



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2334687 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 493/10 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07H 15/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.05.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2012.01.04
(86)	Europeisk søknadsnr:	09786960.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.22
(30)	Prioritet	2008.08.28 US 92470 P 2009.07.21 US 227212 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Oppfinner	MASCITTI, Vincent, Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, USA COLLMAN, Benjamin, Micah, Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Dioksa-bisyklo[3.2.1.]oktan-2,3,4-triolderivater
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 852 439 B1, WO-A-2007/140191 B1, WO-A-2008/013280 B1, TAKASHI YAMANOI ET AL: "Trifluoromethanesulfonic Acid Efficiently Catalyzed the Intramolecular Glycosidation of 1-C-Alkyl-D-hexopyranoses to Form the Anhydroketopyranoses Having 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Structures" SYNLETT, no. 19, 2005, pages 2973-2977, XP002552566, ASANO TOMOICHIRO ET AL: "SGLT as a therapeutic target" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 29, no. 5, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 461-466, XP002502075 ISSN: 0377-8282, ELLSWORTH B A ET AL: "Aglycone exploration of C-arylglucoside inhibitors of renal sodium-dependent glucose transporter SGLT2" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 17, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 4770-4773, XP024100097 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-07-31], ANTHONY L HANDLON: "Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 11, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1531-1540, XP002477436 ISSN: 1354-3776

Tittel: DIOKSA-BISYKLO[3.2.1.]OKTAN-2,3,4-TRIOLDERIVATER**OPPFINNELSENS OMRÅDE**

- 5 Den foreliggende oppfinnelse angår dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triolderivater, krystallstrukturer, farmasøytiske sammensetninger og anvendelser derav som hemmere av natriumavhengige glukosetransportører (SGLT).

BAKGRUNN

- 10 Fedme er et vesentlig helseproblem på grunn av de alvorlige medisinske komplikasjonene som omfatter komorbiditeter slik som hypertensjon, insulinresistans, diabetes, koronararteriesykdom og hjertesvikt (sammen kalt metabolsk syndrom). Fedme og de relaterte komorbiditetene fortsetter å forårsake økende helseproblemer i industriland og begynner å berøre utviklingsland også. De negative helsekonsekvensene av fedme gjør det til den nest største årsaken til forebyggbare dødsfall i USA og har en vesentlig økonomisk og psykososial virkning på samfunnet. Se McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207–12 (1993). Det er behov for å identifisere og utvikle nye legemidler som behandler og/eller forhindrer fedme og de tilknyttede komorbiditetene, særlig type 2-diabetes.
- 15
- 20

- I den senere tid er det påvist at hemmere av natriumavhengige glukosetransportører (SGLT), særlig SGLT2-hemmere, blokkerer reabsorpsjon av glukose fra nyrefiltratet i glomerulus, hvilket induserer utskillelse av glukose i urinen. Når glukoseoverskudd utskilles, forekommer det en reduksjon i blodglukosenivået, redusert lagring av glukose i leveren, redusert insulinutskillelse og senere redusert omdannelse av karbohydrat til fett og til slutt redusert akkumulert fett. Selektiv SGLT2-hemming forventes å normalisere plasmaglukose ved å styrke glukoseutskillelsen. SGLT2-hemmere stiller derfor til rådighet et attraktivt middel til forbedring av diabetessykdommer uten å øke kroppsvekten eller risikoen for hypoglykemi. Se Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285–292 (2007). En generell gjennomgåelse av SGLT som terapeutisk mål finnes dessuten i Asano, T., et al., Drugs of the Future, 29(5), 461–466 (2004).
- 25
- 30

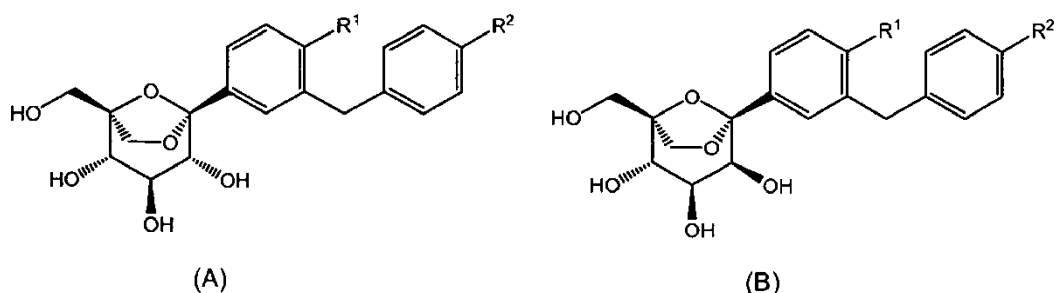
Representative eksempler på glykosider som er påvist å være nyttige for behandling av NIDDM og fedme, finnes i følgende beskrivelser: US-patent nr. 6 515 117, 6 414 126, 7 101 856, 7 169 761 og 7 202 350, US-publikasjon nr. US2002/0111315, US2002/0137903, US2004/0138439, US2005/0233988, US2006/0025349, US2006/0035841 og US2006/0632722 og PCT-publikasjon nr. WO01/027128, WO02/044192, WO02/088157, WO03/099836, WO04/087727, WO05/021566, WO05/085267, WO06/008038, WO06/002912, WO06/062224, WO07/000445, WO07/093610 og WO08/002824. Spiroketale derivater som SGLT2-hemmere er beskrevet i WO2008/013280.

Visse glykosider er genotoksiske og påvirker en celleds genetiske materiale slik at de kan være potensielt arvestoffskadelige eller kreftfremkallende. Genotoksiske materialer kan påvises ved hjelp av standardanalyser slik som *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test (MNvit), Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) Draft Test Guideline (Draft TG) 487 (2007), *In vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD TG 473 (1997), Bacterial Reverse Mutation Test, OECD TG 471 (1997); Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD TG 474 (1997) eller lignende. Det foreligger følgelig fortsatt et behov for en mer virkningsfull og sikker terapeutisk behandling og/eller forebygging av fedme og de tilknyttede komorbiditetene, særlig type 2-diabetes og relaterte forstyrrelser.

KORT BESKRIVELSE

Forbindelser med formel (A) og formel (B) er påvist å fungere som hemmere av natriumavhengige glukosetransportører (SGLT), særlig SGLT2-hemmere; derfor kan de anvendes til behandling av sykdommer mediert av slik hemming (f.eks. sykdommer forbundet med fedme, type 2-diabetes og fedmerelaterte og diabetes-relaterte komorbiditeter). Disse forbindelsene kan representeres ved formelne (A) og (B) som vist under:

3



hvor R^1 er H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, Cl, F, cyano, fluorsubstituert (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-SO₂-, eller (C₃-C₆)sykloalkyl; og
 R^2 er (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₂-C₄)alkynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranlyloksy, Cl, F, cyano, fluorsubstituert (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-SO₂-, (C₃-C₆)sykloalkyl eller en (C₅-C₆)heterosyklus som har 1 eller 2 heteroatomer hver uavhengig valgt fra N, O eller S.

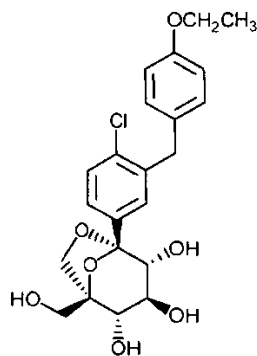
Det vil generelt være kjent for en fagperson at ulike substituenten kan adderes til forbindelsene med formel (A) eller formel (B) så lenge substituenten(e) som er valgt ikke innvirker negativt på forbindelsens farmakologiske egenskaper eller hindrer anvendelsen av legemidlet.

Spesifikke forbindelser med formel (A) inkluderer: (1S,2S,3S,4R,5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; 2-(4-metoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksabisyklo[3,2,1]okt-5-yl)benzonitril; 2-(4-etoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksabisyklo[3,2,1]okt-5-yl)benzonitril; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-

hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; og (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-klor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

- 5 Spesifikke forbindelser med formel (B) inkluderer: (1S,2S,3S,4S,5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er et krystall omfattende en forbindelse som har formelen (4A):



(4A).

20

- 25 Et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning som omfatter (1) en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og (2) et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff. Sammensetningen omfatter fortrinnsvis en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse. Sammensetningen kan også inneholde minst ett ekstra farmasøytisk middel (beskrevet heri). Foretrukne midler

omfatter fedmehemmende midler og/eller diabeteshemmende midler (beskrevet heri nedenfor).

I enda et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse stilles til rådighet en anvendelse av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse til en fremgangsmåte for behandling av en sykdom, tilstand eller forstyrrelse modulert av SGLT2-hemming hos dyr som omfatter tilførsel til et dyr (fortrinnsvis et menneske) med behov for slik behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse (eller en farmasøytisk sammensetning derav). Sykdommer, tilstander og/eller forstyrrelser modulert av SGLT2-hemming omfatter for eksempel type II-diabetes, diabetisk nefropati, insulinresistanssyndrom, hyperglykemi, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, svekket glukosetoleranse, fedme (herunder vektkontroll eller vektopprettholdelse), hypertensjon og reduksjon av blodglukosenivået.

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan tilføres sammen med andre farmasøytiske midler (særlig fedme- og diabeteshemmende midler beskrevet heri nedenfor). Kombinasjonsbehandling kan gis som (a) en enkelt farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse, minst ett ekstra farmasøytisk middel beskrevet heri og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff, eller (b) to separate farmasøytiske sammensetninger omfattende (i) en første sammensetning omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff, og (ii) en andre sammensetning omfattende minst ett ekstra farmasøytisk middel beskrevet heri og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff. De farmasøytiske sammensetningene kan tilføres samtidig eller sekvensielt og i en hvilken som helst rekkefølge.

Det er underforstått at både den foregående generelle beskrivelse og den etterfølgende detaljerte beskrivelse bare er eksempler og forklaringer og ikke begrenser patentkravene ifølge oppfinnelsen.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

FIGUR 1 representerer den raffinerte krystallstrukturen for forbindelsen ifølge eksempel 8A som ble plottet ved hjelp av SHELXTL-plottingspakken.

5 FIGUR 2 representerer den raffinerte krystallstrukturen for forbindelsen ifølge eksempel 9A som ble plottet ved hjelp av SHELXTL-plottingspakken.

FIGUR 3 representerer et observert pulverrøntgendiffraksjonsmønster for eksempel 22: Eksempel 18: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-prolin

10 FIGUR 4 representerer et observert pulverrøntgendiffraksjonsmønster for eksempel 22: Eksempel 20: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre

15 FIGUR 5 representerer et observert termogram frembrakt ved differensialskanningskalorimetri for eksempel 23: Eksempel 18: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-prolin

FIGUR 6 representerer et observert termogram frembrakt ved differensialskanningskalorimetri for eksempel 23: Eksempel 20: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre

20 FIGUR 7 representerer den raffinerte krystallstrukturen for eksempel 24: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-prolin som ble plottet ved hjelp av SHELXTL-plottingspakken

FIGUR 8 representerer den raffinerte krystallstrukturen for eksempel 25: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre som ble plottet ved hjelp av SHELXTL-plottingspakken.

25 FIGUR 9 representerer et observert ^{13}C SSNMR-spekter for eksempel 26: Kokrystall for forbindelse ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre. Top-pene merket med stjerner på figur 9 er roterende sidebånd.

DETALJERT BESKRIVELSE

Den foreliggende oppfinnelsen kan forstås enda enklere ved å henvise til følgende detaljerte beskrivelse av eksempler på utførelsesformer av oppfinnelsen samt eksemplene som er medtatt her.

5

Før de foreliggende forbindelsene, sammensetningene og fremgangsmåtene nevnes og beskrives, må det forstås at denne oppfinnelsen ikke er begrenset til spesifikke syntetiske fremstillingsmåter, som naturligvis kan variere. Det må også forstås at terminologien som brukes her, kun skal tjene det formål å beskrive bestemte utførelsesformer og ikke er ment å være begrensende. Flertall og entall skal behandles som ensbetydende, med mindre det dreier seg om angivelse av tall:

10

Som benyttet heri viser benevnelsen "alkyl" til et hydrokarbonradikal med den generelle formelen C_nH_{2n+1} . Alkanradikalet kan være rett eller forgrenet. For eksempel henviser betegnelsen "(C₁-C₆)alkyl" til en monovalent, rett eller forgrenet alifatisk gruppe inneholdende 1 til 6 karbonatomer (f.eks. metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, 3,3-dimetylpropyl, heksyl, 2-metylpentyl og lignende). På lignende måte har alkyl delen (dvs. alkyl-enheten) av en alkoksy-, acyl- (f.eks. alkanoyl), alkylamino-, dialkylamino-, alkylsulfonyl- og alkyltiogruppe samme definisjon som over. Når alkanradikalet eller alkyl-enheten er angitt som "eventuelt-substituert" kan disse være usubstituert eller substituert med en eller flere substituent (generelt en til tre substituent, bortsett fra i tilfellet med halogensubstituent som perklor- eller perfluoralkyl) uavhengig valgt fra gruppen av substituent oppført nedenfor i definisjonen av "substituert." Betegnelsen "halosubstituert alkyl" viser til en alkylgruppe substituert med et eller flere halogenatomer (f.eks. fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, perfluoretyl, 1,1-difluoretyl og lignende).

15

20

25

30

Benevnelsen "sykloalkyl" viser til ikke-aromatiske ringer som er fullt hydrogenert, og som kan foreligge som en enkelt ring, bisyklisk ring eller en spiroring. Med mindre noe annet er angitt, er den karbocykliske ringen generelt en 3- til 8-leddet ring. Sykloalkyl omfatter for eksempel grupper som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheksenyl, norbornyl (bisyklo[2.2.1]heptyl), bisyklo[2.2.2]oktyl og lignende.

35

- 5 Benevnelsen "heterosyklus" viser til ikke-aromatiske ringer som er fullt hydrogenert, og kan foreligge som en enkelt ring, bisyklisk ring eller en spiralring. Med mindre noe annet er angitt, er den heterosykliske ringen generelt en 3- til 6-leddet ring inneholdende 1 til 3 heteroatomer (fortrinnsvis 1 eller 2 heteroatomer) uavhengig valgt fra svovel, oksygen og/eller nitrogen. Heterosykliske ringer omfatter grupper som epoksy, aziridinyll, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyll, N-metylpyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, pyrazolidinyll, 4H-pyranyll, morfolino, tiomorfolino, tetrahydrotienyll, tetrahydrotienyll 1,1-dioksid og lignende.
- 10 Med "terapeutisk virkningsfull mengde" menes en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som i) behandler den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse, (ii) demper, forbedrer eller eliminerer ett eller flere symptomer på den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse, eller iii) forhindrer eller forsinker forekomsten av ett eller flere symptomer på den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse beskrevet heri.
- 15 Med "dyr" menes mennesker (menn eller kvinner), kjæledyr (f.eks. hunder, katte og hester), dyr som næringskilde, dyr i dyrehage, sjødyr, fugler og andre lignende dyrearter. Med "spiselige dyr" menes dyr som næringskilde slik som kyr, svin, sau og fjærkre.
- 20 Med "farmasøytisk akseptabel" menes at stoffet eller sammensetningen må være kjemisk og/eller toksikologisk forenlig med de andre ingrediensene omfattende en formulering, og/eller pattedyret som blir behandlet dermed.
- 25 Med "behandle" eller "behandling" menes både forebyggende, dvs. profylaktisk, og lindrende behandling.
- 30 Med "modulert" eller "modulere" menes som benyttet heri, med mindre noe annet er angitt, hemming av natriumavhengig glukosetransportør (særlig SGLT2) med forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse, hvilket helt eller delvis forhindrer glukosetransport gjennom transportøren.
- 35 Med "forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse" menes (med mindre noe annet uttrykkelig er angitt) forbindelser med formel (A), formel (B) og alle rene

og blandede stereoisomerer (herunder diastereoisomerer og enantiomerer), tautomerer og isotopisk merkede forbindelser. Hydrater og solvater i forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse betraktes som sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelse, hvor forbindelsen foreligger i sammenheng med henholdsvis vann eller løsemiddel. Forbindelsene kan også foreligge i én eller flere krystallinske tilstander, f.eks. som kokrystaller, polymorfer, eller de kan foreligge som amorfe partikler. Alle slike former omfattes av patentkravene.

I én utførelsesform er R¹H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, syklopropyl eller syklobutyl. I en annen utførelsesform er R¹ H, metyl, etyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃ eller syklopropyl. I en ytterligere utførelsesform er R¹ H, metyl, etyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃ eller syklopropyl. I enda en ytterligere utførelsesform er R¹ metyl, etyl, F, Cl, cyano, CF₃ eller syklopropyl.

I én utførelsesform er R² metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranyloksy eller syklopropyl. I en annen utførelsesform er R² metyl, etyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranyloksy eller syklopropyl. I en ytterligere utførelsesform er R² metyl, etyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranyloksy eller syklopropyl. I enda en ytterligere utførelsesform er R² metoksy eller etoksy.

I én utførelsesform omfatter krystallet forbindelsen 4A og L-prolin eller L-pyroglutaminsyre.

I en ytterligere utførelsesform har krystallet ett eller flere av følgende:

a) romgruppe på P2(1)2(1)2(1) og enhetscelleparametere i det vesentlige lik følgende:

$$a = 7,4907(10) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ,$$

$$b = 12,8626(15) \text{ \AA} \quad \beta = 90^\circ,$$

$$c = 28,029(4) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ.$$

b) et pulverrøntgendiffraksjonsmønster omfattende 2-tetaverdier på (CuK α -stråling, bølgelengde på 1,54056 Å) $6,4 \pm 0,2$; $16,7 \pm 0,2$; $17,4 \pm 0,2$ og $21,1 \pm 0,2$,

5 c) et ^{13}C NMR-spekter omfattende topposisjoner på $16,5 \pm 0,2$; $131,1 \pm 0,2$; $158,7 \pm 0,2$ og $181,5 \pm 0,2$ ppm som bestemt på et 500 MHz spektrometer i forhold til krystallinsk adamantin på 29,5 ppm, eller

d) et termogram frembrakt ved differensialskanningskalorimetri med en endoterm på cirka $142,5 \pm 2$ °C.

10

I en ytterligere utførelsesform er krystallet et kokrystall omfattende forbindelsen med formel (4A) og L-pyroglutaminsyre i et støkiometrisk forhold på 1 : 1.

15

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres via syntetiske ruter som omfatter prosesser som er analoge med dem som er velkjent i kjemisk teknikk, særlig i lys av beskrivelsen heri. Utgangsstoffene er vanligvis tilgjengelige fra kommersielle kilder slik som Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) eller er enkle å fremstille ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjent for fagpersoner (f.eks. fremstilt ved fremgangsmåter som i sin alminnelighet er beskrevet i Louis

20

F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967–1999 ed.) eller Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, herunder tillegg (også tilgjengelig via Beilstein elektroniske database)).

25

For illustrerende formål stiller reaksjonsskjemaene nedenfor til rådighet potensielle ruter for å syntetisere forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse samt sentrale mellomprodukter. En mer detaljert beskrivelse av de enkelte reaksjonstrinnene finnes i avsnittet Eksempler nedenfor. Fagpersoner vil forstå at andre syntetiske ruter kan anvendes til å syntetisere forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

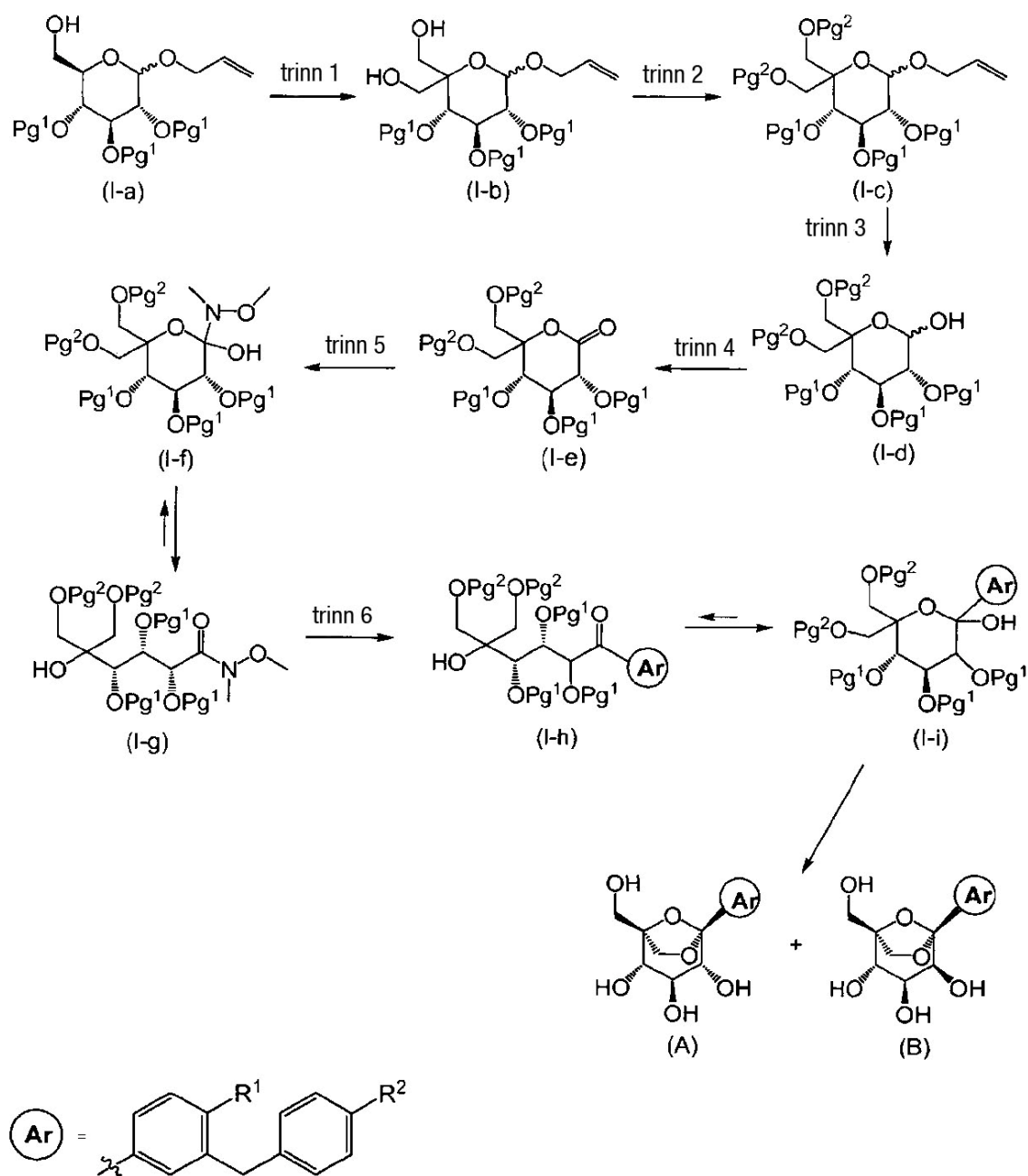
30

Selv om spesifikke utgangsstoffer og reagenser er beskrevet i skjemaene og drøftet nedenfor, kan andre utgangsstoffer og reagenser enkelt substitueres for å stille til rådighet en serie derivater og/eller reaksjonstilstander. I tillegg kan mange av forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåtene nedenfor endres ytterli-

gere i lys av denne beskrivelsen ved hjelp av konvensjonell kjemisk teknikk som er velkjent for fagpersoner.

