mol/l natriumhydroksid. Cellelysaten ble overført til PicoPlates (Packard) og deretter tilsatt 150  $\mu$ l MicroScint-40 (Packard) og blandet. Radioaktiviteten ble målt ved hjelp av mikro-scintillasjonsteller TopCount (Packard). Et hundre % ble satt til forskjellen mellom opptaket i kontrollgruppen og primæropptaket, og opptaket av metyl  $\alpha$ -D-glukopyranosid ved hver medikamentkonsentrasjon ble be-

regnet. Medikamentkonsentrasjonen, ved hvilken 50% opptak av metyl  $\alpha$ -D-glukopyranosid ble hemmet ( $IC_{50}$ -verdien), ble beregnet under anvendelse av logit-plot. Resultatene er vist i Tabell 1.

[Tabell 1]

Testforbindelse	$IC_{50}$ -verdi (nM)
Eksempel 15	113
Eksempel 18	181
Eksempel 21	12
Eksempel 24	24
Eksempel 27	237
Eksempel 28	267
Eksempel 29	431
Eksempel 30	52
Eksempel 31	96
Eksempel 32	220
Eksempel 33	174
Eksempel 34	245
Eksempel 35	115
Eksempel 48	31
Eksempel 57	39
Eksempel 61	18

5

## Testeksempel 2

Undersøkelse med hensyn til hemmende virkninger på glukosenivåøkningen i blodet i rotter

1) Fremstilling av en diabetisk rottemodell

- 10 Wistar-hannrotter (Japan Charles River), 8 uker gamle, ble injisert nikotinamid (230 mg/kg) intraperitonealt. Femten minutter etter injeksjonen ble de injisert

streptozotocin (85 mg/kg) intravenøst fra haleåren under anestesi med eter. Etter en uke fikk rottene faste over natten og deretter ble en glukosetoleransetest (2 g/kg) utført. Rottene som viste plasmaglukosekonsentrasjon 1 time etter at glukosebelastningen var over 300 mg/dl, ble valgt til å bruke i en toleransetest med flytende føde.

## 2) Toleransetest med flytende føde

Etter faste over natten ble de diabetiske rotter oralt administrert en testforbindelse (1 mg/kg), som var oppløst i destillert vann, i medikamentbehandlingsgruppen, eller destillert vann alene i en kontrollgruppe. Umiddelbart etter administrasjonen av forbindelsen ble 17,25 kcal/kg flytende føde (No. 038, kontrolldiett, blandet med dekstrin og maltose; Oriental Yeast Co., Ltd.) tilført oralt. Blod ble oppsamlet fra halearterien umiddelbart før og etter administrasjon med det samme tidsløp, og behandlet med heparin umiddelbart. Blodet ble sentrifugert, og plasma ble oppsamlet for å kvantifisere plasmaglukosekonsentrasjonen ved hjelp av glukoseoksidasetmetoden. Plasmaglukosekonsentrasjonene ved tidspunktet før behandling (0h), 0,5 og 1 time etter medikamentadministrasjonen er vist i Tabell 2. verdiene i tabellen er vist som middelveien  $\pm$  S.E.

[Tabell 2]

Testforb.	Plasma-glukosekonsentrasjon mg/dl		
	0h	0,5h	1h
Kontroll	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
Eksempel 21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
Kontroll	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
Eksempel 30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
Kontroll	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
Eksempel 32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
Eksempel 33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
Kontroll	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
Eksempel 48	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
Kontroll	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
Eksempel 57	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
Kontroll	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
Eksempel 61	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

### Testeksempel 3

#### Akutt toksisitetstest

- 5 Hannlige ICR-mus (CLEA Japan, Inc.; 32-37 g, n = 5), 6 uker gamle, fikk faste i 4 timer. En testforbindelse, som ble oppløst i destillert vann, ble administrert oralt ved en dose på 1 g/kg, og deretter ble musene iaktatt i 24 timer. Resultatene er vist i følgende Tabell 3.