5 Ved fremstilling av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan beskyttelse av mellomproduktenes fjernfunksjonalitet bli nødvendig. Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av fjernfunksjonalitetens art og fremstillingsmetodenes vilkår. Med "hydroksybeskyttelsesgruppe" menes en substituent for en hydroksygruppe som blokkerer eller beskytter hydroksyfunksjonaliteten. Egnede hydroksylbeskyttelsesgrupper (O-Pg) omfatter for eksempel allyl, acetyl (Ac), 10 silyl (som trimetylsilyl (TMS) eller tert-butyldimetylsilyl (TBS)), benzyl (Bn), *para*-metoksybenzyl (PMB), trityl (Tr), *para*-bromobenzoyl, *para*-nitrobenzoyl og lignende (benzyliden for beskyttelse av 1,3-dioler). Behovet for slik beskyttelse er enkelt å fastslå for en fagperson. En generell beskrivelse av beskyttelsesgrupper og anvendelsen av dem finnes i T. W. Greene, Protective Groups in Organic 15 Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Skjema 1 beskriver de generelle fremgangsmåtene som kan brukes til å stille til rådighet forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse.



Skjema 1

5 Allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glukopyranosid (I-a, hvor Pg¹ er en benzygruppe) kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet av Shinya Hanashima, et al., i Bio-organic & Medicinal Chemistry, 9, 367 (2001); Patricia A. Gent et al. i Journal of the Chemical Society. Perkin 1, 1835 (1974); Hans Peter Wessel i Journal of Carbohydrate Chemistry, 7, 263, (1988) eller Yoko Yuasa, et al., i Organic Process Research & Development, 8, 405-407 (2004). I trinn 1 i skjema 1 kan hyd-

roksymetylengruppen tilføres på glykosidet ved hjelp av en Swern-oksidering etterfulgt av behandling med formaldehyd i nærvær av et alkalimetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid). Dette omtales som en aldol-Cannizzaro-reaksjon. Swern-oksidering er beskrevet av Kanji Omura og Daniel Swern i Tetrahedron, 34, 1651 (1978). Endringer av denne prosessen som er kjent for fagpersoner, kan også anvendes. For eksempel kan det også anvendes andre oksidanter, f.eks. stabilisert 2-jodoksybenzosyre beskrevet av Ozanne, A. et al. in Organic Letters, 5, 2903 (2003) og andre oksidanter som er kjent for fagpersoner. Aldol-Cannizzaro-sekvensen er beskrevet av Robert Schaffer i Journal of The American Chemical Society, 81, 5452 (1959) og Amigues, E.J., et al., i Tetrahedron, 63, 10042 (2007).

I trinn 2 i skjema 1 kan beskyttelsesgrupper (Pg^2) tilsettes ved behandling av mellomprodukt (I-b) med egnede reagenser og fremgangsmåter for den bestemte ønskede beskyttelsesgruppen. For eksempel kan *p*-metoksybenzylgrupper (PMB-grupper) tilføres ved behandling av mellomprodukt (I-b) med *p*-metoksybenzylbromid eller *p*-metoksybenzylklorid i nærvær av natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid (DMF). Betingelser som omfatter para-metoksybenzyltrikloracetimidat i nærvær av en katalytisk mengde av syre (f.eks. trifluormetansvovelsyre, metansvovelsyre eller kamfersvovelsyre) i et løsemiddel slik som diklormetan, heptan eller heksaner, kan også anvendes. Benzylgrupper (Bn-grupper) kan innføres ved behandling av mellomprodukt (I-b) med benzylbromid eller benzyklorid i nærvær av natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid. Betingelser som omfatter para-metoksybenzyltrikloracetimidat i nærvær av en katalytisk mengde av syre (f.eks. trifluormetansvovelsyre, metansvovelsyre eller kamfersvovelsyre) i et løsemiddel slik som diklormetan, heptan eller heksaner, kan også anvendes.

I trinn 3 i skjema 1 fjernes allylbeskyttelsesgruppen (f.eks. ved behandling med palladiumklorid i metanol; koløsemiddel som diklormetan kan også anvendes; andre betingelser som er kjent for fagpersoner, kan også anvendes, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991) til å danne laktol (I-d).

I trinn 4 i skjema 1 danner oksidering av den ubeskyttede hydroksylgruppen til en oksogruppe (f.eks. Swern-oksidering) deretter laktonet (I-e).

5 I trinn 5 i skjema 1 omsettes laktonet (I-e) med *N,O*-dimetylhydroksylaminhydroklorid for å danne det tilsvarende Weinreb-amidet som kan foreligge i likevekt i en lukket/åpnet form. (I-f/I-g). "Weinreb-amidet" (I-g) kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjent for fagpersoner. Se Nahm, S., and S.M. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22 (39), 3815–1818 (1981). For eksempel kan mellomprodukt (I-f/I-g) fremstilles av kommersielt
10 tilgjengelig *N,O*-dimetylhydroksylaminhydroklorid og et aktiveringsmiddel (f.eks. trimetylaluminium).

I trinn 6 i skjema 1 innføres arylbenzylgruppen (Ar) ved hjelp av det ønskede metallorganiske reagenset (f.eks. organolitiumforbindelse (ArLi) eller organo-
15 magnesiumforbindelse (ArMgX)) i tetrahydrofuran (THF) ved en temperatur fra cirka -78 °C til cirka 20 °C etterfulgt av hydrolyse (under protiske forhold) til det tilsvarende laktolet (I-i) som kan foreligge i likevekt med det tilsvarende ketonet (I-h). Det sammenkoblede ketalmotivet i (A) og (B) kan fremstilles ved at beskyttelsesgruppene (Pg^2) fjernes ved hjelp av de egnede reagensene for de an-
20 vendte beskyttelsesgruppene. For eksempel kan PMB-beskyttelsesgruppene fjernes ved behandling med trifluorediksyre i nærvær av anisol og diklormetan (DCM) ved cirka 0 °C til cirka 23 °C (romtemperatur). De øvrige beskyttelsesgruppene (Pg^1) kan deretter fjernes ved hjelp av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsesgruppene. For eksempel kan benzylbeskyttelsesgrupper fjernes
25 ved behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd-svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved cirka romtemperatur for å fremstille sluttproduktene (A) og (B). Når R^1 er CN, kan anvendelsen av en Lewis-syre som bortriklorid ved en temperatur fra cirka -78 °C til cirka romtemperatur i et løsemiddel som diklormetan eller 1,2-dikloretan også fjerne benzyl- og/eller para-
30 metoksybenzylbeskyttelsesgrupper.

Når R^1 er CN og R^2 er ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkoksy i mellomprodukt (I-i) eller i produkt (A) eller (B), kan det ved behandling med en Lewis-syre slik som borontriklorid eller borontribomid forekomme delvis til fullstendig dealkylering til tilsvarende fenol
35 og gi den tilsvarende forbindelsen (A) eller (B) hvor R^1 er CN og R^2 er OH. Hvis dette skjer, kan ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkoksygruppen tilføres igjen via selektiv alkylering ved

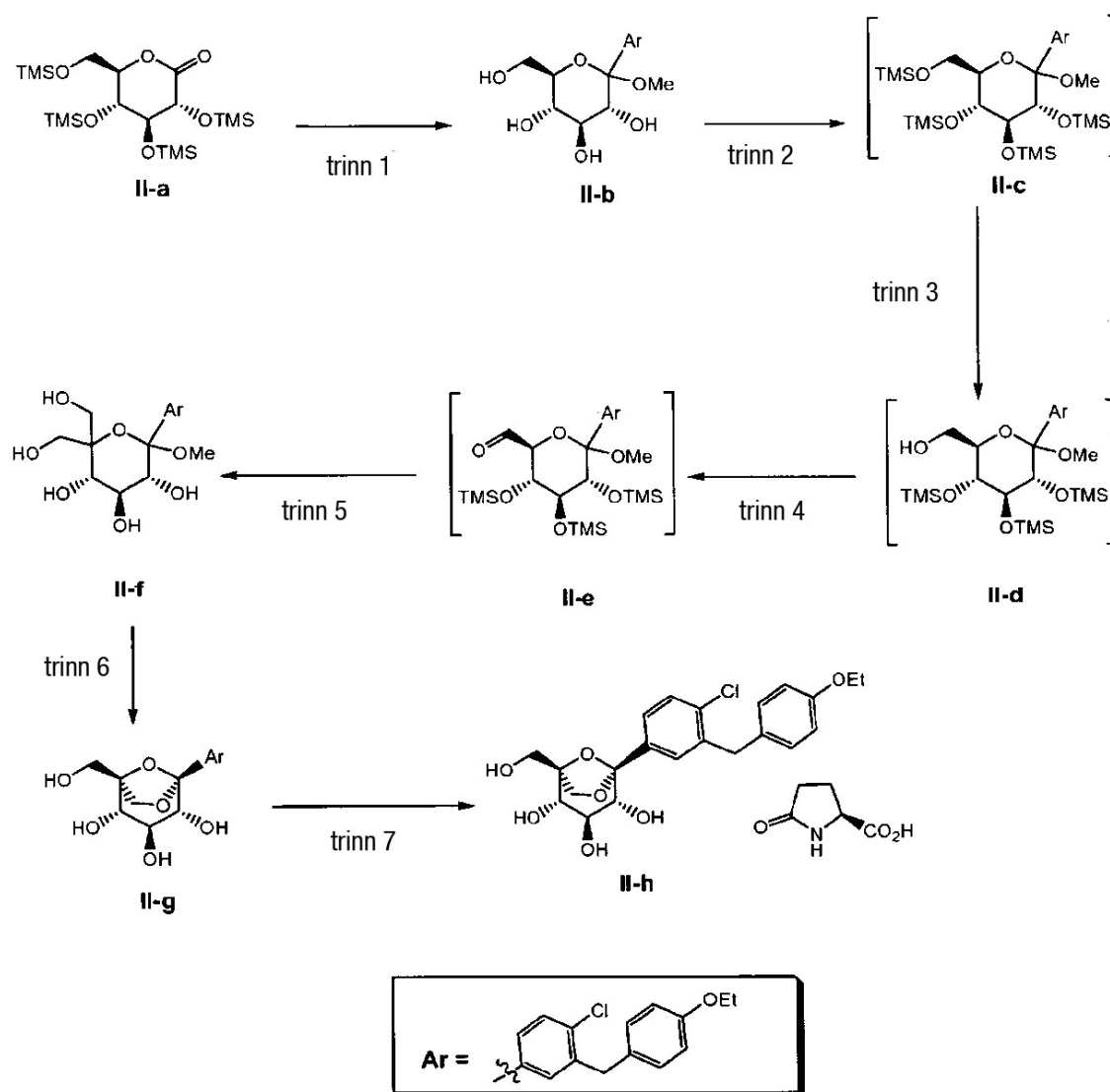
hjelp av et (C₁-C₄)-alkyljodid under mildt basiske betingelser, for eksempel kaliumkarbonat i aceton ved en temperatur fra cirka romtemperatur til cirka 56 grader Celsius.

- 5 Når R¹ og/eller R² er (C₁-C₄)alkyl-SO₂-, er det underforstått for en fagperson at trinnet for metallorganisk tilsetning 6 (skjema 1) utføres på det tilsvarende (C₁-C₄)alkyl-S- inneholdende metallorganisk reagens. Tio-alkylet oksideres deretter i et senere trinn til det tilsvarende sulfonet ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter som er kjent for fagpersoner.

10

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles som kokrystaller ved hjelp av en egnet fremgangsmåte. Et representativt skjema for fremstilling av slike kokrystaller er beskrevet i skjema 2.

16



Skjema 2

I skjema 2, hvori Me er metyl og Et er etyl, løses 1-(5-brom-2-klorbenzyl)-4-etoksybenzen i trinn 1 i 3:1 toluen: tetrahydrofuran etterfulgt av avkjøling av den resulterende løsningen til $<-70^{\circ}\text{C}$. Til denne løsningen tilsettes heksyllitium mens reaksjonen holdes ved $\leq -65^{\circ}\text{C}$ etterfulgt av omrøring i 1 time.

(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetylsilyloksy)-6-((trimetylsilyloksy)metyl)-tetrahydropyran-2-on (II-a) løses i toluen, og den resulterende løsningen avkjøles til -15°C . Denne løsningen settes deretter til aryllitiumløsning som er avkjølt til -70°C , etterfulgt av omrøring i 1 time. En løsning av metansulfonsyre i metanol tilsettes deretter etterfulgt av oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 til 24 timer. Reaksjonen anses å være fullført når α -anomernivået er $\leq 3\%$.

Reaksjonen gjøres deretter basisk ved tilsetningen av 5 M vandig natriumhydrok-
sidløsning. De resulterende saltene filtreres bort, etterfulgt av konsentrasjon av
råproduktløsningen. 2-metyltetrahydrofuran tilsettes som et løsningsmiddel,
og den organiske fasen ekstraheres to ganger med vann. Den organiske fasen
5 konsentreres deretter til 4 volumer i toluen. Konsentratet tilsettes deretter en
5:1, heptan: toluen-løsning som fører til at det dannes presipitat. De faste stof-
fene samles og tørkes under vakuum for å gi et fast stoff.

I trinn 2 i skjema 2 settes (II-b) i metylenklorid til imidazol etterfulgt av avkjø-
10 ling til 0 °C og deretter tilsetning av trimetylsilylchlorid for å gi det persilylerte
produktet. Reaksjonen varmes opp til romtemperatur og stanses ved tilsetningen
av vann, og den organiske fasen vaskes med vann. Denne ubearbeidede mety-
lenkloridløsningen av (II-c) tørkes over natriumsulfat og tas deretter på råmate-
rialet til det neste trinnet.

15 I trinn 3 i skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-c) i mety-
lenklorid til lavt volum, og deretter byttes løsningsmidlet med metanol. Metanol-
løsningen av (II-c) avkjøles til 0 °C, deretter tilsettes 1 mol % kaliumkarbonat
som en løsning i metanol etterfulgt av omrøring i 5 timer. Reaksjonen stanses
20 deretter ved å tilsette 1 mol % eddiksyre i metanol, etterfulgt av oppvarming til
romtemperatur, erstatning av løsningsmiddel med etylacetat og deretter filtre-
ring av den lille mengden uorganiske faste stoffer. Den ubearbeidede etylacetat-
løsningen (II-d) tas direkte til det neste trinnet.

25 I trinn 4 i skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-d) til lavt
volum, deretter fortynnes den med metylenklorid og dimetylsulfoksid. Trietyla-
min tilsettes, etterfulgt av avkjøling til 10 °C og deretter tilsettes svoveltrioksid-
pyridinkompleks i 3 porsjoner som et fast stoff i 10-minutters intervaller. Reak-
sjonen omrøres i ytterligere 3 timer ved 10 °C før den stanses med vann og
30 oppvarmes til romtemperatur. Fasene separeres etterfulgt av vasking av mety-
lenkloridsjiktet med vandig ammoniumklorid. Den ubearbeidede metylenklorid-
løsningen av (II-e) tas direkte til det neste trinnet.

I trinn 5 i skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-e) til lavt
35 volum, og deretter byttes løsningsmidlet med etanol. Tretti ekvivalenter av van-
dig formaldehyd tilsettes, etterfulgt av oppvarming til 55 °C. En vandig løsning

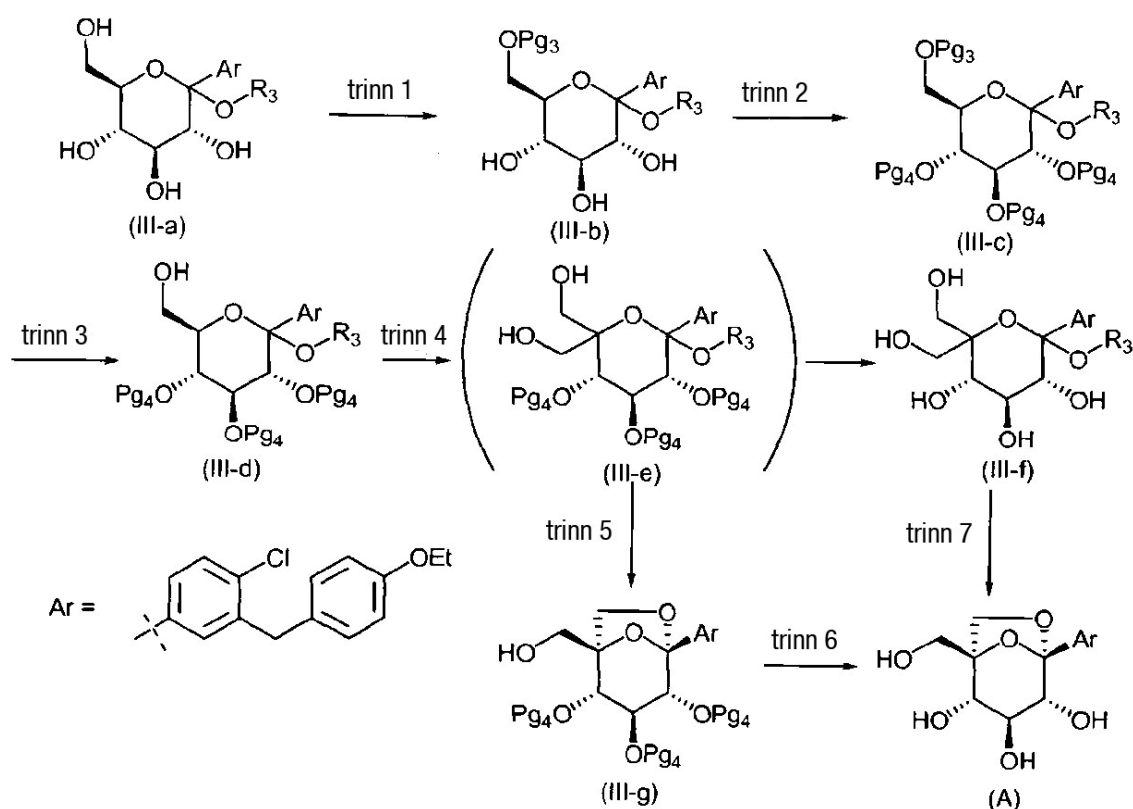
av 2 ekvivalenter av tribasisk kaliumfosfat tilsettes, etterfulgt av omrøring i 24 timer ved 55 °C. Reaksjonstemperaturen heves deretter til 70 °C i ytterligere 12 timer. Reaksjonen avkjøles til romtemperatur, fortynnes med tert-butylmetyleter og saltløsning. Fasene separeres etterfulgt av erstatning av den organiske fasens løsningsmiddel med etylacetat. Etylacetatfasen vaskes med saltløsning og konsentreres til lavt volum. Det ubearbeidede konsentratet renses deretter ved silikagel-flashkromatografi eluerende med 5 % metanol, 95 % toluen. Produkt inneholdende fraksjoner kombineres og konsentreres til lavt volum. Metanol tilsettes, etterfulgt av omrøring inntil det oppstår utfelling. Suspensjonen avkjøles og de faste stoffene samles og renses med heptan etterfulgt av tørking. Produkt (II-f) isoleres som et fast stoff.

I trinn 6 i skjema 2 løses forbindelse (II-f) i 5 volumer metylenklorid etterfulgt av tilsetningen av 1 mol-% *SiliaBond*® tosinsyre og omrøring i 18 timer ved romtemperatur. Syrekatalysatoren filtreres fra, og metylenkloridløsningen av (II-g) tas direkte til det neste trinnet med kokrystalliseringsprosedyre.

I trinn 7 i skjema 2 konsentreres metylenkloridløsningen av (II-g) og deretter erstattes løsningsmidlet med 2-propanol. Vann tilsettes, etterfulgt av oppvarming til 55 °C. En vandig løsning av L-pyroglutaminsyre tilsettes, etterfulgt av avkjøling av den resulterende løsningen til romtemperatur. Deretter sås og granuleres løsningen i 18 timer. Etter avkjøling samles og renses de faste stoffene med heptan etterfulgt av tørking. Produkt (II-h) isoleres som et fast stoff.

En alternativ synteserute for forbindelsene (A) ifølge foreliggende oppfinnelse er fremstilt i skjema 3 og beskrevet under.

19



Skjema 3

Syntesen av (III-a), hvor R_3 er et alkyl eller fluorsubstituert alkyl (med unntak av karbonet som grenser til oksygenatomet) kan fremstilles på en lignende måte som beskrevet i trinn 1 i skjema 2. I trinn 1 i skjema 3 beskyttes den primære hydroksylgruppen selektivt av en passende beskyttelsesgruppe. For eksempel kan en tritylgruppe ($Pg_3 = Tr$) innføres ved behandling av mellomprodukt (III-a) med klortrifenylmetan i nærvær av en base som pyridin i et løsningsmiddel som toluen, tetrahydrofuran eller diklormetan ved en temperatur i området fra ca. 0 grader celsius til ca. romtemperatur. Flere eksempler på slike beskyttelsesgrupper og eksperimentelle betingelser er kjent for en fagperson og er å finne i T. W. Greene, Protective Griups in Organisk Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

I trinn 2 av skjema 3 kan de sekundære hydroksylgruppene beskyttes med passende beskyttelsesgrupper. Benzylgrupper (Bn-grupper) kan for eksempel tilføres ved behandling av mellomprodukt (I-b) med benzylbromid eller benzyklorid i nærvær av natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsningsmiddel

som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid ved en temperatur i området fra ca. 0 grader celsius til ca. 80 celsius. Acetyl- eller benzoylgrupper ($Pg_4 = Ac$ eller Bz) kan innføres ved behandling av mellomprodukt (III-b) med acetylklorid, acetylbromid eller eddiksyreanhydrid eller benzoylklorid eller benzoanhydrid i nærværet av en base som trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin eller 4-(dimetylamino)pyridin i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller diklormetan ved en temperatur i området fra ca. 0 grader celsius til ca. 80 grader celsius.

I trinn 3 i skjema 3 blir den primære hydroksylgruppen avbeskyttet for å føre til mellomprodukt (III-d). Når Pg_3 er Tr , behandles mellomprodukt (III-c) i nærværet av en syre som *para*-toluensulfonsyre i et alkoholisk løsningsmiddel som metanol ved en temperatur i området fra ca. -20 grader celsius til ca. romtemperatur for å tilveiebringe mellomprodukt (III-d). Løsningsmidler som kloroform kan anvendes.

I trinn 4 i skjema 3, innføres en hydroksymetylengruppe gjennom en prosess som ligner den som allerede er beskrevet i skjema 1 (trinn 1) og skjema 2 (trinnene 4 og 5). Andre formaldehydkilder, som paraformaldehyd i et løsningsmiddel som etanol ved en temperatur i området fra ca. romtemperatur til ca. 70 grader celsius i nærværet av et alkalimetallalkoksid, kan også anvendes i dette trinnet. Når Pg_4 er Bn , tilveiebringer dette trinnet mellomprodukt (III-e) og når Pg_4 er Ac eller Bz , tilveiebringer dette trinnet mellomprodukt (III-f).

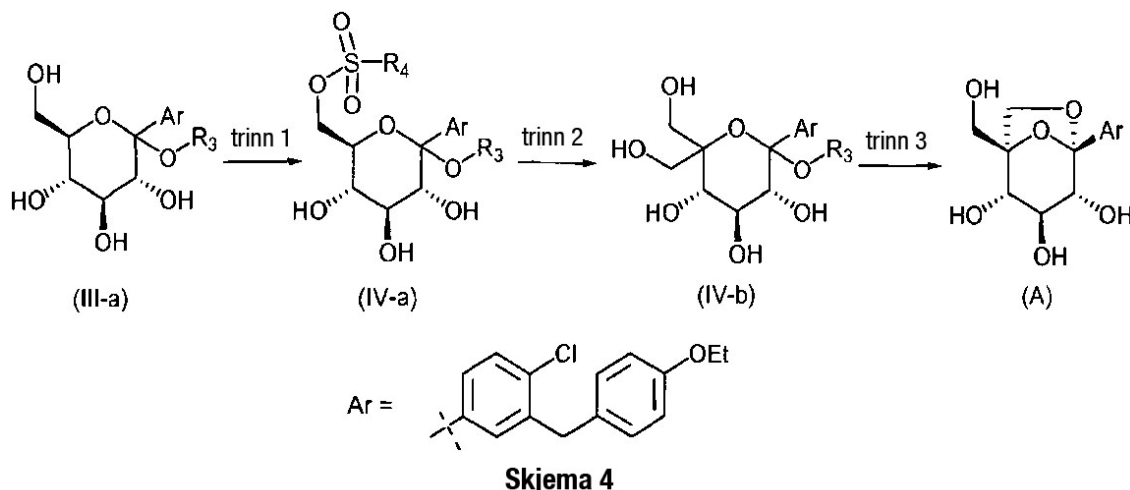
I trinn 5 i skjema 3 behandles mellomprodukt (III-e) med en syre som trifluoreddiksyre eller et surt resin i et løsemiddel som diklormetan ved en temperatur i området fra ca. -10 grader celsius til ca. romtemperatur for å produsere mellomprodukt (III-g).

I trinn 6 i skjema 3 kan de øvrige beskyttelsesgruppene (Pg_4) deretter fjernes ved hjelp av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsesgruppene. For eksempel kan benzybeskyttelsesgrupper fjernes ved behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd -svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved cirka romtemperatur for å fremstille sluttproduktet (A).

I trinn 7 i skjema 3 behandles mellomprodukt (III-f) med en syre som trifluorediksyre eller et surt resin i et løsningsmiddel som diklormetan ved en temperatur i området fra ca. -10 grader celsius til ca. romtemperatur for å produsere sluttproduktet (A).

5

Et annet alternativt skjema for syntesisering av produkt (A) er angitt i skjema 4 og beskrevet under.



Skjema 4

10

I trinn 1 i skjema 4 behandles mellomprodukt (III-a) med det passende arylsulfonylchloridet R_4SO_2Cl eller arylsulfonanhydridet $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$ (hvor R_4 er en eventuelt-substituert arylgruppe, slik de finnes i arylsulfonylchloridene 4-metylbenzensulfonylchlorid, 4-nitro-benzensulfonylchlorid, 4-fluor-benzensulfonylchlorid, 2,6-diklor-benzensulfonylchlorid, 4-fluor-2-metyl-benzensulfonylchlorid og 2,4,6-triklor-benzensulfonylchlorid og i arylsulfonanhydrid (*p*-toluensulfonanhydrid) i nærvær av en base som pyridin, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran ved en temperatur i området fra ca. -20 grader celsius til ca. romtemperatur. Noen Lewis-syrer som sink(II)bromid kan anvendes som additiver.

20

I trinn 2 i skjema 4 utsettes mellomprodukt (IV-a) for en Kornblum-oksidasjon (se Kornblum, N., et al., Journal of The American Chemical Society, 81, 4113 (1959)) for å produsere det tilsvarende aldehydet som kan være i likevekt med den tilsvarende hydrat- og/eller hemiacetalformen. For eksempel behandles mellomprodukt (IV-a) i nærværet av en base som pyridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-kollidin, *N,N*-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin i et løsningsmiddel som di-

25

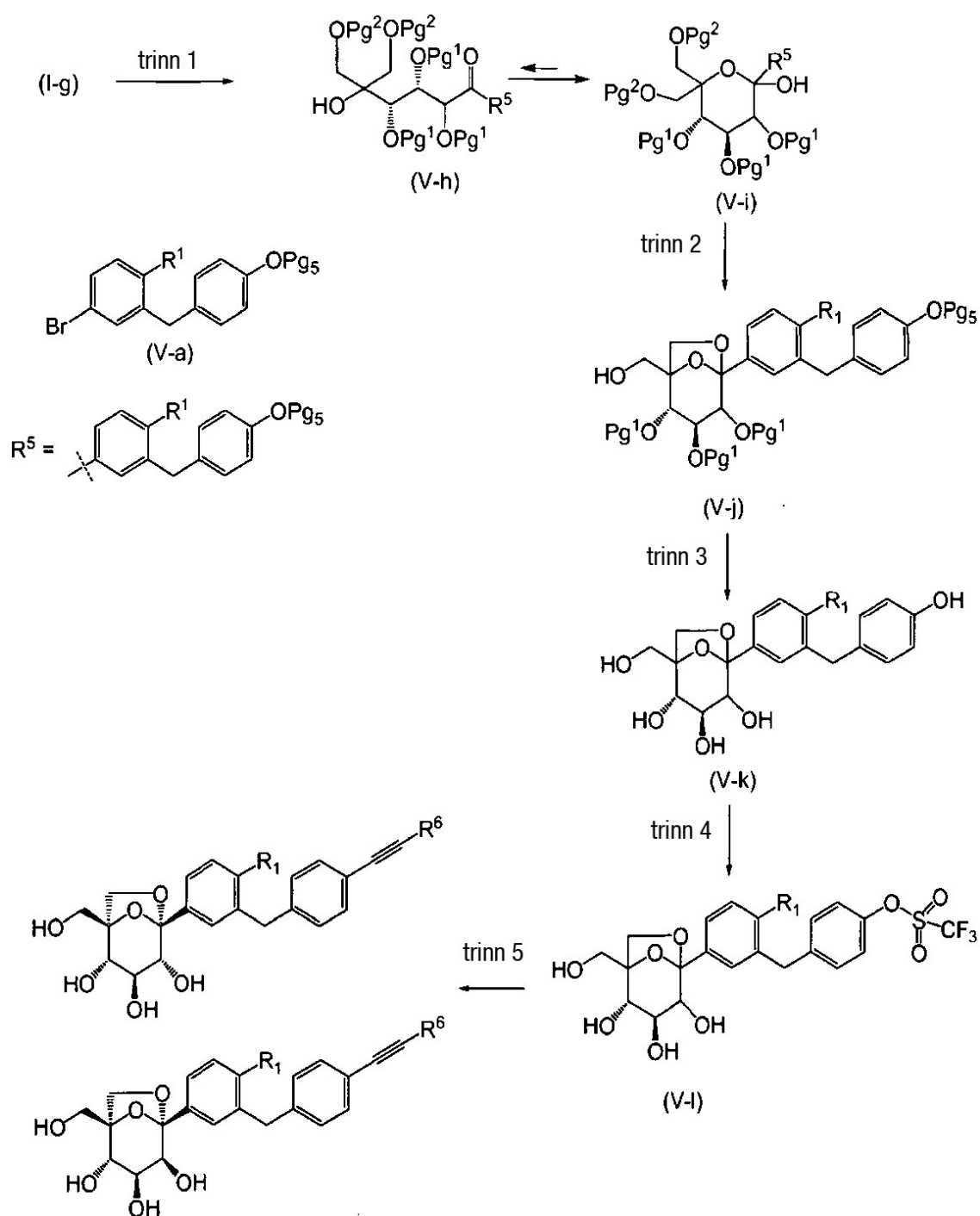
metylsulfoksid ved en temperatur i området fra ca. romtemperatur til ca. 150 grader celsius. Aldehydmellomproduktet som produseres underlegges aldol/Cannizzaro-betingelser beskrevet for trinn 1 (skjema 1) og trinn 5 (skjema 2) for å produsere mellomprodukt (IV-b).

5

I trinn 3 i skjema 4 behandles mellomprodukt (IV-b) med en syre som trifluorrediksyre eller et surt resin i et løsningsmiddel som diklormetan ved en temperatur i området fra ca. -10 grader celsius til ca. romtemperatur for å produsere sluttproduktet (A).

10

Når R^2 er (C_2-C_4) alkynyl, kan fremgangsmåten utføres ved bruk av skjema 5, hvori R^6 er H eller (C_1-C_2) alkyl.



Skjema 5

- 5 I trinn 1 i skjema 5, som tilveiebringer mellomprodukt (V-i), utføres det organometalliske addisjonstrinnet på en lignende måte som beskrevet i skjema 1,

trinn 6, ved bruk av den organometalliske reagensen avledet fra (V-a), hvor Pg_5 er en passende beskyttelsesgruppe for hydroksylgruppen. For eksempel kan Pg_5 være en *tert*-butyldimetylsilylgruppe (TBS) (se US2007/0054867 for fremstilling av for eksempel {4-[(5-brom-2-klor-fenyl)-metyl]-fenoksy}-*tert*-butyl-dimetyl-silan).

I trinn 2 i skjema 5, når $Pg^2 = PMB$, behandles mellomprodukt (V-i) med en syre som trifluoreddiksyre, metansulfonsyre eller et surt resin i nærvær av anisol i et løsningsmiddel som diklormetan ved en temperatur i området fra ca. -10 grader celsius til ca. romtemperatur for å produsere mellomprodukt (V-j).

I trinn 3 i skjema 5 kan beskyttelsesgrupper (Pg_5) og (Pg^1) fjernes for å tilveiebringe (V-k). Typisk er (Pg_5) TBS og Pg^1 er Bn. I dette tilfellet fjernes beskyttelsesgruppene ved sekvensiell behandling av (V-j) med 1) tetrabutylammoniumfluorid i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran eller 2-metyltetrahydrofuran i en temperatur i området fra 0 grader celsius til ca. 40 grader celsius og 2) behandling med maursyre i nærværet av palladium (Pd black) i et protisk løsningsmiddel (f.eks. etanol/THF) ved ca. romtemperatur. I denne sekvensen er rekkefølgen av de 2 reaksjonene vilkårlig.

I trinn 4 i skjema 5 behandles mellomprodukt (V-k) med N,N-bis-(trifluormetansulfonyl)-anilin i nærvær av en base som trietylamin eller 4-dimetyaminopyridin i et løsningsmiddel som diklormetan eller 1,2-dikloreten ved en temperatur i området fra 0 grader celsius til ca. 40 grader celsius for å produsere mellomprodukt (V-I).

I trinn 5 i skjema 5 utsettes mellomprodukt (V-I) for en reaksjon av Sonogashira-typen (se Sonogashira, K. Coupling Reactions Between sp^2 og sp Carbon Centers. In Comprehensive Organic Synthesis (eds. Trost, B. M., Fleming, I.), 3, 521-549, (Pergamon, Oxford, 1991)). For eksempel behandles (V-I) med det passende terminale alkynet $HCCR^6$ i nærvær av kopper(I)jodid, en katalysator som bis-(trifenylfosfin)-palladium diklorid eller tetra-kis(trifenylfosfin)palladium(0) i nærvær av en base som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin i et løsningsmiddel som N,N-dimetylformamid ved en temperatur i området fra ca. romtemperatur til ca. 120 grader celsius for å produsere det ønskede produktet (A) og (B). Når R^6 er H, er det mer passende å bruke tri-

metylsilylacetylen. I dette tilfellet behandles råmaterialet oppnådd fra reaksjonen beskrevet over med en base som kaliumkarbonat i et alkoholisk løsningsmiddel som MeOH ved ca. romtemperatur for å produsere, etter klassisk bearbeiding kjent av fagmannen, det ønskede produktet (A) og (B) hvor R^2 er -CCH.

5

Fagmannen vil forstå at kjemien beskrevet over i skjemaene 1 til 5, representerer ulike måter å oppnå mellomprodukt (V-k) på. (V-k) kan i sin tur, spesielt når R^1 er Cl, behandles med et egnet alkylende middel under klassiske betingelser for selektiv alkylering av fenolgruppen for å produsere (A) (og (B) i skjemaene 1 og 5), hvor R^2 er (C_1 - C_4)alkoksy.

10

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder asymmetriske eller kirale sentre og finnes derfor i forskjellige stereoisomere former. Med mindre noe annet er angitt, er det tiltenkt at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse samt blandinger derav, herunder racemiske blandinger, utgjør del av den foreliggende oppfinnelse. I tillegg omfatter den foreliggende oppfinnelse alle geometriske og posisjonelle isomerer. Hvis for eksempel en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse inkorporerer en dobbeltbinding eller en kondensert ring, omfattes både *cis*- og *trans*-formene, samt blandinger, av oppfinnelsen.

15

20

Diastereomere blandinger kan skilles i sine enkelte diastereoisomerer på grunnlag av de fysiske og kjemiske forskjellene i fremgangsmåter som er velkjent for fagpersoner, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonskrystallisering, destillering, sublimering. Enantiomerer kan skilles ved omdannelse av den enantiomere blanding til en diastereomer blanding ved reaksjon med en egnet optisk aktiv forbindelse (f.eks. kiralt hjelpestoff slik som et kiralt alkohol eller Mosher's syreklorid), adskillelse av diastereoisomerene og omdannelse (f.eks. hydrolyse) av de enkelte diastereoisomerene til de tilsvarende rene enantiomerene. Noen av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan i tillegg være atropisomerer (f.eks. substituerte biaryler) og anses for å være del av denne oppfinnelse. Enantiomerer kan også skilles ved hjelp av en kiralt HPLC-kolonne (HPLC = høytrykksvæskekromatografi).

25

30

35

Det er også mulig at mellomproduktene og forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan finnes i forskjellige tautomere former, og alle slike former om-

fattes av oppfinnelsen. Med "tautomer" eller "tautomer form" menes strukturelle isomerer med forskjellig energi som er interkonvertible *via* en energisvak barriere. For eksempel omfatter protontautomerer (også kjent som prototropiske tautomerer) interkonverteringer *via* migrering av et proton, slik som isomeriseringer av keto-enol og imin-enamin. Et spesifikt eksempel på en protontautomer er imidazolenheten hvor protonet kan migrere mellom de to ringnitrogenene. Valenstautomerer omfatter interkonverteringer ved reorganisering av noen av bindingselektronene. Likevekten mellom lukket og åpen form av enkelte mellomprodukter (og/eller blandinger av mellomprodukter) minner om mutarotasjonsprosessen omfattende aldoser som er kjent for fagpersoner.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter også isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse som er identiske med dem beskrevet heri, unntatt ved at ett eller flere atomer erstattes med et atom som har en annen atommasse eller et annet massenummer enn det som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotoper som kan inkorporeres i forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor, jod og klor, slik som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I og ^{36}Cl .

Visse isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse (f.eks. forbindelser merket med ^3H og ^{14}C) er nyttige i forbindelses- og/eller substratvevsdistribusjonsanalyser. Isotoper behandlet med tritium (dvs. ^3H) og karbon-14 (dvs. ^{14}C) er særlig foretrukket fordi de er enkle å fremstille og påvise. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium (dvs. ^2H) tilby visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolsk stabilitet (f.eks. økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav) og kan derfor foretrekkes under visse omstendigheter. Positronemitterende isotoper slik som ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C og ^{18}F er nyttige for studier med positronemisjonstomografi (PET) for å undersøke substratutnyttelse. Isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan som regel fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene og/eller i eksemplene heri nedenfor, ved substitusjon av et isotopisk merket reagens med et ikke-isotopisk merket reagens.

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse er nyttige for å behandle sykdommer, tilstander og/eller forstyrrelser modulert av hemming av natriumavhengige glukosetransportører (særlig SGLT2); en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er derfor en farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse (herunder sammensetningene og fremgangsmåtene anvendt heri) kan også anvendes til produksjon av et legemiddel til terapeutiske bruksområder beskrevet heri.

En vanlig formulering fremstilles ved blanding av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og et bærestoff, fortynningsmiddel eller hjelpestoff. Egnede bærestoffer, fortynningsmidler og hjelpestoffer er velkjente for fagpersoner og omfatter stoffer som karbohydrater, vokser, vannløselige og/eller -utvidende polymerer, hydrofile eller hydrofobe stoffer, gelatin, oljer, løsemidler, vann og lignende. Det bestemte anvendte bærestoffet, fortynningsmiddelet eller hjelpestoffet vil avhenge av middelet og formålet som forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendes til. Løsemidler blir som regel valgt på grunnlag av løsemidler gjenkjent av fagpersoner som sikre (GRAS) for tilførsel til et pattedyr. Som regel er sikre løsemidler ikke-toksiske vandige løsemidler slik som vann og andre ikke-toksiske løsemidler som er oppløselige eller blandbare i vann. Egnede vandige løsemidler omfatter vann, etanol, propylenglykol, polyetylenglykoler (f.eks. PEG400, PEG300) osv. og blandinger derav. Formuleringene kan også omfatte én eller flere buffere, stabiliseringsmidler, surfaktanter, fuktemidler, smøremidler, emulgatorer, suspensjonsmidler, konserveringsmidler, antioksidanter, dekkmidler, glidemidler, hjelpestoffer, fargestoffer, søtningsmidler, parfyme-ringsmidler, smakstilsetningsstoffer og andre kjente tilsetningsstoffer for å gi en elegant presentasjon av legemiddelet (dvs. en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk sammensetning derav) eller hjelpemiddel til produksjon av det farmasøytiske produktet (dvs. legemiddelet).

Formuleringene kan fremstilles ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter for oppløsning og blanding. For eksempel oppløses bulklegemiddelstoffet (dvs. forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse eller stabiliserte form av forbindelsen (f.eks. kompleks med et syklodestrinderivat eller annet kjent komplekse-ringsstoff)) i et egnet løsemiddel i nærvær av ett eller flere av hjelpestoffene

beskrevet ovenfor. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse blir vanligvis formulert i farmasøytiske doseformer for å stille til rådighet en enkelt kontrollerbar dose av legemiddelet og gi pasienten et elegant og letthåndterlig produkt.

5 De farmasøytiske sammensetningene omfatter også solvater og hydrater i forbindelsene med formel (I). Med "solvat" menes et molekyllkompleks av en forbindelse representert med formel (I) (omfattende farmasøytisk akseptable salter derav) med ett eller flere løsemiddelmolekyler. Slike løsemiddelmolekyler er molekyler som vanligvis anvendes i farmasøytisk teknikk, hvilke er kjent for å være

10 ufarlige for mottageren, f.eks. vann, etanol, etylenglykol og lignende. Med "hydrat" menes komplekset hvor løsemiddelmolekylet er vann. Solvatene og/eller hydratene foreligger fortrinnsvis i krystallinsk form. Andre løsemidler kan anvendes som mellomliggende solvater ved fremstilling av flere ønskelige solvater, slik som metanol, metyl-t-butyleter, etylacetat, metylacetat, (S)-propylenglykol, (R)-

15 propylenglykol, 1,4-butyn-diol og lignende. De krystallinske formene kan også foreligge som komplekser med andre ufarlige små molekyler, slik som L-fenylalanin, L-prolin, L-pyroglutaminsyre og lignende, som kokrystaller eller solvater eller hydrater av det kokrystallinske stoffet. Solvater, hydrater og kokrystallinske forbindelser kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåtene i PCT-

20 publikasjon nr. WO 08/002824, inkorporert heri ved henvisning, eller andre fremgangsmåter som er velkjente for fagpersoner.

Den farmasøytiske sammensetningen (eller formuleringen) som søknaden gjelder, kan emballeres på en rekke måter avhengig av fremgangsmåten for tilførsel

25 av legemiddelet. Som regel omfatter en artikkel for distribusjon en beholder med avsetning deri av den farmasøytiske formuleringen i en egnet form. Egnede beholdere er velkjente for fagpersoner og omfatter materialer som flasker (plast og glass), doseposer, ampuller, plastposer, metallsylindre og lignende. Beholderen kan også omfatte en forseglet enhet for å forhindre uautorisert adgang til inn-

30 holdet i pakningen. I tillegg har beholderen avsatt derpå en etikett som beskriver innholdet i beholderen. Etiketten kan også omfatte egnede advarsler.