[Tabell 3]

Testforbindelse	Antall døde
Eksempel 57	0/5

**Industriell anvendelighet**

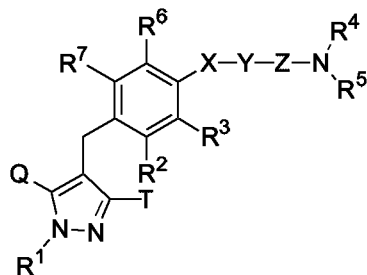
Pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse, farmasøytisk akseptable salter derav utøver en hemmende aktivitet i humant SGLT1 og kan undertrykke økning av glukosenivået i blodet ved å

5 hemme absorpsjon av karbohydrat så som glukose i tynntarmen, og spesielt kan de normalisere postprandial hyperglykemi ved å forhale karbohydratabsorpsjon basert på mekanismen. Derfor kan foreliggende oppfinnelse tilveiebringe utmerkede midler for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi så

10 som diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme eller lignende. I tillegg, siden pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (II) ifølge foreliggende oppfinnelse og salter derav er viktige som mellomprodukter i produksjonen av pyrazolderivatene representert ved ovennevnte generelle formel (I), kan forbindelsene representert ved ovennevnte generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse lett fremstilles via slike forbindelser.

Patentkrav

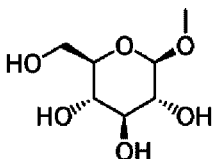
1. Pyrazolderivat representert ved den generelle formel:



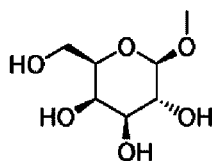
hvor

5  $R^1$  representerer et hydrogenatom, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe eller en hydroksy( $C_{2-6}$ alkyl)gruppe;

en av Q og T representerer en gruppe representert ved formelen:



eller en gruppe representert ved formelen:



10

mens den andre representerer en  $C_{1-6}$ alkylgruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-6}$ alkylgruppe, eller en gruppe med den generelle formel:

15 -A- $R^8$  hvor A representerer et oksygenatom og  $R^8$  representerer en tetrahydropyranylgruppe;

X representerer en enkeltbinding, et oksygenatom eller et svovelatom;



Y representerer en enkeltbinding, en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe med det forbehold at X er en enkeltbinding når Y er en enkeltbinding;

Z representerer en karbonylgruppe eller en sulfonylgruppe;

R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i);

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe, og

substituentgruppe (i) består av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, en sulfamidgruppe, en C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe, en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> hvori R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituent valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom for å danne en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinylgruppe, en imidazolylgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituent valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, en morfolingruppe

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Pyrazolderivat som krevet i krav 1, hvori Y representerer en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe; en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i), den andre representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (i); og substituentgruppe (i) består av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe, en C<sub>2-7</sub>acylaminogruppe, en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> hvori R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer

et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom for å danne en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinyllgruppe, en imidazolyllgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoksygruppe, en morfolingruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Pyrazolderivat som krevet i krav 2, hvori en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har en gruppe valgt fra følgende substituentgruppe (iA), den andre representerer et hydrogenatom; og substituentgruppe (iA) er en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup> hvori R<sup>9A</sup> og R<sup>10A</sup> bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og danner en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-3, hvori X representerer en enkeltbinding; og Y representerer en trimetyllengruppe eller en 1-propenyllengruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

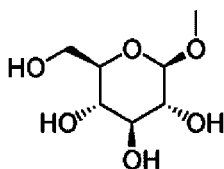
5. Pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-3, hvori X representerer et oksygenatom; og Y representerer en etyllengruppe eller en trimetyllengruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Pyrazolderivat som krevet i krav 1, hvori X representerer en enkeltbinding; Y representerer en enkeltbinding; en av R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (iB), den andre representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (iB); og substituentgruppe (iB) består av en en gruppe med den generelle formel: -CON(R<sup>9B</sup>)R<sup>10B</sup> hvori en av R<sup>9B</sup> og R<sup>10B</sup> representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som har de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoyllgruppe, den andre representerer et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller

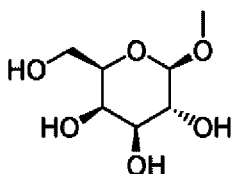
forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminogruppe, en mono- eller di[hydroksy(C<sub>1-6</sub>alkyl)]aminogruppe og en karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og danner en piperazinylgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestående av en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe og en hydrok-