Den foreliggende oppfinnelse stiller videre til rådighet en anvendelse av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse i en fremgangsmåte for behandling

35 av sykdommer, tilstander og/eller forstyrrelser modulert av hemming av natriumavhengige glukosetransportører hos et dyr som omfatter tilførsel til et dyr

med behov for slik behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff. Fremgangsmåten er særlig nyttig for behandling av sykdommer, tilstander og/eller forstyrrelser som utnytter hemming av SGLT2.

Ett aspekt av den foreliggende oppfinnelse er behandlingen av fedme og fedme-relaterte forstyrrelser (f.eks. overvekt, vektøkning eller vektopprettholdelse).

Fedme og overvekt er som regel definert ved kroppsmasseindeks (BMI), som korreleres med samlet kroppsfett og anslår den relative sykdomsrisikoen. BMI blir beregnet etter vekt i kilo delt på høyde i kvadratmeter (kg/m^2). Overvekt er vanligvis definert som en BMI på 25–29,9 kg/m^2 , og fedme er vanligvis definert som en BMI på 30 kg/m^2 . Se for eksempel National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse er for behandling eller forsinkelse av progresjonen eller forekomsten av diabetes eller diabetes-relaterte forstyrrelser, herunder type 1 (insulinavhengig diabetes mellitus, også kalt "IDDM") og type 2 (insulinuavhengig diabetes mellitus, også kalt "NIDDM") diabetes, svekket glukosetoleranse, forsinket sårhelbredelse, hyperinsulinemi, forhøyede nivåer av fettsyrer i blodet, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, syndrom X, økte nivåer av høydensitetslipoprotein, insulinresistans, hyperglykemi og diabetiske komplikasjoner (slik som aterosklerose, koronarhjertesykdom, slag, perifer karsykdom, nefropati, hypertensjon, neuropati og retinopati).

I enda et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse er behandlingen av komorbiditeter for fedme, slik som metabolsk syndrom. Metabolsk syndrom omfatter sykdommer, tilstander eller forstyrrelser slik som dyslipidemi, hypertensjon, insulinresistans, diabetes (f.eks. type 2-diabetes), koronararteriesykdom og hjertesvikt. Mer informasjon om metabolsk syndrom finnes for eksempel i Zimet, P.Z., et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?," Dia-

betes & Endocrinology, 7(2), (2005) og Alberti, K.G., et al., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059–62 (2005).

Fortrinnsvis stiller tilførsel av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse til rådighet en statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i minst én risikofaktor for kardiovaskulær sykdom, slik som reduksjon av leptin, C-reaktivt protein (CRP) og/eller kolesterol i plasma sammenlignet med en vehikkelkontroll inneholdende intet legemiddel. Tilførselen av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også gi en statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i glukoseserumnivåer.

For et vanlig voksent menneske med en kroppsvekt på cirka 100 kg er en dose i området fra cirka 0,001 mg til cirka 10 mg per kilo kroppsvekt vanligvis tilstrekkelig, fortrinnsvis fra cirka 0,01 mg/kg til cirka 5,0 mg/kg, mer foretrukket fra cirka 0,01 mg/kg til cirka 1 mg/kg. Men noe variabilitet i det alminnelige doseområdet kan kreves avhengig av den behandlede pasientens alder og vekt, den tiltenkte tilførselsruten, den bestemte forbindelsen som tilføres, og lignende. Bestemmelsen av doseområder og optimale doser for en bestemt pasient ligger godt innenfor evnen til vanlige fagpersoner som benytter seg av den foreliggende beskrivelse. Det anføres også at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes til formulering for langsom, kontrollert og forsinket frisetting, hvilke former også er velkjent for vanlige fagpersoner.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan også anvendes sammen med andre farmasøytiske midler til behandling av sykdommene, tilstandene og/eller forstyrrelsene beskrevet heri. Fremgangsmåten for behandling som omfatter tilførsel av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse sammen med andre farmasøytiske midler, stilles derfor også til rådighet. Egnede farmasøytiske midler som kan anvendes sammen med den foreliggende oppfinnelse, omfatter fedmehemmende midler (herunder appetitthemmende midler), diabeteshemmende midler, hyperglykemiahemmende midler, lipidreduserende midler, inflammasjonshemmende midler og hypertensjonshemmende midler.

Egnede fedmehemmende midler omfatter antagonist for kannabinoid-1 (CB-1) (slik som rimonabant), hemmere av 11 β -hydroksysteroiddehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1), hemmer av stearoyl-CoA-desaturase-1 (SCD-1), MCR-4-agonister, agonister for kolecystokinin-A (CCK-A), monoaminreabsorpsjonshemmere (slik

som sibutramin), sympatomimetiske midler, β_3 -adrenerge agonister, dopamina-
 gonister (slik som bromkriptin), melanocyt-stimulerende hormonanaloger,
 5HT_{2c}-agonister, melaninkonsentrerende hormonantagonister, leptin (OB-
 5 proteinet), leptinanaloger, leptinagonister, galaninantagonister, lipasehemmere
 (slik som tetrahydrolipstatin, dvs. orlistat), anorektiske midler (slik som en bom-
 besinagonist), neuropeptid-Y-antagonister (f.eks. NPY Y₅-antagonister), PYY₃₋₃₆
 (herunder analoger derav), tyromimetiske midler, dehydroepiandrosteron eller
 en analog derav, glukokortikoidagonister eller antagonister, oreksinantagonister,
 10 glukagonlignende peptid-1-agonister, neurotrofe ciliefaktorer (slik som Axokine™
 fra Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY og Procter & Gamble Com-
 pany, Cincinnati, OH), hemmere av humant agouti-relatert protein (AGRP), ghre-
 linantagonister, histamin 3-antagonister eller inverse agonister, neuromedin U-
 agonister, MTP/ApoB-hemmere (f.eks. tarmselektive MTP-hemmere slik som
 dirlotapid), opioidantagonist, oreksinantagonist og lignende.

15 Foretrukne fedmehemmende midler til anvendelse i kombinasjonsaspektene av
 den foreliggende oppfinnelse omfatter CB-1-antagonister (f.eks. rimonabant,
 taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS-nr. 464213-10-3) og AVE1625
 (CAS-nr. 358970-97-5)), tarmselektive MTP-hemmere (f.eks. dirlotapid, mitra-
 20 tapid og implitapid, R56918 (CAS-nr. 403987) og CAS-nr. 913541-47-6), CCKa-
 agonister (f.eks. N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmetyl)-5-okso-1-fenyl-4,5-
 dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamid beskre-
 vet i PCT-publikasjon nr. WO 2005/116034 eller US-publikasjon nr. 2005-
 0267100 A1), 5HT_{2c}-agonister (f.eks. lorkaserin), MCR4-agonist (f.eks. forbin-
 25 delser beskrevet i US 6,818,658), lipasehemmer (f.eks. Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (som
 anvendt heri omfatter "PYY₃₋₃₆" analoger, slik som pegylert PYY₃₋₃₆, f.eks. dem
 beskrevet i US-publikasjon 2006/0178501), opioidantagonister (f.eks. naltrek-
 son), oleoyl-estron (CAS-nr. 180003-17-2), obinepitid (TM30338), pramlintid
 (Symlin®), tesofensin (NS2330), leptin, liraglutid, bromkriptin, orlistat, ekse-
 30 natid (Byetta®), AOD-9604 (CAS-nr. 221231-10-3) og sibutramin. Forbindelser
 ifølge den foreliggende oppfinnelse og kombinasjonsbehandlinger tilføres fort-
 rinnsvis i sammenheng med mosjon og et fornuftig kosthold.

35 Egnede diabeteshemmende midler omfatter en hemmer av acetyl-CoA-
 karboksylase-2 (ACC-2), en hemmer av fosfodiesterase (PDE)-10, en hemmer av
 diacylglycerolacyltransferase (DGAT) 1 eller 2, en sulfonylurea (f.eks. acetohek-

samid, klorpropamid, diabinese, glibenklamid, glipizid, glyburid, glimepirid, gliklazid, glipentid, gliquidon, glisolamid, tolazamid og tolbutamid), en meglitinid, en α -amylasehemmer (f.eks. tendamistat, trestatin og AL-3688), en α -glukosidhydrolasehemmer (f.eks. akarbose), en α -glukosidasehemmer (f.eks. adiposin, kamiglibose, emiglitat, miglitol, voglibose, pradimicin-Q og salbostatin), en PPAR γ -agonist (f.eks. balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, rosiglitazon og troglitazon), en PPAR α/γ -agonist (f.eks. CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 og SB-219994), en biguanid (f.eks. metformin), en agonist for glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) (f.eks. eksendin-3 og eksendin-4), en hemmer av proteintyrosinfosfatase-1B (PTP-1 B) (f.eks. trodusquemin, hyrtiosalekstrakt og forbindelser beskrevet av Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373–381 (2007)), SIRT-1-hemmer (f.eks. reservatrol), en hemmer av dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) (f.eks. sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saksagliptin), en insulinsekretagog, en fettsyreoksideringshemmer, en A2-antagonist, en hemmer av c-jun-amino-terminal kinase (JNK), insulin, en insulinmimetica, en glykogenfosforylasehemmer, en VPAC2-reseptoragonist og en glukokinaseaktivator. Foretrukne diabeteshe mmende midler er metformin- og DPP-IV-hemmere (f.eks. sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saksagliptin).

Egnede inflammasjonshemmende midler omfatter forebyggende midler og behandlinger for infeksjon i kjønnsorgan/urinrør. Eksempler på midler omfatter tranebær (dvs. *Vaccinium macrocarpon*) og tranebærderivater slik som tranebærsaft, tranebærekstrakter eller flavonoler av tranebær. Tranebærekstrakter kan omfatte ett eller flere flavonoler (dvs. antocyaniner og proantocyanidiner) eller en renset tranebærflavonolforbindelse, herunder myricetin-3- β -xylopyranosid, quercetin-3- β -glukosid, quercetin-3- α -arabinopyranosid, 3'-metoksyquercetin-3- α -xylopyranosid, quercetin-3-O-(6"-p-coumaroyl)- β -galaktosid, quercetin-3-O-(6"-benzoyl)- β -galaktosid og/eller quercetin-3- α -arabinofuranosid.

Utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelse illustreres med følgende eksempler. Det er imidlertid underforstått at utførelsesformene ifølge oppfinnelsen ikke er begrenset til spesifikke opplysninger om disse eksemplene, idet andre variasjoner derav vil være kjente, eller åpenbare i lys av beskrivelsen, for vanlige fagpersoner.

EKSEMPLER

5 Med annet noe annet er angitt, er utgangsmaterialer generelt kommersielt tilgjengelig fra kilder som Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), Astra-Zeneca Pharmaceuticals (London, England), and Accela ChemBio (San Diego, CA).

10 *Generelle eksperimentelle fremgangsmåter*

15 NMR-spektre ble registrert på en Varian Unity™ 400 (fås fra Varian Inc., Palo Alto, CA) ved romtemperatur ved 400 MHz for proton. Kjemiske skift uttrykkes i parts per million (delta) i forhold til residualt løsemiddel som intern referanse. Toppformene er angitt som følger: s, singlett; d, dublett; dd, dublett av dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplt; bs eller br.s., bred singlett; 2s, to singletter; br.d., bred dublett. Elektrospray-ioniserings-massespektre (ES) ble oppnådd på et Waters™ ZMD-instrument (bærergass: nitrogen; løsningsmiddel A: vann /0,01 % maursyre, løsningsmiddel B: acetonitril/0,005 % maursyre; fås fra Waters Corp., Milford, MA). Høyoppløselige massespektre (HRMS) ble oppnådd på en Agilent™ Model 6210 Time-of-Flight. Når intensiteten av enkeltstående ioner som inneholder klor eller enkeltstående ioner som inneholder brom blir beskrevet, ble det forventede intensitetsforholdet observert (ca. 3:1 for ³⁵Cl/³⁷Cl-

20 holdige ioner og 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-holdige ioner), og intensiteten er kun oppgitt for ionet med lavest masse. I noen tilfeller er bare representative ¹H NMR-topper angitt.

30 Kolonnekromatografi ble utført med enten Baker™ silikagel (40 mikrom; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) eller Silikagel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) i glasskolonner eller i Flash 40 Biotage™-kolonner (ISC, Inc., Shelton, CT). MPLC (væskechromatografi med middels trykk) ble utført ved bruk av et Biotage™ SP rensesystem eller en Combiflash® Companion® fra Teledyne™ Isco™; Biotage™ SNAP-kassett KPsil eller Redisep Rf silika (fra Teledyne™ Isco™) under lavt nitrogentrykk. HPLC (høytrykksvæskechromatografi) ble utført ved bruk av en Shimadzu™ 10A LC-UV eller en Agilent™ 1100 preparativ HPLC.

35

Med mindre annet er angitt, ble alle reaksjoner kjørt i en inert atmosfære av nitrogengass ved bruk av vannfrie løsningsmidler. Med mindre annet er angitt, ble alle reaksjoner likeledes kjørt i romtemperatur ($\sim 23^\circ\text{C}$).

5 Ved utførelse av TLC (tynnsjiktskromatografi) er R_f definert som forholdet mellom avstanden som forbindelsen har tilbakelagt dividert med avstanden som eluenten har tilbakelagt. R_t (retensjonstid).

Utgangsmaterialer

10 Generelt kan alle følgende utgangsmaterialer fremstilles ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene 7 eller 8 i US-publikasjon nr. 2008/0132563 eller alternativt, skjemaene 2, 3 eller 8 i US-publikasjon nr. 2007/0259821. Nærmere bestemt kan følgende utgangsmaterialer som anvendes i de følgende eksemplene fremstilles ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i de tilsvarende referansene eller kjøpes fra den tilsvarende leverandøren.

15

4-Brom-2-(4-metoksy-benzyl)-1-metyl-benzen kan fremstilles med fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 8 i PCT-publikasjon nr. WO 01/027128.

20 4-Brom-2-(4-etoksy-benzyl)-1-metyl-benzen kan fremstilles med fremgangsmåtene beskrevet i fremstillingseksempel 17 i US2008/0132563.

25 4-Brom-1-klor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet i fremstillingseksempel 19 i US2008/0132563 eller eksempel V i US2007/0259821.

4-Brom-1-klor-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen kan kjøpes fra Shanghai Haoyuan Chemexpress Co., Ltd., Shanghai, Folkerepublikken Kina.

30 4-Brom-2-(4-metoksy-benzyl)-benzonitril kan fremstilles med fremgangsmåtene beskrevet i eksempel XXII i US2007/0259821.

De følgende utgangsmaterialene ble fremstilt som beskrevet under.

Fremstilling av 4-brom-1-fluor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen:

35

Oksalylklorid (11,0 ml, 126 mmol) ble dråpevis satt til en godt omrørt suspensjon av 5-brom-2-fluor-benzosyre (25,0 g, 114 mmol) i diklormetan (150 ml) og *N,N*-dimetylformamid (1,5 ml) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble tillatt å oppvarmes gradvis til romtemperatur. Etter 18 timer var det faste stoffet løst opp. Den resulterende lys oransje løsningen ble konsentrert under redusert trykk og ble skylt to ganger med dietyleter for å gi 5-brom-2-fluor-benzoylklorid (27,0 g, kvantitativt utbytte) som en blek oransje olje.

Til en løsning av 5-brom-2-fluor-benzoylklorid (27,0 g, 114 mmol) og anisol (12,9 g, 13,0 ml, 119 mmol) i diklormetan (150 ml) ble det ved 0 °C satt til aluminumtriklorid (16,2 g, 119 mmol) porsjonsvis slik at den interne temperaturen forble under 10 °C. Etter omrøring i 4 timer ved 0 °C ble løsningen helt over knust is, og den resulterende blandingen ble omrørt. Etter 30 minutter ble den organiske fasen fjernet og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske fasene ble vasket en gang med vandig 1M saltsyreløsning, en gang med vandig 1M natriumhydroksidløsning og en gang med saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rekrySTALLISERT fra etanol for å gi (5-brom-2-fluor-fenyl)-(4-metoksy-fenyl)-metanon (22,5 g, 64 %) som et hvitt fast stoff.

Til en godt omrørt løsning av (5-brom-2-fluor-fenyl)-(4-metoksy-fenyl)-metanon (22,5 g, 72,80 mmol) og trietylsilan (27,9 ml, 20,3 g, 175,0 mmol) i diklormetan (20 ml) og acetonitril (60 ml) ble det ved 0 °C satt til borontrifluorideterat (32,0 ml, 36,2 g, 255,0 mmol) dråpevis. Borontrifluorideterat ble tilsatt i en slik hastighet at den interne temperaturen ikke oversteg 20 °C. Reaksjonsløsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. Etter til sammen 18 timer ble en løsning av kaliumhydroksid (5,0 g) i vann (15,0 ml) satt til, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med dietyleter. De kombinerte organiske fasene ble vasket en gang med vandig 1M natriumhydroksidløsning og en gang med saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Etter tilsetning av etanol i det resulterende residuet ble det dannet et hvitt fast stoff. Det faste stoffet ble samlet og tørket under høyvakuum for å gi 4-brom-1-fluor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen (20,1 g, 93 % utbytte) som et hvitt fast stoff.

^1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 3,79 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 6,85 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H).

Fremstilling av utgangsmateriale 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-benzonitril:

5

En løsning av etyl (4-etoksy-fenyl)acetat (2,68 g, 12,87 mmol), 4-brom-2-fluor-benzonitril (2,74 g, 13,70 mmol) i *N*-metylpyrrolidon (4 ml) ble langsomt satt til en suspensjon av kalium tert-butoksid (3,14 g, 27,98 mmol) i *N*-metylpyrrolidon (13 ml) ved 0 °C. Etter tilsetting ble løsningen mørk rød. Den mørkrøde blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og deretter ved romtemperatur i 1 time. Metanol (10 ml) og vandig 1 M natriumhydroksidløsning (13,7 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. pH ble justert til ~ 4 med saltsyre (1 M vandig løsning) og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. *N,N*-dimetylformamid (5 ml) og kaliumkarbonat (7 g) ble tilsatt, blandingen ble oppvarmet til 100 °C i 1 time og avkjølt til romtemperatur. Vann ble satt til og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (60 ml x 3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Råmaterialet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient på 0 til 14 % etylacetat i heptan), for å gi 2,26 g råprodukt (inneholdende det ønskede produktet og et annet produkt). Råproduktet ble utfelt med metanol, noe som ga 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-benzonitril (1,2 g, inneholdende 5 % av en annen forbindelse med NMR-topper ved 4,15 ppm kvartett og 1,5 ppm triplett).

^1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta 7,48-7,38 (m, 3 H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30

Fremstilling av utgangsmateriale 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-1-fluor-benzen

Til en løsning av 4-brom-1-fluor-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen (4,2 g, 14,2 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 0 °C ble det langsomt tilsatt en 1M-løsning av borontribromid i diklormetan (15,7 ml, 16,0 mmol) dråpevis over 10 minutter. Når tilsetningen av borontribromid ble fullført, ble reaksjonsblandingen gradvis

35

oppvarmet til romtemperatur. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C og stanset ved langsom tilsetting av 1 N vandig saltsyreløsning (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter og ekstrahert to ganger med diklorometan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et lys rosa fast stoff (3,83 g, 96 %). Råproduktet 4-(5-brom-2-fluorbenzyl)-fenol ble brukt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

¹H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 3,88 (s, 2 H), 4,76 (br. s., 1 H), 6,77 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 6,91 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,23 (dd, *J*=6,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

Til en løsning av 4-(5-brom-2-fluorbenzyl)-fenol (6,0 g, 21,0 mmol) i vannfritt *N,N*-dimetylformamid (20 ml) avkjølt ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje, 1,02 g, 25,6 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 45 minutter, ble jodetan (2,08 ml, 25,6 mmol) dråpevis satt til, og den resulterende blandingen ble tillatt å varmes opp til romtemperatur. Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen stanset med vann og ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket to ganger med vann og en gang med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 10 % etylacetat i heptan for å gi 4,6 g (58 % utbytte) av det ønskede produktet som en gul olje.

¹H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,01 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 6,91 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H).

Fremstilling av toluen-4-sulfonsyre tetrahydro-furan-3-ylester

Til en løsning av 3-hydroksy tetrahydrofuran (2,5 g, 28,0 mmol) i vannfritt pyridin (60 ml) ved romtemperatur ble satt til 4-toluensulfonylchlorid (6,49 g, 34,0 mmol). Etter omrøring av reaksjonsblandingen i 18 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 30 % etylacetat i heptan for å gi 3,5 g (51 % utbytte) av det ønskede produktet som en fargeløs olje.

^1H NMR (400 MHz, kloroform- d) delta ppm 2,05 - 2,12 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 3,77 - 3,92 (m, 4 H), 5,09 - 5,14 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=8,00$ Hz, 2 H), 7,79 (d, 2 H).

5 Fremstilling av toluen-4-sulfonsyre oksetan-3-ylester

Til en løsning av oksetan-3-ol (1,0 g, 13,0 mmol) i vannfritt pyridin (25 ml) ved romtemperatur ble det satt til 4-toluensulfonylchlorid (3,09 g, 16,2 mmol). Etter omrøring av reaksjonsblandingen i 18 timer ved romtemperatur ble reaksjons-

10 blandingen konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 30 % etylacetat i heptan for å gi 1,9 g (62 % utbytte) av det ønskede produktet som et hvitt fast stoff.

^1H NMR (400 MHz, kloroform- d) delta ppm 2,46 (s, 3 H), 4,63 - 4,75 (m, 4 H),

15 5,26 - 5,34 (m, 1 H), 7,36 (d, $J=8,00$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J=8,40$ Hz, 2 H).

Fremstilling av utgangsmateriale 3-[4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan

20 Til en løsning av 4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenol (1,5 g, 5,3 mmol) og cesium-karbonat (2,61 g, 8,0 mmol) i N,N -dimetylformamid (15,0 ml) ved romtemperatur ble det satt til en løsning av toluen-4-sulfonsyre tetrahydro-furan-3-ylester (1,94 g, 8,0 mmol) i N,N -dimetylformamid (10,0 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt natten over ved 50°C. Etter til sammen 18 timer ble reaksjons-

25 blandingen avkjølt til romtemperatur, fortynnet med saltløsning og ekstrahert 3 ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket to ganger med vann og en gang med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende ubearbeidede residuet ble renset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 30 %

30 etylacetat i heptan for å gi 1,66 g (89 % utbytte) av det ønskede produktet som en fargeløs olje.

^1H NMR (400 MHz, kloroform- d) delta ppm 2,09 - 2,24 (m, 2 H), 3,86 - 4,01 (m, 6 H), 4,86 - 4,91 (m, 1 H), 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,91 (t, $J=9$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,23 (dd, $J=6,8, 2,5$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

Fremstilling av utgangsmateriale 3-[4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenoksy]-oksetan

Til en løsning av 4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenol (1,1 g, 3,9 mmol) og cesiumkarbonat (1,91 g, 5,87 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15,0 ml) ved romtemperatur ble det satt til en løsning av toluen-4-sulfonsyre oksetan-3-ylester (1,34 g, 8,0 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10,0 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt natten over ved 65 °C. Etter til sammen 18 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur, fortynnet med saltløsning og ekstrahert 3 ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket to ganger med vann og en gang med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 30 % etylacetat i heptan for å gi 0,948 g (72 % utbytte) av det ønskede produktet som et hvitt fast stoff.

¹H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 3,88 (s, 2 H), 4,76 (dd, *J*=7,22, 5,3 Hz, 2 H), 4,95 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H), 5,14 - 5,21 (m, 1 H), 6,63 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 6,92 (dd, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,23 (dd, *J*=6,6, 2,15 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

Fremstilling av 3-(4-(5-brom-2-klorbenzyl)fenoksy)oksetan:

4-brom-1-klor-2-(4-metoksybenzyl)-benzen (10 g, 32 mmol) ble løst i diklormetan (32 ml) og avkjølt til 0 °C under nitrogen. En 1,0 M borontribromidløsning i diklormetan (35,3 ml, 34,3 mmol) ble dråpevis satt til over 10 minutter.

Etter tilsetningen ble badet fjernet og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og stanset ved å tilsette 1N vandig saltsyreløsning (45 ml). Blandingen ble omrørt i 30 minutter, overført til en separasjonstrakt, det organiske sjiktet ble samlet og det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan (45 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi 4-(5-brom-2-klorbenzyl)fenol (9,5 g, 99 % utbytte) som et hvitt fast stoff.

Til en løsning av ubearbeidet 4-(5-brom-2-klorbenzyl)fenol (3,0 g, 10 mmol) og cesiumkarbonat (4,9 g, 15 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (77,5 ml) ved romtemperatur ble det satt til en løsning av toluen-4-sulfonsyre oksetan-3-ylester (3,5 g, 15 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml). Blandingen ble oppvarmet til 65

°C i 22 timer hvorefter en ytterligere alikvot av cesiumkarbonat (3,3 g, 10 mmol) ble satt til. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 12 timer ved 120 °C, avkjølt til romtemperatur hvorefter vann og etylacetat ble tilsatt og blandingen ble forsiktig surgjort med 1N vandig saltsyreløsning. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltløsning (3 ganger) og konsentrert *in vacuo*. Rensing *via* Biotage MPLC (silikagel, ved eluering med en gradient på 0 til 25 % etylacetat i heptan) ga 3-(4-(5-brom-2-klorbenzyl)fenoksy)oksetan (2,5 g, 70 % utbytte) som et hvitt fast stoff.

¹H NMR (400 MHz, diklormetan-*d*₂) delta ppm 7,34 - 7,28 (m, 2 H), 7,26 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,14 - 7,09 (m, 2 H), 6,69 - 6,35 (m, 2 H), 5,22 - 5,16 (m, 1 H), 4,96 - 4,91 (m, 2H), 4,72 - 4,68 (m, 2H), 4,01 (s, 2H).

Fremstilling av 4-brom-2-(4-klor-benzyl)-1-fluor-benzen

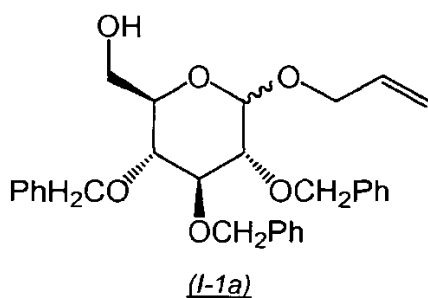
En løsning av 5-brom-2-fluorbenzaldehyd (10,2 g, 50 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (200 ml) ble avkjølt til -78 °C. En løsning av 4-klorfenylmagnesiumbromid (1M i dietyleter, 60 ml, 60 mmol) ble satt til *via* sprøyte i løpet av 8 minutter. Omrøring ble fortsatt ved lav temperatur i 5 minutter og reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time ved denne temperaturen. Løsningen ble avkjølt i et bad med isvann og stanset ved å tilsette mettet vandig ammoniumkloridløsning (40 ml). Den organiske fasen ble dekantert og det vandige residuet ble konsentrert under redusert trykk for å fjerne alt gjenværende organisk løsningsmiddel. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (200 ml × 2) og ekstraktene ble kombinert med den dekanterte tetrahydrofuranløsningen. Denne løsningen ble vasket med saltløsning (25 ml) og ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert under redusert trykk, for å gi ubearbeidet (5-brom-2-fluorfenyl)-(4-klorfenyl)-metanol (15,2 g, 96 % utbytte) som et gult fast stoff.

Til en løsning av den ovenstående (5-brom-2-fluorfenyl)-(4-klorfenyl)-metanolen (15,0 g, 48 mmol) og trietylsilan (18,5 ml, 116 mmol) i diklormetan (40 ml) og acetonitril (20 ml) ved 0 °C under nitrogen, ble det langsomt tilsatt borontrifluoriddietyleterat (22,7 ml, 181 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 18 timer, under langsom oppvarming til romtemperatur. Reaksjonen ble avkjølt i et bad med isvann, stanset ved langsom tilsetning av 7 M vandig kaliumhydroksidløsning (30 ml) og ekstrahert med metyl-tert-butyleter (200 ml × 2). Den kom-

binerte organiske løsningen ble vasket med vann (25 ml $\times$ 2), saltløsning (25 ml $\times$ 2), tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi over silikagel ved eluering med en gradient av etylacetat i heptan ga 2-(4-klorbenzyl)-4-brom-1-fluorbenzen (5,0 g, 35 % utbytte) som en fargeløs olje. ^1H NMR (400 MHz, kloroform- d) delta ppm 7,33-7,22 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H).

Fremstilling av mellomprodukter

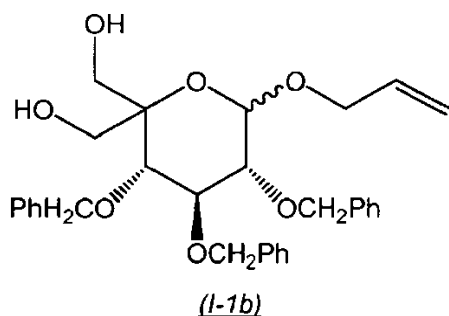
Fremstilling av mellomprodukt ((2R,3R,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzyloksy-tetrahydropyran-2-yl)-metanol (I-1a):



En suspensjon av D-glukose (1,2 kg, 6,6 mol), trifluormetansulfonsyre (12 ml) og allylalkohol (5 l) ble oppvarmet ved 80 °C i 3 dager. Blandingen ble avkjølt ned til romtemperatur, de flyktige bestanddelene ble fjernet *in vacuo* og residuet løst i *N,N*-dimetylformamid (8 l). Dette ble delt i fire like reaksjoner og til hver ble det satt til tritylklorid (463 g, 1,67 mol) og trietylamin (231 ml, 1,67 mol). Det ble observert en svak eksoterm under tilsetning av trietylaminet. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 dager at 30 °C og deretter ble hver reaksjon delt i to for å gi åtte like reaksjoner. Til hver av disse reaksjonene ble det tilsatt benzylklorid (300 ml, 2,60 mol), etterfulgt av porsjonsvis tilsetning av natriumhydrid (102,5 g, 2,60 mol) mens reaksjonstemperaturen ble opprettholdt mellom 40 til 50 °C. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Hver reaksjon ble deretter helt på is/vann (2 l) og ekstrahert med etylacetat (2,5 l). De organiske fasene av hver ble av dem vasket med mettet saltløsning/vann (1:1, 2 $\times$ 2 l), kombinert og tørket over magnesiumsulfat (pro-

dukt R_f 0,85 i 3:1 heksaner/etylacetat) Etter filtrering og inndamping ble residuet løst i en blanding av diklormetan (16 l) og metanol (4 l). Blandingen ble delt i 5 like porsjoner og til hver ble det satt til svovelsyre (32 ml). Reaksjonene ble omrørt i 3 timer, vasket med saltløsning/2M vandig natriumhydroksidløsning (1:1, 2 x 2 l), kombinert og tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrasjon *in vacuo*, ble residuet ytterligere rensset på silikagel ved eluering med 30 % etylacetat i toluen for å gi mellomprodukt forbindelse (I-1a) som en blanding av anomerer (1,77 kg, 54 % utbytte fra D-glukose). R_f 0,15 i 3:1 heksaner/etylacetat.

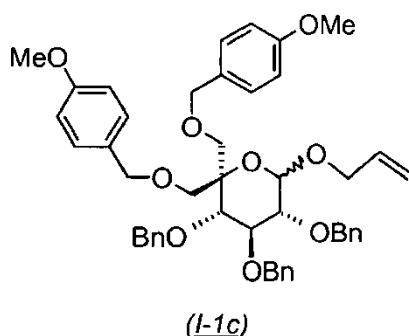
Fremstilling av mellomprodukt (13S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzyloksy-2-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (I-1b):



En løsning av dimetylsulfoksid (87 ml, 1,22 mol) i diklormetan (160 ml) ble dråpevis satt til en løsning av oksalyklorid (64,7 ml, 0,76 mol) i diklormetan (2,5 l) ved -78°C . Etter fullført tilsetning ble en løsning av mellomprodukt (I-1a) (287 g, 0,59 mol) i diklormetan (500 ml) dråpevis satt til ved -78°C . Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i 30 minutter, og trietylamin (417 ml, 2,9 mol) ble satt til dråpevis. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen tillatt å oppvarmes av seg selv til romtemperatur. Reaksjonen ble deretter vasket med 1 M vandig saltsyreløsning (2 l) og vann (2 l) og deretter tørket over magnesiumsulfat. Denne reaksjonsprosedyren ble gjentatt på seks ekvivalente reaksjoner, og etter tørking ble de kombinert og inndampet for å gi aldehyd som en gul olje (1,71 kg). Denne oljen ble løst i isopropanol (2,57 l) og delt i sju like reaksjoner. Til hver av disse ble det tilsatt en 37 % vandig formaldehydløsning

(0,79 L, 10 mol), etterfulgt av den dråpevis tilsetningen av en løsning av natriumhydroksid (32 g, 0,8 mol) i vann (130 ml). Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med saltløsning (2 l) og ekstrahert med etylacetat (2 l). Den organiske fasen ble ytterligere vasket med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (2 l), saltløsning (2 l) og deretter tørket over magnesiumsulfat. De organiske fasene fra de sju reaksjonene ble kombinert, inndampet og residuet renses på silikagel (ved eluering med 4 til 1 opptil 1 til 1 heksaner i etylacetat) for å gi mellomproduktforbindelse (I-1b) som en blanding av anomerer (980 g, 53 % utbytte i løpet av de to trinnene). R_f 0,57 og 0,60 i 1:1 heksaner/etylacetat.

(3S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzylloksy-2,2-bis-(4-metoksybenzylloksymetyl)-tetrahydropyran (I-1c):

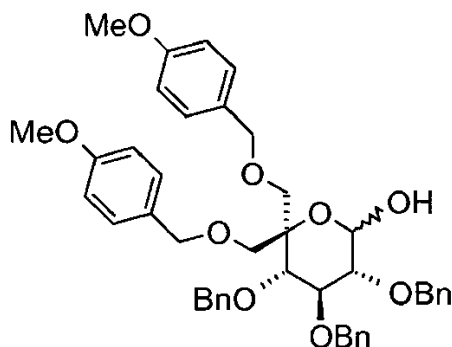


Utgangsmaterialet diol [((3S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzylloksy-2-hydroksymetyl-tetrahydropyran-2-yl)-metanol (I-1b: 10 g, 19,208 mmol) ble løst i *N,N*-dimetylformamid (70 ml) og avkjølt til 0 °C. Natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje, 1,69 g, 42,3 mmol) ble satt til og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved 0 °C i 1 time før tilsetningen av 1-brommetyl-4-metoksy-benzen (5,96 ml, 40,3 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til 60 °C natten over. Blandingen ble avkjølt ned til romtemperatur og reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med etylacetat (2 ganger). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Reaksjonen ble deretter kromatografert over silikagel

(eluerende med en gradient på 0 til 80 % etylacetat i heptan) for å gi 7,55 g (52 % utbytte) av produkt (I-1c). MS 778,8 ($M + NH_4^+$; positiv modus).

(3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1d):

5



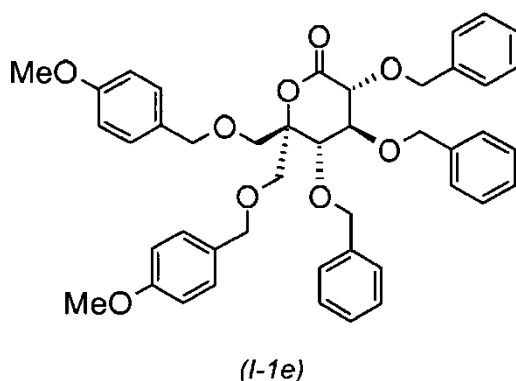
(I-1d)

10

Til en løsning av utgangsmaterialet ((3S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzyloksy-2,2-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran, (I-1c: 7,55 g, 9,92 mmol) i metanol (60 ml) og diklormetan (20 ml) ved romtemperatur ble det satt til palladium(II)klorid (528 mg, 2,98 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 4 timer. TLC indikerte den rene dannelsen av et mer polart produkt. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite® og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble kromatografert over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 80 % etylacetat i heptan for å gi 5,6 g (78 % utbytte) av produkt (L-1d). MS 738,8 ($M + NH_4^+$; positiv modus).

20

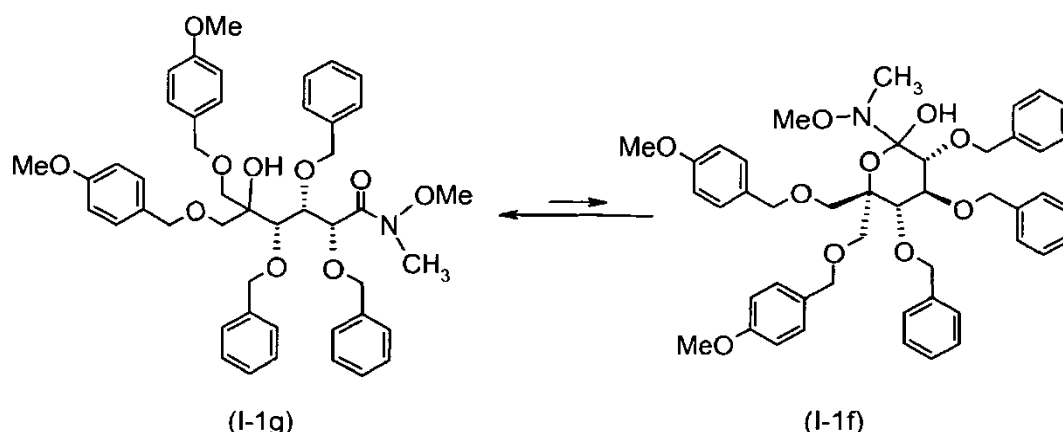
(3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-on (I-1e):



Til en løsning av oksalyl diklorid (1,9 ml, 23 mmol) i diklormetan (65 ml) ved -78 °C ble det satt til en løsning av dimetylsulfoksid (3,3 ml, 47 mmol) i diklormetan (5 ml), og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i 30 minutter. En løsning av utgangsmaterialet ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol, (*I-1d*, 5,6 g, 7,7 mmol) i diklormetan (15,0 ml) ble deretter tilsatt dråpevis, og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter for å la temperaturen stige til -60 °C. Trietylamin (9,7 ml, 69,5 mmol) ble dråpevis satt til og blandingen tillatt å varmes opp til 0 °C over 1 time. Reaksjonen ble stanset ved å tilsette mettet vandig ammoniumkloridløsning og den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 60 % etylacetat i heptan for å produsere produktet (*I-1e*) (4 g, 72 % utbytte).

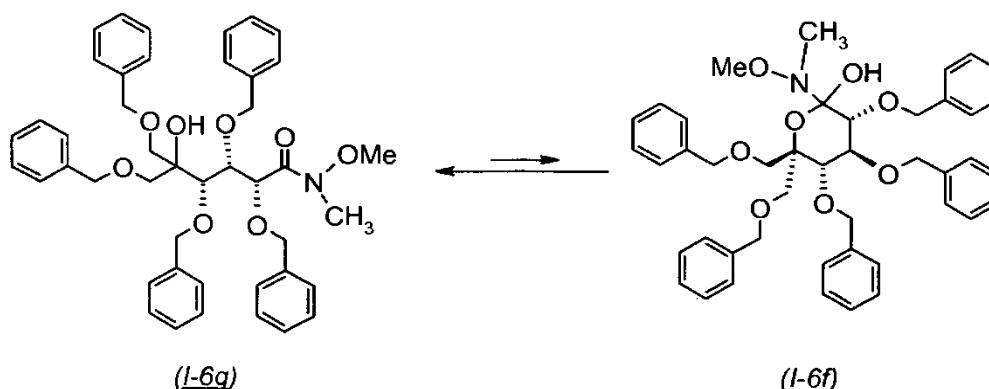
¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) delta ppm 3,24 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 3,40 - 3,47 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 4,07 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 4,15 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,35 - 4,55 (m, 6 H), 4,65 - 4,72 (m, 2 H), 4,82 (d, *J*=11 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J*=11,2 Hz, 1 H), 5,10 (d, *J*=11,1 Hz, 1 H), 6,74 - 6,79 (m, 2 H), 6,81 - 6,85 (m, 2 H), 7,11 (dd, *J*=7,0, 2,5 Hz, 2 H), 7,17 - 7,41 (m, 17 H).

(2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksanoiisk syre metoksy-metyl-amid (*I-1g*) og/eller (3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-2-(metoksy-metyl-amino)-tetrahydropyran-2-ol (*I-1f*):



- 5 Til en løsning av lakton ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-on (I-1e: 10,4 g, 14,5 mmol) og *N,O*-dimetylhydroksylamin hydroklorid (1,77 g, 29,0 mmol) i diklormetan (100 ml) ved 0 °C ble dråpevis satt til en 2,0 M løsning av trimetylaluminium i heksaner (14,5 ml, 29,0 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og stanset ved lang-
- 10 som tilsetning av vandig 1N saltsyreløsning. Den resulterende blandingen ble tillatt å omrøres i 1 time. Den organiske fasen ble separert og vasket med vandig 1N saltsyreløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert ved kromatografi med middels trykk (gradient av 5 til 40 % etylacetat i heptan) for å gi 6,5 g (58 %) av produkt.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 2,62 (br. s., 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,42 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J*=6,9, 3,3 Hz, 1 H), 4,31 - 4,44 (m, 5 H), 4,46 - 4,51 (m, 2H), 4,53 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 4,80 (br. d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 4 H), 7,15 - 7,35 (m, 19 H). ([*M*+*H*⁺] 780,8, positiv modus; [*M*+HCO₂] 824,7, negativ modus). HRMS beregnet for C₄₆H₅₄NO₁₀ (*M*+*H*⁺) 780,3742, funnet 780,3708.
- 20

25 (2R,3S,4S)-2,3,4,6-tetrakis-benzyloksy-5-benzyloksymetyl-5-hydroksy-heksanoisk syre metoksy-metyl-amid (I-6g) og/eller (3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-benzyloksymetyl-2-(metoksy-metyl-amino)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-6f):



5

Denne forbindelse ble fremstilt med utgangspunkt i [((3S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzylloksy-2-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (I-1b) ved bruk av en lignende fremgangsmåte som den som er beskrevet for syntesen av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzylloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzylloksy)-5-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-heksanoisk syre metoksy-metyl-amid (I-1g) og/eller (3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzylloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-2-(metoksy-metyl-amino)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1f) bortsett fra at det alkylende middelet brukt i den eksperimentelle delen som beskriver omdannelsen fra (I-1 b) til (I-1c) var benzylbromid snarere enn para-

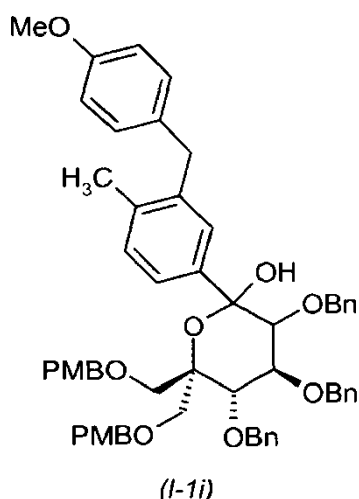
15

¹H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 2,66 (br. s, 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,48 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 3 H), 4,05 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,21 (dd, *J*=6,9, 3,3 Hz, 1 H), 4,36 (d, 1 H, *J* = 11,7 Hz), 4,41 - 4,58 (m, 7 H), 4,68 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H), 4,81 (br. d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,35 (m, 25 H). MS [*M*+*H*⁺] 720,7, positiv modus; [*M*+HCO₂] 764,7, negativ modus).