5 sy(C<sub>1-6</sub>alkyl)gruppe, en pyridinylgruppe, en imidazolylgruppe, en fenylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe og en C<sub>1-6</sub>alkoxygruppe, en morfolingruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 7. Pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-6, hvori R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom eller en hydroksy(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe; T representerer en gruppe representert ved formelen:



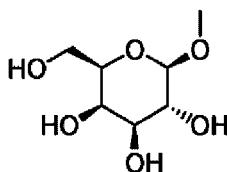
eller en gruppe representert ved formelen:



15

Q representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe; og R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> representerer et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

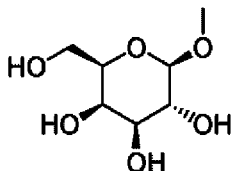
8. Pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-6, hvori en av Q og T representerer en gruppe representert ved formelen:



20

den andre repræsenterer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Pyrazolderivat som krevet i krav 7 eller 8, hvori T repræsenterer en gruppe repræsenteret ved formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Pyrazolderivat som krevet i krav 7 eller 9, hvori Q repræsenterer en isopropylgruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Pyrazolderivat som krevet i krav 1, som er en forbindelse valgt fra følgende gruppe:

10

4-[(4-{3-[1-karbamoyl-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylphenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

15

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[2-(dimetyl-amino)etylkarbamoyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;

4-[(4-{3-[1-(2-aminoetylkarbamoyl)-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

20

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylphenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;

25

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;

3-(β-D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-isopropyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;

- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-hydroksy-1-(metyl)etylkarbamoyl]prop-1-enyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 5 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metyl piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[2-hydroksy-1,1-di-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 10 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 15 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 20 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 25 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-1-(3-hydroksypropyl)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1H-pyrazol;
- 30 4-{[2-fluor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol;
- 4-{[2-klor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-1H-pyrazol, og
- 35

farmasøytisk akseptable salter derav.

12. Pyrazolderivat som krevet i krav 11, hvilket derivat er en forbindelse valgt fra følgende gruppe:

- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}fenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]propyl}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(4-metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1-(metyl)etylkarbamoyl]etoksy}-2-metylfenyl)metyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}etoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propoksy)-2-metylfenyl]metyl}-1*H*-pyrazol;
- 4-{[2-fluor-4-(3-{1-[(piperazin-1-yl)karbonyl]-1-(metyl)etylkarbamoyl}propyl)fenyl]metyl}-3-( $\beta$ -D-galaktopyranosyloksy)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol, og
- farmasøytisk akseptable salter derav.

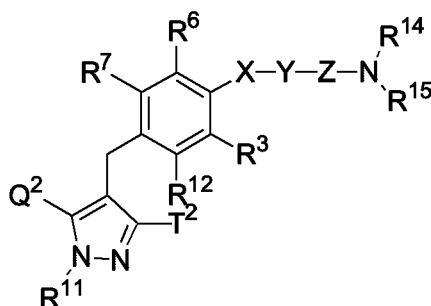
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Human SGLT1-inhibitor omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Middel for å hemme postprandial hyperglykemi omfattende som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
16. Middel for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
17. Middel for forebyggelse eller behandling som krevet i krav 16, hvori sykdommen forbundet med hyperglykemi er en sykdom valgt fra gruppen bestående av diabetes, svekket glukosetoleranse, diabetiske komplikasjoner, fedme, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, lipidmetabolismeforstyrrelse, aterosklerose, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, ødem, hyperuricemi og gikt.
18. Middel for hemming av fremskridende svekket glukosetoleranse eller svekket fasteglykemi til diabetes i et individ, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
19. Middel for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med økningen av galaktosenivået i blodet, hvilket middel omfatter som aktiv ingrediens et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
20. Middel for forebyggelse eller behandling som krevet i krav 19, hvori sykdommen forbundet med økningen av galaktosenivået i blodet er galaktosemi.
21. Farmasøytisk sammensetning som krevet i krav 13, hvori doseringsformen er en vedvarende frigivende formulering.
22. Middel som krevet i et av kravene 14-20, hvori doseringsformen er en vedvarende frigivende formulering.
23. Anvendelse av et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebyggelse eller behandling av en sykdom forbundet med hyperglykemi.