20

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzylloksy-2-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1i):

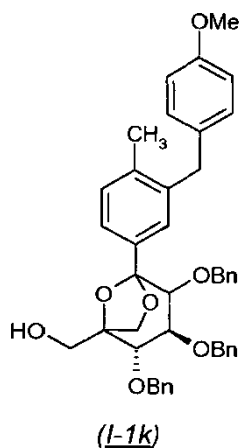
25



n-Butyllitium (0,97 ml, 2,5 M/heksaner, 3,15 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhåndstørket Biotage™ mikrobølgeglass 10–20 ml forseglet med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-2-(4-metoksy-benzyl)-1-metylbenzen (690 mg, 3 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (2,7 ml) ved –78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere en time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksi)-5-(4-metoksy-benzylksymetyl)-heksansyre metoksymetyl-amid (I-1g) (608 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (1,35 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 1,5 timer ved bruk av en sprøytepumpe, og den resulterende blandingen ble omrørt ved –78 °C i 1 time før den ble tillatt å varmes til –20 °C over 14 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble satt til og reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av 1 M vandig saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved bruk av en gradient av 20 til 50 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (440 mg, 61 % utbytte).

HRMS beregnet for C₅₉H₆₂O₁₀Na (M+Na⁺) 953,4235, funnet 953,4236.

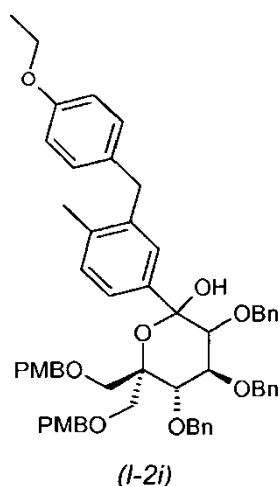
{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-1k):



5

Til en løsning av mellomprodukt I-1i (150 mg) i diklormetan (3 ml) ble det satt til anisol (90 mikroliter, 5 ekvivalenter) etterfulgt av 3 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i cirka 1 time. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert over silikagel (ved bruk av en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan) for å gi det ønskede produktet som en blanding av isomerer (66 mg, 61 % utbytte). MS (LCMS) 673,9 ($M+H^+$; positiv modus).

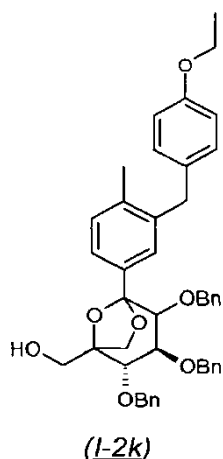
(4S, 5S)-3,4,5-tris-benzylloksy-2-(3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,6-bis-
(4-metoksy-benzylloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-2i):



5 *n*-Butyllitium (0,312 ml, 2,5 M/heksaner, 3,05 ekvivalenter) ble dråpevis satt til
 (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhånd-
 størket Biotage™ mikrobølgeglass 10-20 ml forseglet med kork og plassert under
 en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-1-metyl-
 benzen (238 mg, 3,05 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (0,9 ml) ved -78
 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterlig-
 10 ere en time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzylloksy-5-hydroksy-6-(4-
 metoksy-benzylloksy)-5-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-heksansyre metoksy-
 metyl-amid (I-1g) (200 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (0,6 ml) ble deretter til-
 satt dråpevis i løpet av 1,5 timer ved bruk av en sprøytepumpe, og den resulter-
 ende blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time før den ble tillatt å varmes til
 15 romtemperatur i løpet av 16 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med alumi-
 numsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diame-
 ter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble satt til og reak-
 sjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning. Den
 resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter.
 20 Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesi-
 umsulfat, filtrert og konsentrert. Råmaterialet ble kromatografert ved bruk av
 Biotage™ automatisert kromatografienhet (to 10g silikagelkolonner i rack; ved
 eluering med en gradient på 0 til 60 % etylacetat i heptan) for å gi produktet
 som en blanding av isomerer (136 mg, 56 % utbytte). MS (LCMS) 968 (M+Na⁺;
 25 positiv modus).

{(2*S*,3*S*)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-2k):

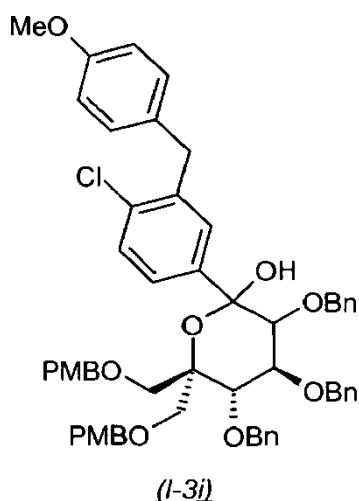
5



Til en løsning av mellomproduktet I-2i (136 mg, 0,145 mmol) i diklormetan (4 ml) ble det satt til anisol (310 mikroliter, ~5 ekvivalenter) etterfulgt av 4 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert ved bruk av ISCO[™] combiflash[®] companion[®] automatisert kromatografienhet (4g silikagelkolonne) og ved eluering med en gradient på 0 til 70 % etylacetat i heptan for å gi det ønskede produktet som en blanding av isomerer (85 mg, 85 % utbytte). MS (LCMS) 687,7 (M+H⁺; positiv modus).

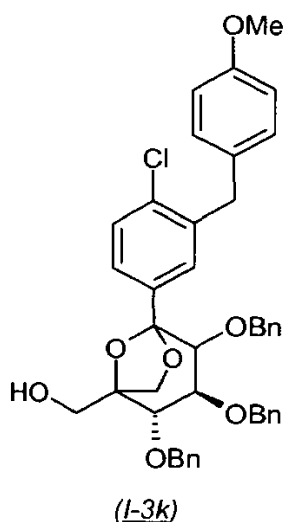
(4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-3i):

20



n-Butyllitium (0,97 ml, 2,5 M/heksaner, 3,15 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhåndstørket Biotage™ mikrobølgeglass 10-20 ml forseglet med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-1-klor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen (725 mg, 2,95 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (2,7 ml) ved -78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere en time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksansyre metoksymetyl-amid (I-1g) (616 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (1,35 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 1,5 timer ved bruk av en sprøytepumpe, og den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time før den ble tillatt å varmes til -20 °C over 14 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble satt til og reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (530 mg, 71 % utbytte).

{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-(4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bicyclo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-3k):



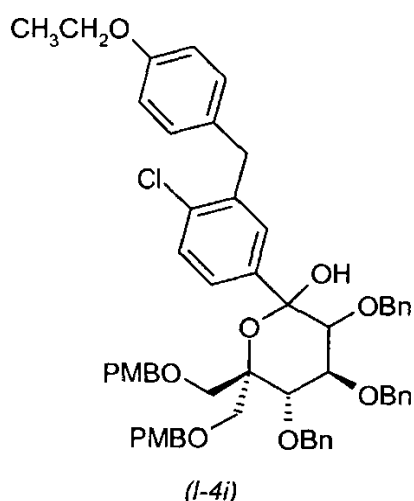
5

Til en løsning av mellomproduktet I-3i (530 mg) i diklormetan (11 ml) ble det satt til anisol (300 mikroliter, 5 ekvivalenter) etterfulgt av 11 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan for å gi produktet som en blanding av isomerer (229 mg, 59 % utbytte). MS (LCMS) 693,6 ($M+H^+$; positiv modus).

10

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-4i):

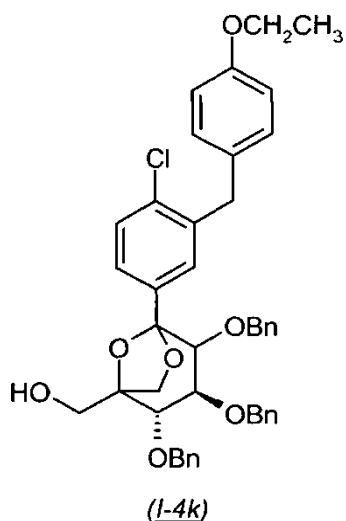
15



5 *n*-Butyllitium (1,0 ml, 2,5 M/heksaner, 3,25 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhåndstørket Biotage[™] mikrobølgeglass 10–20 ml forseglet med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-1-klor-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen (815 mg, 3,25 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (2,9 ml) ved –78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere en
 10 time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksansyre metoksy-metyl-amid (I-1g) (600 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (1,45 ml) ble deretter tilsatt dråpevis over 1,3 timer ved bruk av en sprøytepumpe, og den resulterende blandingen ble omrørt ved –78 °C i 1 time før den ble tillatt å varmes til –25 °C over 14
 15 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble satt til og reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble
 20 separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (280 mg, 38% utbytte).

HRMS beregnet for C₅₉H₆₁O₁₀ClNa (M+Na⁺) 987,3845, funnet 987,3840.

25 {(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]okt-1-yl]-metanol (I-4k):



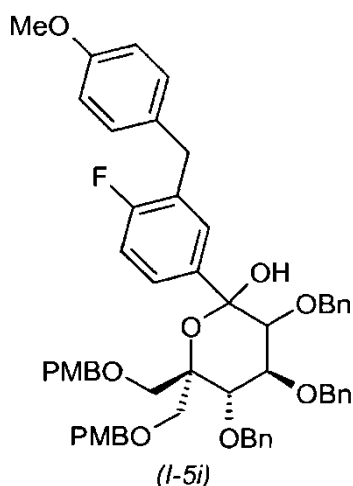
5

Til en løsning av mellomproduktet I-4j (1,46 g) i diklormetan (31 ml) ble det satt til anisol (900 mikroliter, ~5 ekvivalenter) etterfulgt av 31 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 30% etylacetat i heptan for å gi produktet som en blanding av isomerer (670 mg, 63% utbytte). HRMS beregnet for $C_{43}H_{44}O_7Cl$ ($M+H^+$) 707,2770, funnet 707,2765.

10

15

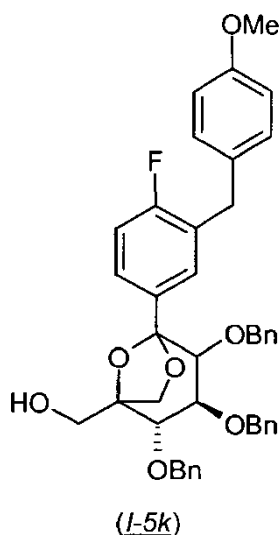
(4S,5S)-3,4,5-tris-benzylloksy-2-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-(4metoksy-benzylloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-5i):



n-Butyllitium (462 mikroliter, 2,5 M/heksaner, 3,0 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhåndstørket Biotage[™] mikrobølgeglass 10–20 ml forseglet med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-1-fluor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen (341 mg, 3 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (1,4 ml) ved –78 °C under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time. Deretter en løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksi)-5-(4-metoksy-benzyloksi-metyl)-heksansyre metoksy-metyl-amid (I-1g) (300 mg, 0,385 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (0,70 ml) ble dråpevis satt til svært langsomt (1 dråpe hvert 5. sekund), og den resulterende blandingen ble omrørt ved –78 °C i ytterligere en time før oppvarming til 10 °C i løpet av 12 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminiumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Reaksjonen ble fortynnet med dietyleter og stanset ved den dråpevis tilsetningen av vandig 1 N saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (199 mg, 55 % utbytte).

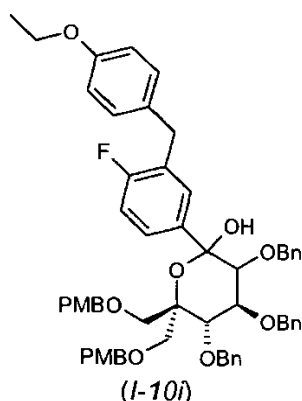
{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo(3,2,1)okt-1-yl}-metanol (I-5k):

5



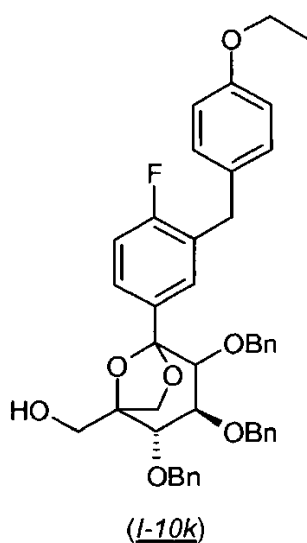
Til en løsning av (4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-(4metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-5j; 191 mg, 0,204 mmol) i diklormetan (3,75 ml) ble det satt til anisol (0,178 ml, 1,63 mmol) etterfulgt av en 20 % løsning av trifluoreddiksyre i diklormetan (3,75 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (115 mg, 83 % utbytte). MS (LCMS) 677,7 (M+H⁺; positiv modus).

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyil]-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-10i)



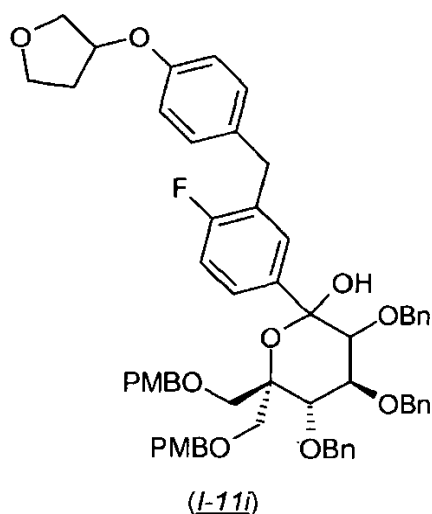
n-Butyllitium (508 mikroliter, 2,5 M/heksaner, 3,0 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning av 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-1-fluorbenzen (392,0 mg, 1,27 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1,5 ml) ved -78 °C under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time. Deretter ble en løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksansyre metoksy-metyl-amid I-1g (330,0 mg, 0,423 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (0,75 ml) dråpevis satt til svært langsomt (1 dråpe hvert 5. sekund), og den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere enn time før oppvarming til 10 °C i løpet av 12 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminiumsfolie for holde temperaturen lav). Reaksjonen ble fortynnet med dietyleter og stanset ved den dråpevise tilsettingen av vandig 1 N saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (180 mg, 44 % utbytte).

{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3,2,1]okt-1-yl}-metanol (I-10k)



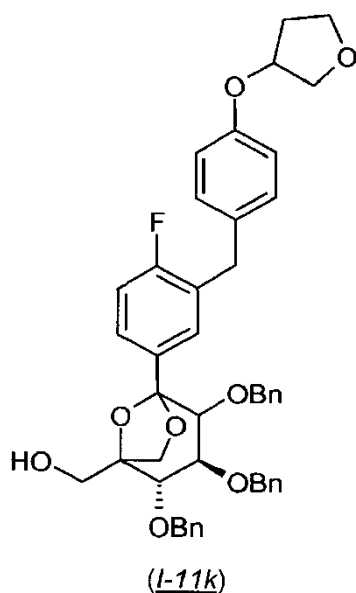
Til en løsning av mellomprodukt I-10i (180,0 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det satt til anisol (0,175 ml, 1,60 mmol) etterfulgt av en 20 % løsning av trifluoreddiksyre i diklormetan (2,0 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensed ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (85,0 mg, 64 % utbytte).

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-11i)

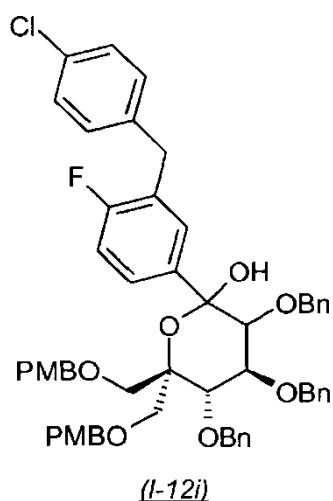


n-Butyllitium (1,0 ml, 2,5 M/heksaner, 3,0 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1
5 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning av 3-[4-(5-brom-2-fluor-
benzyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan (878 mg, 2,50 mmol) i vannfritt tetrahydrofu-
ran (3,0 ml) ved -78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne
temperaturen i 1 time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-
hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksi)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-
10 heksansyre metoksy-metyl-amid I=1g (650 mg, 0,833 mmol) i vannfritt tetra-
hydrofuran (1,5 ml) ble deretter tilsatt dråpevis svært langsomt (0,9 ml/time),
og den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere en time før
oppvarming til 10 °C i løpet av 12 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med
aluminumsfolie for holde temperaturen lav). Reaksjonen ble fortynnet med die-
15 tyleter og stanset ved den dråpevis tilsetningen av vandig 1 N saltsyreløsning.
Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minut-
ter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over mag-
nesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede re-
siduet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gra-
20 dient av 10 til 40 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av
isomerer (287 mg, 34 % utbytte).

((2S,3S)-2,3,4-tris-benzylloksy-5-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ylloksy)-benzyl]-fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl)-metanol (I-11k)

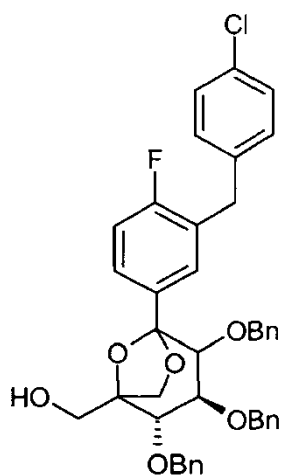


- 5 Til en løsning av (4*S*,5*S*)-3,4,5-Tris-benzyloksi-2-{4-fluor-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol I-11i (275 mg, 0,28 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det satt til anisol (0,250 ml, 2,29 mmol) etterfulgt av en 20 % løsning av trifluorediksyre i diklormetan (8,0 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (168 mg, 83 % utbytte).
- 10
- 15 (4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benzyloksi-2-[3-(4-klor-benzyl)-4-fluor-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-12i):



n-Butyllitium (1,0 ml, 2,5 M/heksaner, 3,1 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1
 5 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhåndstørket Biotage™ mikrobølgeglass 10–20 ml forseglet med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-brom-2-(4-klor-benzyl)-1-fluor-benzen (702 mg, 2,9 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (3,0 ml) ved –78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i 25 minutter. En
 10 løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksi)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksansyre metoksy-metyl-amid (I-1g) (621 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (1,5 ml) ble deretter tilsatt dråpevis ved bruk av en sprøytepumpe (0,9 ml/time), og den resulterende blandingen ble omrørt ved lav temperatur i ytterligere 17 timer (plassert i et dypt dewarkar
 15 dekket med aluminumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning (1,5 ml). Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Blanding
 20 den ble fortynnet med mettet vandig ammoniumklorid (15 ml) og ble ekstrahert med etylacetat (15 ml x 3). Den kombinerte organiske løsningen ble vasket med saltløsning (30 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (477 mg, 64 % utbytte).

{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-[3-(4-klor-benzyl)-4-fluor-fenyl]-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-12k):

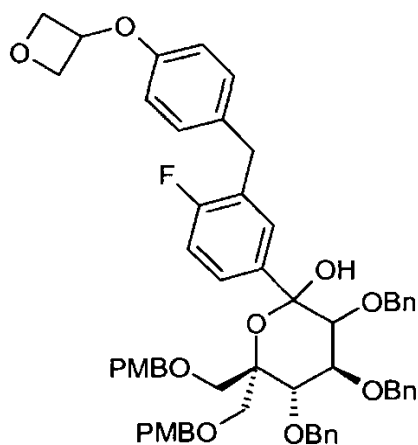


(I-12k)

- 5 Til en løsning av mellomproduktet I-12i (243 mg) i diklormetan (9 ml) ble det satt til anisol (0,15 ml, 5,3 ekvivalenter) etterfulgt av trifluoreddiksyre (1,0 ml, 50 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan for å gi produktet som en blanding av isomerer (102 mg, 58 % utbytte).

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzylloksy-2-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-13i)

15

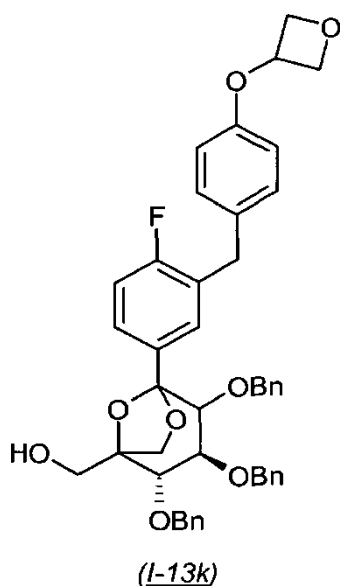


(I-13i)

n-Butyllitium (1,12 ml, 2,5 M/heksaner, 3,0 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1
 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning av 3-[4-(5-Brom-2-fluor-
 5 benzyl)-fenoksy]-oksetan (942,0 mg, 2,79 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran
 (3,0 ml) ved -78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne tem-
 peraturen i 1 time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-
 6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksansyre me-
 10 toksy-metyl-amid I-1g (725,0 mg, 0,930 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1,5
 ml) ble deretter tilsatt dråpevis svært langsomt (0,9 ml/time), og den resulter-
 ende blandingen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere en time før oppvarming til
 10 °C i løpet av 12 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminiumsfolie for
 holde temperaturen lav). Reaksjonen ble fortynnet med dietyleter og stanset ved
 den dråpevis tilsetningen av vandig 1 N saltsyreløsning. Den resulterende tofa-
 15 sede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske
 fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert
 og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble renset ved
 flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 40 %
 etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (535 mg, 59
 20 % utbytte).

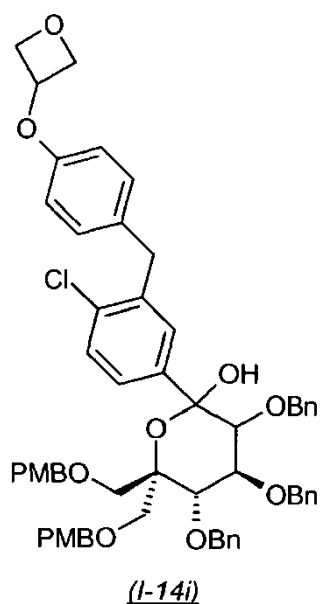
((2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-
fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl]-metanol (I-13k)

25



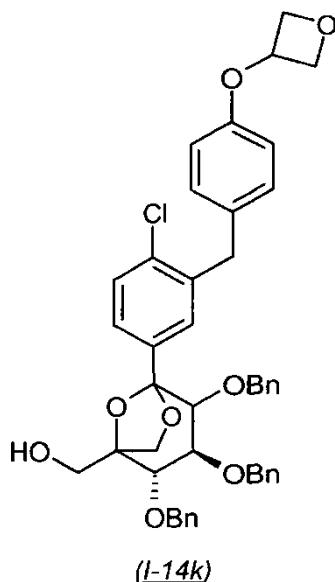
Til en løsning av (4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol I-13i (535 mg, 0,548 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det satt til anisol (0,480 ml, 4,38 mmol) etterfulgt av en 20 % løsning av trifluoreddiksyre i diklormetan (8,0 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede residuet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan) for å gi produktet som en blanding av isomerer (300 mg, 76 % utbytte).

(4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-{4-klor-3-{4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl}-fenyl}-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-14i):



n-Butyllitium (0,97 ml, 2,5 M/heksaner, 3,15 ekvivalenter) ble dråpevis satt til (1 dråpe hvert 5. sekund) en oksygenavgasset løsning (plassert i et forhånd-størket Biotage™ mikrobølgeglass 10–20 ml forseget med kork og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 3-(4-(5-brom-2-klorbenzyl)fenoksy)oksetan (824 mg, 2,95 ekvivalenter) i vannfritt tetrahydrofuran (2,7 ml) ved –78 °C, og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere en time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksi)-5-(4-metoksy-benzyloksi-metyl)-heksansyre metoksy-metyl-amid (I-1g) (616 mg) i vannfritt tetrahydrofuran (1,35 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 1,5 timer ved bruk av en sprøytepumpe, og den resulterende blandingen ble omrørt ved –78 °C i 1 time før den ble tillatt å varmes til –20 °C over 14 timer (lagt i et dypt dewarkar dekket med aluminumsfolie for holde temperaturen lav; størrelse på dewarkaret: utvendig diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble satt til og reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved bruk av en gradient på 0–50 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (563 mg, 72 % utbytte).

((2S, 3S)-2,3,4-Tris-benzyloksi-5-{4-klor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl)-metanol (I-14k):



5

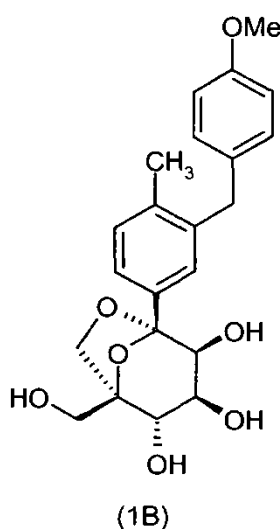
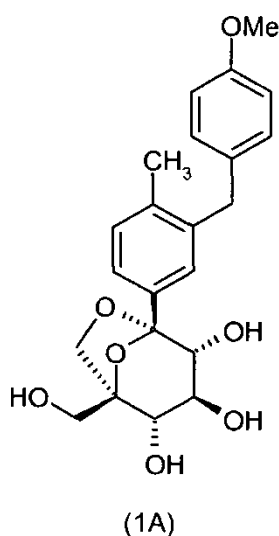
Til en løsning av mellomproduktet (4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-{4-klor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol I-14i (282 mg) i diklormetan (2,84 ml) ble det satt til anisol (200 mikroliter, ~7 ekvivalenter) etterfulgt av 3,07 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Blandingen ble konsentrert og råmaterialet ble kromatografert over silikagel ved bruk av en gradient av 10 til 50 % etylacetat i heptan for å gi produktet som en blanding av isomerer (186 mg, 89 % utbytte).

15

Eksempel 1

(1S,2S, 3S,4R, 5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (1A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (1B):

20



Til en løsning av {(2*S*,3*S*)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-1k: 236 mg) i etanol/tetrahydrofuran (7 ml, 4/1 volum) ble det suksessivt satt til maursyre (270 mikroliter, 19 ekvivalenter) og palladiumsvart (150 mg, 4 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Palladiumet ble filtrert bort og råblandingens oppnådd etter inndamping av løsningsmiddel ble rensed ved kromatografi over silikagel ved eluering med en gradient av 85 til 100 % etylacetat i heptan. Blandingens av oppnådde produkter ble rensed ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 phenomenex-kolonne Luna 5 mikrometer 150 x 21,20 mm, 20 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre:vann/0,1 % maursyre; 20 til 60 % acetonitril/0,1 % maursyre over 20 minutter. UV-deteksjon: 254 nm. HPLC indikerte et diastereoisomerforhold på 3:1 (1A:1B).

1A: (55 mg, 39 % utbytte); R_t = 10,9 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk. MS (LCMS) 403,3 ($M+H^+$; positiv modus) 447,3 ($M+HCO_2^-$, negativ modus).

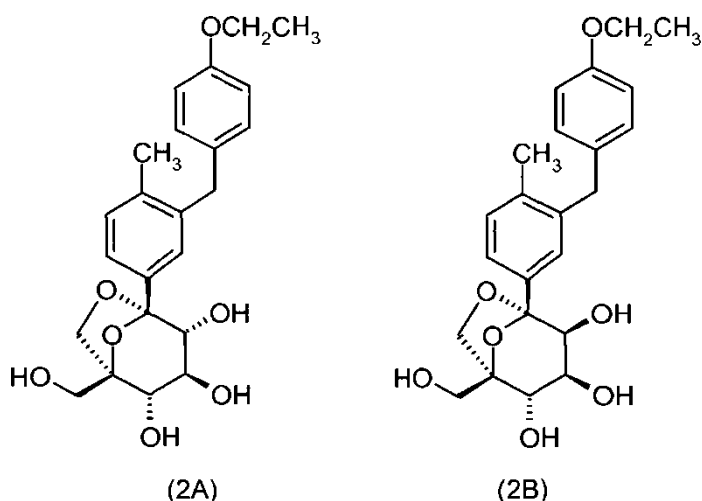
¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) delta 7,33 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 7,6 og 1,6 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,13 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,90 (s, 2H), 3,82 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,77 (dd, 1H, J = 8,2 og 1,2 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 7,5 og 1,5 Hz), 2,16 (s, 3H).
HRMS beregnet for C₂₂H₂₇O₇ (M+H⁺) 403,1751, funnet 403,1737.

1B: (20 mg, 14 % utbytte); R_t = 11,5 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk. MS (LCMS) 403 (M+H⁺; positiv modus) 447 (M+HCO₂⁻, negativ modus).

¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) delta 7,38 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,33 (dd, 1H, J = 7,9 og 1,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,93 (t, 1H, J=2,2 Hz), 3,91 (br. s, 2H), 3,88 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,75 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,49 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,16 (s, 3H).

Eksempel 2

(1S,2S, 3S,4R, 5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (2A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (2B)



Til en løsning av {(25,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-2k: 85 mg, 0,12 mmol) i etanol/tetrahydrofuran (7 ml, ~4/1 volum) ble det suksessivt satt til maursyre (95 mikroliter, 19 ekvivalenter) og palladiumsvart (53 mg, 4 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Palladiumet ble filtrert bort og råblandingen oppnådd etter inndamping av løsningsmiddel ble rensset ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 phenomenex-kolonne Luna 5 mikrometer 150 x 21,20 mm, 20 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre:vann/0,1 % maursyre; 20 til 60 % acetonitril/0,1 % maursyre over 20 minutter. UV-deteksjon: 254 nm. HPLC indikerte et diastereoisomerforhold på 4:1 (2A:2B).

2A: (20 mg; 38 % utbytte) $R_t = 12,7$ minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

MS (LCMS) 417,3 ($M+H^+$; positiv modus); 461,4 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 1,34 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,60 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 3,66 (t, $J=8$ Hz, 1 H), 3,68 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,78 (d, 1 H, $J=8,8$ Hz), 3,84 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,97 (q, $J=7$ Hz, 2 H),

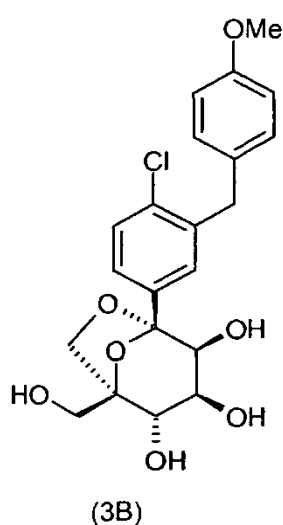
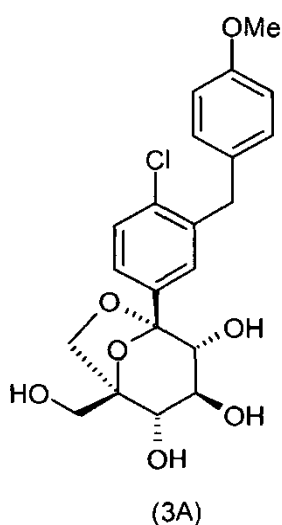
4,15 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 7,12 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J=7,9$ og 1,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

2B: (5 mg; 9 % utbytte) $R_t = 13,2$; minutter fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

MS (LCMS) 417,3 ($M+H^+$; positiv modus); 461,4 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 1,34 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,52 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 3,77 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 4,00-3,84 (m, 8 H), 4,04 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,79-6,75 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 7,12 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J=7,7$ og 1,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=1,9$ Hz, 1H).

Eksempel 3

(1S,2S,3S, 4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3-2-1]oktan-2,3,4-triol (3A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (3B):



Til en løsning av {(2*S*,3*S*)-2,3,4-*tris*-benzyloksy-5-[4-*klor*-3-(4-*metoksy*-benzyl)-*fenyl*]-6,8-*dioksa-bisyklo*[3.2.1]*okt*-1-yl}-*metanol* (I-3k: 229 mg) i etanol/tetrahydrofuran (7 ml, 4/1 volum) ble det suksessivt satt til maursyre (270 mikroliter, 20 ekvivalenter) og palladiumsvart (140 mg, 4 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 time ble ytterligere maursyre (270 mikroliter, 20 ekvivalenter) og palladiumsvart (140 mg, 4 ekvivalenter) tilsatt og blandingen ble tillatt å omrøres i ytterligere en time ved romtemperatur. Palladiumet ble filtrert bort og råblandingens oppnådd etter inndamping av løsningsmiddel ble rensset ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 phenomenex-kolonne Luna 5 mikrometer 150 x 21,20 mm, 20 ml/minutter, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre:vann/0,1 % maursyre; 20 til 60 % acetonitril/0,1%maursyre over 20 minutter. UV-deteksjon: 254 nm. HPLC indikerte et diastereoisomerforhold på 1,4:1 (3A:3B).

3A: (50 mg; 36 % utbytte) R_t = 12,1 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og konsentrert under redusert trykk.

MS (LCMS) 423,3 ($M+H^+$; positiv modus); 467,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,43 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,01 (s, 2H), 3,81 (d, 1H, $J=12,5$ Hz), 3,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,73 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,63 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 3,57 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz). HRMS beregnet for $C_{21}H_{24}O_7Cl$ ($M+H^+$) 423,1205, funnet 423,1192.

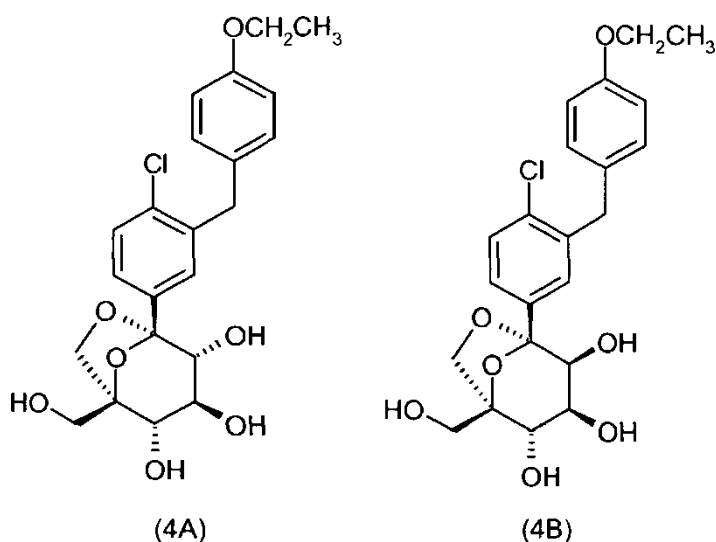
3B: (37 mg; 27 % utbytte) R_t = 12,8 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og konsentrert under redusert trykk.

MS (LCMS) 423,3 ($M+H^+$; positiv modus) 467,3 ($M+HCO_2^-$, negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,50 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz) 7,42 (dd, 1H, $J = 8,3$ og 1,9 Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 2H),

4,06-4,01 (m, 3H), 3,91-3,83 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,51 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 4

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (4A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (4B):



Til en løsning av {(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-4k: 335 mg) i etanol/tetrahydrofuran (10 ml, 4/1 volum) ble det suksessivt satt til maursyre (420 mikroliter, 22 ekvivalenter) og palladiumsvart (208 mg, 4 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 time ble ytterligere maursyre (420 mikroliter, 22 ekvivalenter) og palladiumsvart (208 mg, 4 ekvivalenter) tilsatt og blandingen ble tillatt å omrøres i ytterligere en time ved romtemperatur. Palladiumet ble filtrert bort og råblandingen oppnådd etter inndamping av løsningsmiddel ble rensset ved preparativ HPLC.

Preparativ HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne 5 mikrometer 30 x 100 mm, 40 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre i løpet av 18 minutter; UV-deteksjon: 220 nm. HPLC indikerte et diastereomerforhold på 1,1:1 (4A:4B).

5

4A: (60 mg, 29 % utbytte); R_t = 12,4 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

10

MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; positiv modus); 481,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,43 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,3 og 2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,96 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,81 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 8,3 og 1,3 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,63 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 3,57 (dd, 1H, J = 7,5 og 1,3 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 6,9 Hz). HRMS beregnet for $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, funnet 437,1360.

15

4B: (30 mg, 15 % utbytte); R_t = 13,2 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

20

MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; positiv modus) 481,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,48 (d, 1H, J = 1,9 Hz) 7,40 (dd, 1H, J = 8,1 og 1,9 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,95 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,49 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7 Hz). HRMS beregnet for $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, funnet 437,1358.

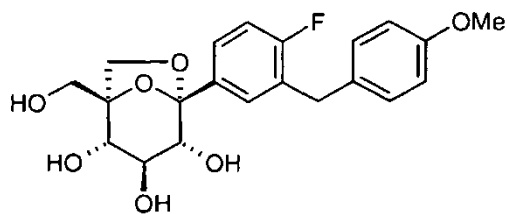
25

30

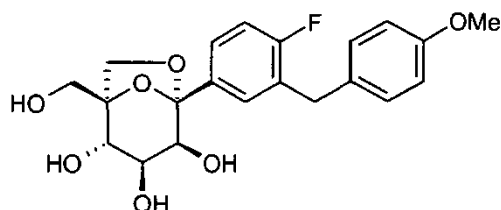
Eksempel 5

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (5A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (5B):

35



(5A)



(5B)

5

Til en løsning av {(2S,3S)-2,3,4-Tris-benzyløksy-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-
benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (115 mg, 0,170
mmol) i en 4:1-løsning av etanol/tetrahydrofuran (10 ml) ble det suksessivt satt
til maursyre (137 mikroliter, 3,42 mmol) og palladiumsvart (73 mg, 0,687
mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 ti-
mer ble ytterligere maursyre (137 mikroliter, 3,42 mmol) og palladiumsvart (73
mg, 0,687 mmol) satt til. Etter 18 timer ble reaksjonsblandingens filtrert og filtra-
tet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende ubearbeidede residuet
ble renset ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient på
0 til 15 % metanol i diklormetan) for å gi 64 mg av et hvitt fast stoff. Blandingens
av isomerer ble renset ved preparativ HPLC.

10

15

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 phenomenex-kolonne Luna
5 mikrometer 150 x 21,20 mm, 20 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 %
maursyre:vann/0,1 % maursyre; 20 til 80 % acetonitril/0,1 % maursyre over 20
minutter). UV-deteksjon: 254 nm. HPLC indikerte et diastereomerforhold på 1:1
(5A:5B).

20

25

5A: (6 mg; 9 % utbytte) R_t = 8,5 minutter; fraksjonene som inneholdt produktet
ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og
heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og
tørket under redusert trykk.

30

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 3,55 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,58 (dd,
 $J=7,5$, 1,2 Hz, 1 H), 3,64 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3

H), 3,77 (dd, $J=8,3, 1,2$ Hz, 1 H), 3,83 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,76 - 6,84 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9, 8,3$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H); MS: 407,4 ($M+H^+$; positiv modus); 451,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus)

5

5B: (12 mg; 17 % utbytte) $R_t = 9$ minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble utfelt fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faste stoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

10

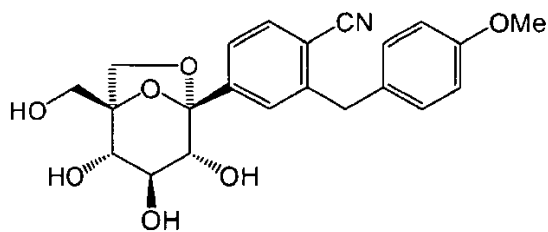
1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 3,51 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,75 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3,83 - 3,93 (m, 6 H), 4,03 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9, 8,5$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 2 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H); MS: 407,4 ($M+H^+$; positiv modus); 451,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus)

15

Eksempel 6

2-(4-metoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroxy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksa-bisyklo[3,2,1]okt-5-yl)-benzonitril (6A):

20



(6A)

25

n-Butyllitium (1,04 ml, 2,6 mmol, 2,5 M i heksan) ble satt til en løsning av isopropylmagnesiumbromid (1,27 ml, 1,27 mmol, 1 M i tetrahydrofuran) ved 0 °C. Etter å ha vært omrørt i 30 minutter ble den resulterende blandingen avkjølt til -78 °C og en løsning av 4-brom-2-(4-etoksy-benzyl)-benzonitril (380 mg, 1,20 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) ble satt til. Den grønnaktige blandingen ble omrørt i 1 time ved -78 °C og en løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4,6-tetrakis-

30

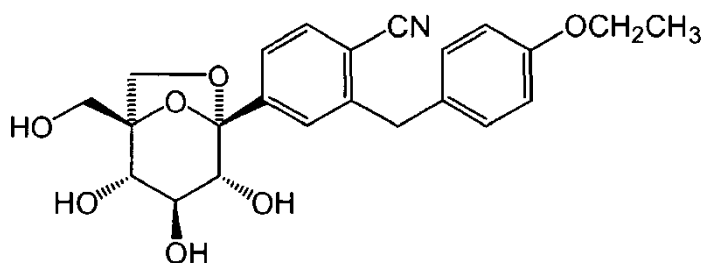
- benzyloksy-5-benzyloksymetyl-5-hydroksy-heksansyre metoksy-metyl-amid (I-6g) (700 mg, 0,972 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) ble satt til svært langsomt (over 20 minutter, 1 dråpe hvert 5. sekund). Løsningen ble omrørt ved -78 °C i 1 time og langsomt oppvarmet til romtemperatur over 3 timer. Reak-
- 5 sjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1 M saltsyreløsning og deretter fortynnet med etylacetat. Den resulterende tofasede blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, for å gi råpro-
- 10 duktet. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient på 0 til 20 % etylacetat i heptan for å gi det ønskede mellomproduktet 2-(4-Etoksy-benzyl)-4-((4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-benzyloksymetyl-2-hydroksy-tetrahydro-pyran-2-yl)-benzonitril (300 mg; 34 % utbytte). MS 918,8 (M+Na⁺, positiv modus).
- 15 Borontriklorid (4,18 ml, 4,18 mmol, 1 M løsning i heksan) ble satt til løsningen av det ovenstående mellomproduktet (250 mg, 0,279 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ved -78 °C. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 10 minutter og deretter oppvarmet til romtemperatur natten over. Blandingen ble stanset med vann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (50 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over natrium-
- 20 sulfat og inndampet til tørrhet. Rensing ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med metanol i diklormetan: 1 til 9 i volum) ga det ønskede mellomproduktet 2-(4-Hydroksy-benzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-benzonitril (35 mg, 30 % utbytte).
- 25 Kaliumkarbonat (28 mg, 0,2 mmol) ble satt til en løsning av det ovenstående mellomproduktet (34 mg, 0,077 mmol) i aceton (0,4 ml), etterfulgt av iodometan (7 mikroliter, 0,11 mmol) ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved 45 °C natten over. Blandingen ble fortynnet med etylacetat (60 ml) og vasket med
- 30 vann. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Rensing ved preparativ tynnsjikt-kromatografi over silikagel (ved eluering med metanol i diklormetan: 1 til 9 i volum) tillot isolering av det ønskede produktet 6A (18 mg; 57 % utbytte).
- 35 ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) delta 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 7,6 Hz,

1H), 4,14 (s, 2H), 3,86 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H); 3,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H); MS 458,4 ($M + HCO_2^-$; negativ modus).

5 Eksempel 7

2-(4-etoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-benzonitril(7A):

10



(7A)

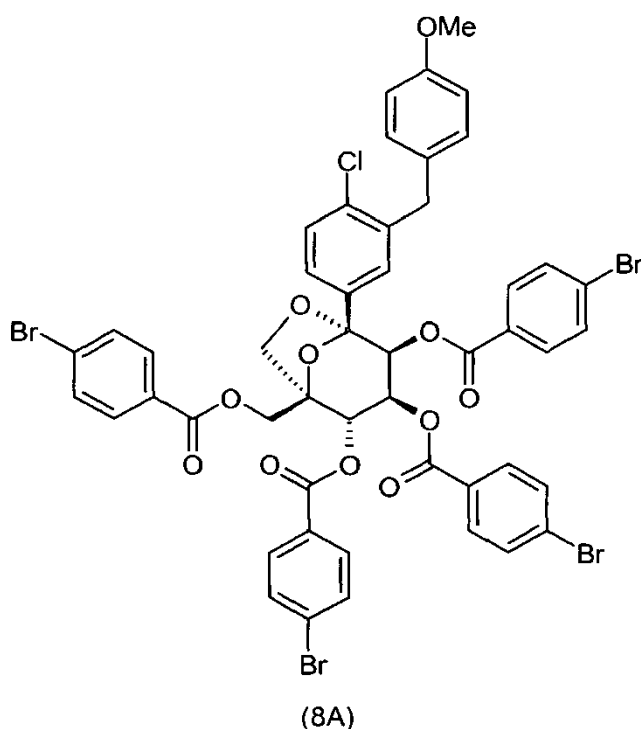
15 Kaliumkarbonat (8 mg, 0,058 mmol) ble satt til en løsning av mellomprodukt 2-(4-hydroksy-benzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-benzonitril (se eksempel 6; 8,9 mg, 0,022 mmol) i aceton (0,4 ml), etterfulgt av jodetan (4 mikroliter, 0,044 mmol) ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved 45 °C natten over. Blandingen ble
20 fortynnet med etylacetat (60 ml) og vasket med vann. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Rensing ved preparativ tynn-sjiktskromatografi over silikagel (ved eluering med metanol i diklormetan: 1 til 9 i volum) tillot isolering av det ønskede produktet 7A (2,4 mg; 26 % utbytte).