24. Anvendelse av et pyrazolderivat som krevet i et av kravene 1-12, et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for hemming av fremskridende svekket glukosetoleranse til diabetes i et individ.

5 25. Pyrazolderivat representert ved den generelle formel:



hvor

R<sup>11</sup> representerer et hydrogenatom, en hydroksy(C<sub>2-6</sub>alkyl)gruppe som kan ha en beskyttende gruppe;

10 en av Q<sup>2</sup> og T<sup>2</sup> representerer en 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloksygruppe eller en 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyloksygruppe, mens den andre representerer en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe;

R<sup>12</sup> representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe eller en gruppe med den generelle formel: -A-R<sup>18</sup> hvori A representerer et oksygenatom; og

15 R<sup>18</sup> representerer en tetrahydropyranylgruppe;

X representerer en enkeltbinding, et oksygenatom eller et svovelatom;

Y representerer en enkeltbinding, en C<sub>1-6</sub>alkylengruppe eller en C<sub>2-6</sub>alkenylengruppe med det forbehold at X er en enkeltbinding når Y er en enkeltbinding;

Z representerer en karbonylgruppe eller en sulfonylgruppe;

20 R<sup>14</sup> og R<sup>15</sup> er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C<sub>1-6</sub>alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3 grupper valgt fra følgende substituentgruppe (ii),



$R^3$ ,  $R^6$  og  $R^7$  er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en  $C_{1-6}$ alkylgruppe;

og substituentgruppe (ii) består av en hydroksygruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en  $C_{2-7}$  acylamino-  
 5 gruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di( $C_{1-6}$ alkyl)amino-  
 gruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono- eller di[hydroksy( $C_{1-6}$ alkyl)]-  
 aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en sulfamidgruppe, en gruppe  
 med den generelle formel:

$-\text{CON}(R^{19})R^{20}$  hvori  $R^{19}$  og  $R^{20}$  er like eller forskjellige, og hver representerer et hy-  
 10 drogenatom eller en  $C_{1-6}$ alkylgruppe som kan ha de samme eller forskjellige 1 til 3  
 substituenten valgt fra gruppen bestående av en hydroksygruppe som kan ha en  
 beskyttende gruppe, en aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en  
 mono- eller di( $C_{1-6}$ alkyl)aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe, en mono-  
 eller di[hydroksy( $C_{1-6}$ alkyl)]aminogruppe som kan ha en beskyttende gruppe og en  
 15 karbamoylgruppe, eller de bindes sammen med det tilstøtende nitrogenatom og  
 danner en piperazinyllgruppe som kan ha en substituent valgt fra gruppen bestå-  
 ende av en  $C_{1-6}$ alkylgruppe og en hydroksy( $C_{1-6}$ alkyl)gruppe som kan ha en be-  
 skyttende gruppe, en pyridylgruppe, en imidazolgruppe, en fenylgruppe som kan ha  
 de samme eller forskjellige 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en  
 20 hydroksygruppe som kan ha en beskyttende gruppe og en  $C_{1-6}$ alkoksygruppe, en  
 morfolingruppe og den beskyttende gruppe som enhver av hydroksylgruppen, hyd-  
 roksy( $C_{2-6}$  alkyl)gruppen eller mono- eller di-[hydroksy( $C_{1-6}$  alkyl)]aminogruppen  
 kan ha, representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av en benzylgruppe,  
 en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en piualoylgruppe, en benzoylgruppe,  
 25 en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe og en allylgruppe; og den  
 beskyttende gruppe som enhver aminogruppe av aminogruppen, mono- eller di( $C_{1-6}$   
 alkyl)aminogruppen eller mono eller di[hydroksy( $C_{1-6}$  alkyl)]aminogruppen kan ha,  
 representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av en benzyloksykarbonyl-  
 gruppe, en tert-butoksykarbonylgruppe, en benzylgruppe og en trifluoracetyl-  
 30 gruppe, eller et salt derav.