25 1H NMR (metanol- d_4) delta 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,86 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H); 3,80 (dd, $J = 8,0$ og 1,2 Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 7,5$ og 1,2 Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS 472,1 ($M + HCO_2^-$; negativ modus).
30

Eksempel 8 illustrerer fremstillingen av et krystallinsk derivat av forbindelsen ifølge eksempel 3B for å bekrefte strukturen og stereokjemien i eksempel 3B.

5 Eksempel 8

Per 4-brombenzoylering av (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (3B) for å gi (8A):



Til en løsning av (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (3B) (11 mg, 0,026 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (600 mikroliter) ble det ved romtemperatur tilsatt N,N-diisopropyletylamin (32 mikroliter, 7 ekvivalenter) og 4-dimetylaminopyridin (3 mg, 0,9 ekvivalenter) etterfulgt av *para*-brombenzoylchlorid (35 mg, 6 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 62 timer. Etylacetat og vann ble tilsatt og den orga-

niske fasen ble suksessivt vasket med 0,5 M vandig saltsyreløsning og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert, konsentrert og råmaterialet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient av 15 til 30 % etylacetat i heptan for å gi 27 mg produkt (90 % utbytte).

^1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta 7,82 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,58-7,46 (m, 8H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H, $J = 9,6$ og 1 Hz), 5,98 (dd, 1H, $J = 9,6$ og 4,4 Hz), 5,89 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 4,70 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 4,65 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 4,60 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,73 (s, 3H).

Enkrystaller ble oppnådd ved dampdiffusjonsteknikker ved bruk av heptan og etylacetat som løsningsmidler. Smeltepunkt = 191 °C. Røntgenanalyse av enkrystall. En representativ krystall ble undersøkt og et 1 Å-datasett (maks. sin $\Theta/\lambda=0,5$) ble samlet på et Bruker APEX II/R diffraktometer. Friedel-par ble samlet for å muliggjøre bestemmelsen av den absolutte konfigurasjonen. Atomspredningsfaktorer ble tatt fra International Tables for Crystallography. Se International Tables for Crystallography, Vol. C, s. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Alle krystallografiske beregninger ble muliggjort av SHELXTL-systemet. Se SHELXTL, Version 5,1, Bruker AXS, (1997). Alle diffraktometerdata ble samlet ved romtemperatur. Angjeldende krystall, datainnsamling og raffinering er sammenfattet i tabell 1 under.

Tabell 1

Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 8A.		
Empirisk formel	$\text{C}_{49}\text{H}_{35}\text{O}_{11}\text{Br}_4\text{Cl}$	
Formelvekt	1154,86	
Temperatur	296(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystalssystem	Monoklinisk	
Romgruppe	C2	
Enhetscelledimensjoner	$a = 23,7485(6)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 6,3175(2)$ Å	$\beta = 104,4910(10)^\circ$.

Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 8A.		
	$c = 32,3167(8) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volum	$4694,3(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densitet (beregnet)	$1,634 \text{ Mg/m}^3$	
Absorpsjonskoeffisient	$5,216 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	2296	
Krystallstørrelse	$0,12 \times 0,03 \times 0,02 \text{ mm}^3$	
Tetaområde for datainnsamling	3,75 til $50,43^\circ$.	
Innsamlede refleksjoner	8339	
Uavhengige refleksjoner	3932 [$R(\text{int}) = 0,0491$]	
Fullstendighet til teta = $50,43^\circ$	89,7 %	
Absorpsjonskorreksjon	Empirisk absorpsjonskorreksjon	
Raffineringsmetode	Minste kvadraters metode med full matrise på F^2	
Data/begrensninger/parametere	3932/1/587	
Egnethet på F^2	0,967	
R-sluttindekser [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0371$, $wR2 = 0,0854$	
Absolutt strukturparameter	$-0,03(2)$	
Ekstinksjonskoeffisient	$0,00011 (3)$	
Største diff. topp og hull	$0,297$ og $-0,294 \text{ e.\AA}^{-3}$	

5 En prøvestruktur ble oppnådd ved direkte metoder. Prøvestrukturen ble rutinemessig raffinert. Hydrogenposisjoner ble beregnet overalt der det var mulig. Metylhydrogenene ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og deretter idealisert. Hydrogenparametrene ble lagt til i strukturfaktorberegningene, men ble ikke raffinert. Skiftene beregnet i de endelige syklusene med raffinering med minste kvadraters metode var alle mindre enn 0,1 av de tilsvarende standardavvikene. Den endelige R-indeksen var 3,71 %. En endelig differanse-Fourier av-

dekket ingen manglende eller feil plasserte elektroner. Den raffinerte strukturen ble plottet ved hjelp av SHELXTL plottingspakken (figur 1). Den absolutte konfigurasjonen ble bestemt med Flacks metode. Se Flack, H.D., *Acta Crystallogr.*, A39, 876, (1983).

5

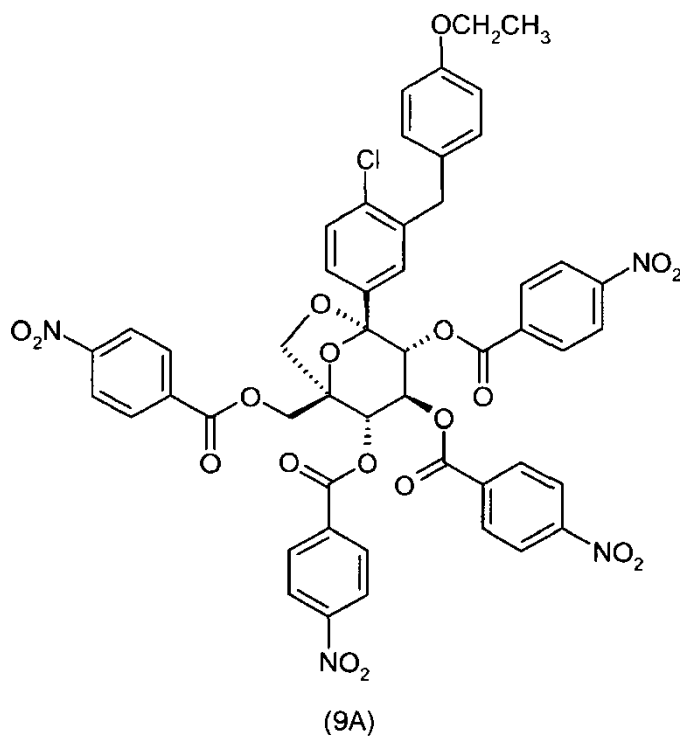
Eksempel 9 illustrerer fremstillingen av et krystallinsk derivat av forbindelsen ifølge eksempel 4A for å bekrefte strukturen og stereokjemien i eksempel 4A.

Eksempel 9

10

Per 4-nitrobenzoylering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (4A) for å gi (9A):

15



20

Til en løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (4A: 10,6 mg, 0,024 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (300 mikroliter) avkjølt ved 0 °C ble det satt til *N,N*-diisopropyletylamin (30 mikroliter, 7 ekvivalenter) og 4-dimetylaminopyridin

(3 mg, 1 ekvivalenter) etterfulgt av para-nitrobenzoylchlorid (27 mg, 6 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 60 °C i 6 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, etylacetat og vann ble tilsatt og den organiske fasen ble suksessivt vasket med 0,5 M vandig saltsyreløsning og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert, konsentrert og råmaterialet ble rensset ved flashkromatografi over silikagel ved eluering med en gradient av 10 til 50 % etylacetat i heptan for å gi 18 mg produkt (73 % utbytte).

^1H NMR (400 MHz, kloroform-d) delta 8,33 (m, 2H), 8,28-8,12 (m, 8H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,87 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,13 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,06 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,86 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,81 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,75 (d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 4,60 (d, 1H, $J = 12,8$ Hz), 4,06 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 3,98-3,90 (m, 4H), 1,39 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

Enkrystaller ble oppnådd ved langsom rekrystallisering fra acetonitril/ isopropanol som løsningsmidler. Smeltepunkt = 211 °C. En representativ krystall ble undersøkt og et 0,88 Å-datasett (maks. $\sin \Theta/\lambda = 0,57$) ble samlet på et Bruker APEX II/R diffraktometer. Friedel-par ble samlet for å muliggjøre bestemmelsen av den absolutte konfigurasjonen. Atomspretningsfaktorer ble tatt fra International Tables for Crystallography. Se [International Tables for Crystallography](#), Vol. C, s. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Alle krystallografiske beregninger ble muliggjort av SHELXTL-systemet. Se [SHELXTL](#), Version 5,1, Bruker AXS, (1997). Alle diffraktometerdata ble samlet ved romtemperatur. Angjeldende krystall, datainnsamling og raffinering er sammenfattet i tabell 2 under.

Tabell 2

Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 9A.		
Empirisk formel	$\text{C}_{50}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_{19}\text{Cl}$	
Formelvekt	1033,29	
Temperatur	296(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystalssystem	Monoklinisk	
Romgruppe	P2(1)	

Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 9A.		
Enhetscelledimensjoner	a = 17,5050(4) Å	$\alpha=90^\circ$.
	b = 6,2303(2) Å	$\beta=97,6580(10)^\circ$.
	c = 21,9545(5) Å	$\gamma=90^\circ$.
Volum	2373,03(11) Å ³	
Z	2	
Densitet (beregnet)	1,446 Mg/m ³	
Absorpsjonskoeffisient	1,452 mm ⁻¹	
F(000)	1068	
Krystallstørrelse	0,18 x 0,02 x 0,01 mm ³	
Tetaområde for datainn-samling	2,55 til 61,76°.	
Innsamlede refleksjoner	8972	
Uavhengige refleksjoner		5062 [R(int) = 0,0236]
Fullstendighet til teta = 61,76°		85,8 %
Absorpsjonskorreksjon		Empirisk absorpsjonskorreksjon
Maks./min transmisjon		0,9856 og 0,7801
Raffineringsmetode		Minste kvadraters metode med full matrise på F ²
Data/begrensninger/parametere		5062/1/668
Egnethet på F ²		1,009
R-sluttindekser [I>2sigma(I)]		R1 = 0,0436, wR2 = 0,1090
Absolutt strukturparameter		0,02(3)
Ekstinksjonskoeffisient		0,0015(2)

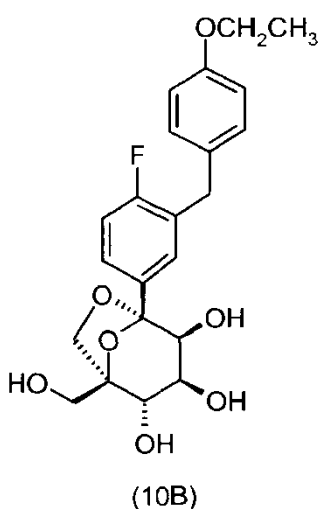
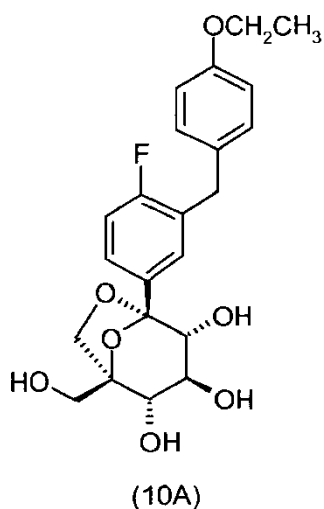
Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 9A.		
Største diff. topp og hull		0,217 og -0,173 e.Å ⁻³

En prøvestruktur ble oppnådd ved direkte metoder. Prøvestrukturen ble rutinemessig raffinert. Hydrogenposisjoner ble beregnet overalt der det var mulig. Metylhydrogenene ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og deretter idealisert. Hydrogenparametrene ble lagt til i strukturfaktorberegningene, men ble ikke raffinert. Skiftene beregnet i de endelige syklusene med raffinering med minste kvadraters metode var alle mindre enn 0,1 av de tilsvarende standardavvikene. Den endelige R-indeksen var 4,36 %. En endelig differanse-Fourier avdekket ingen manglende eller feil plasserte elektroner.

Den raffinerte strukturen ble plottet ved hjelp av SHELXTL plottingspakken (figur 2). Den absolutte konfigurasjonen ble bestemt med Flacks metode, se H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, A39, 876, (1983).

Eksempel 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktane-2,3,4-triol(10A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktane-2,3,4-triol (10B)



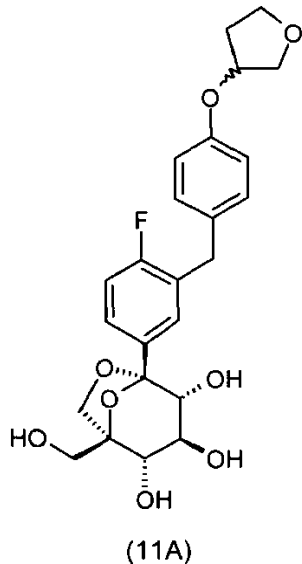
- Til en løsning av {(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol I-10k (80,0 mg, 0,120 mmol)
- 5 i en 4:1-løsning av etanol/tetrahydrofuran (10 ml) ble det suksessivt satt til maursyre (93 mikroliter, 2,32 mmol) og palladiumsvart (62 mg, 0,580 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 timer ble ytterligere maursyre (93 mikroliter, 2,32 mmol) og palladiumsvart (62 mg, 0,580 mmol) satt til. Etter 5 timer ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet ble
- 10 konsentrert under redusert trykk. Det resulterende ubearbeidede residuet ble renset ved flashkromatografi over silikagel (eluerende med en gradient på 0 til 15 % metanol i diklormetan) for å gi 35,0 mg av et hvitt fast stoff (blanding av isomerer). Blandingen av isomerer ble renset ved preparativ HPLC.
- 15 Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 mikrometer 30 x 100 mm, 40 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre i løpet av 18 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.
- 20 Fremgangsmåte for analytisk HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 µm 4,6 x 150 mm, 1 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril 0,1 % trifluoreddiksyre: vann/0,1 % trifluoreddiksyre; 5 til 100 % acetonitril/0,1 % trifluoreddiksyre over 12 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.
- 25 10A: (2,2 mg, 4,5 % utbytte) R_t = 7 minutter (analytisk fremgangsmåte); fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk.
- 30 MS (LCMS) 421,4 ($M+H^+$; positiv modus) 465,3 ($M+HCO_2^-$, negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,53 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,57 (dd, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 (dd, $J=8,3$, 1,3 Hz, 1 H), 3,81 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,96 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 4,12 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 7,00 (dd, $J=9,4$, 8,2 Hz, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H).
- 35 10B: (1,8 mg, 3,7 % utbytte) R_t = 7,13 minutter (analytisk fremgangsmåte); fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk.

MS (LCMS) 421,4 ($M+H^+$; positiv modus) 465,3 ($M+HCO_2^-$, negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,51 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 3,75 (d, 1 H, $J = 12,5$ Hz), 3,82 - 4,01 (m, 8 H), 4,03 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,8, 8,4$ Hz, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H).

Merk: etter preparativ HPLC, ble fraksjonen som inneholdt disse produktene konsentrert og rensert på nytt ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient på 0 til 10 % metanol i diklormetan).

Eksempel 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (11A)



Til en løsning av ((2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksi-5-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl)-metanol I-11k (160,0 mg, 0,218 mmol) i en 4:1-løsning av etanol/tetrahydrofuran (10 ml) ble det suksessivt satt til maursyre (185 mikroliter, 4,64 mmol) og palladiumsvart

(148 mg, 1,39 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 timer ble ytterligere maursyre (185 mikroliter, 4,64 mmol) og palladiumsvart (148 mg, 1,39 mmol) satt til. Etter 5 timer ble reaksjonsblandingens filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende ubearbeidede residuet ble renset ved flashkromatografi over silikagel (eluerende med en gradient på 0 til 15 % metanol i diklormetan) for å gi 100 mg av et hvitt fast stoff (blanding av isomerer). Blandingens av isomerer ble renset ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 mikrometer 30 x 100 mm, 40 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre i løpet av 18 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.

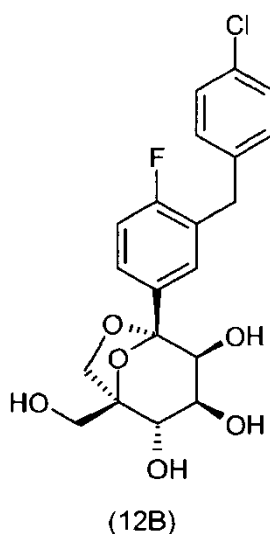
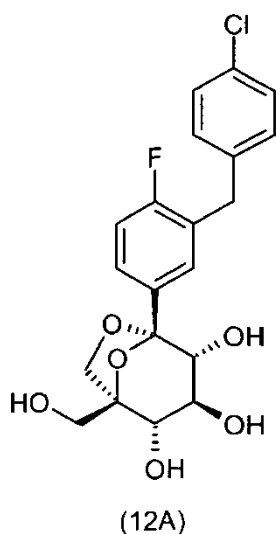
Fremgangsmåte for analytisk HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 mikrometer 4,6 x 150 mm, 40 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % trifluoreddiksyre; 5 til 100 % acetonitril/0,1 % trifluoreddiksyre over 12 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.

11A: (19 mg, 19 % utbytte) $R_t = 6,43$ minutter (analytisk fremgangsmåte); fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 2,03-2,11 (m, 1 H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 3,55 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 3,59 (dd, 1 H, $J = 7,4$ og 1 Hz), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,77 (dd, $J=8,2$ og 1 Hz, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 7 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 4,94 - 4,98 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9$, 8,5 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H).

Eksempel 12

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo(3,2,1)oktan-2,3,4-triol (12A) og (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (12B)



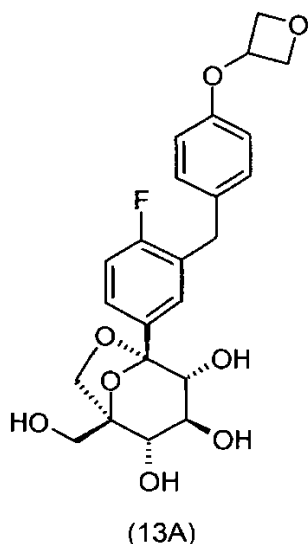
- 5 Til en blanding av mellomprodukt I-12k (102 mg) og palladiumsvart (98 mg, 6,1 ekvivalenter) i etanol/tetrahydrofuran (2 ml, 4/1 volum) ble det satt til maursyre (0,9 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 time ble ytterligere palladiumsvart (67 mg, 4,2 ekvivalenter) satt til og blandingen ble tillatt å omrøres i ytterligere en time ved romtemperatur. Palladiumet ble
- 10 fjernet ved filtrering gjennom Celite® og filtratet ble konsentrert for å gi produktblanding. Dette materialet ble kombinert med en andre batch av råmateriale (fremstilt fra mellomprodukt I-12k (80 mg) etter prosedyren beskrevet over) for rensing ved preparativ HPLC.
- 15 Betingelser for preparativ HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne 5 mikrometer 30 x 100 mm, strømningshastighet 40 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre i løpet av 18 minutter), UV-deteksjon: 220 nm.
- 20 Fremgangsmåte for analytisk HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 µm 4,6 x 150 mm, 1 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril/0,1 % trifluoreddiksyre: vann/0,1 % trifluoreddiksyre; 5 til 100 % acetonitril/0,1 % trifluoreddiksyre over 12 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.
- 25 12A: (18 mg, 16 % utbytte) $R_t = 7,11$ minutter (analytisk fremgangsmåte); MS (LCMS) 411,3 ($M+H^+$; positiv modus); 409,2 ($M-H^+$; negativ modus). 1H NMR

(400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 7,45-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,6, 9,2$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

12B: (12 mg, 11 % utbytte) $R_t = 7,25$ minutter (analytisk fremgangsmåte); MS (LCMS) 411,3 ($M+H^+$; positiv modus); 409,1 ($M-H^+$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 7,52-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,8, 8,6$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,76 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

Eksempel 13

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-fluor-3-(4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (13A)



Til en løsning av ((2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl)-metanol I-13k (300 mg, 0,417 mmol) i en 4:1-løsning av etanol/tetrahydrofuran (10 ml) ble det suk-

sessivt satt til maursyre (333 mikroliter, 8,34 mmol) og palladiumsvart (266 mg, 2,50 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 timer ble ytterligere maursyre (333 mikroliter, 8,34 mmol) og palladiumsvart (266 mg, 2,50 mmol) satt til. Etter 5 timer ble reaksjonsblandingens filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende ubearbeidede residuet ble renset ved flashkromatografi over silikagel (ved eluering med en gradient på 0 til 15 % metanol i diklormetan) for å gi 153,0 mg av et hvitt fast stoff (blanding av isomerer). Blandingens av isomerer ble renset ved preparativ HPLC.

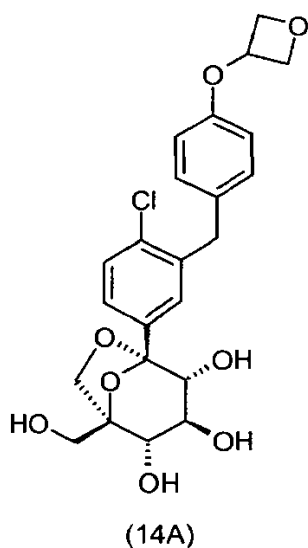
Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 Gemini-kolonne, 5 mikrometer 30 x 100 mm, 40 ml/minutt strømningshastighet, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre i løpet av 18 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.

13A: (23 mg, 12 % utbytte) $R_t = 7,9$ minutter; fraksjonene som inneholdt produktet ble konsentrert under redusert trykk.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 3,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 3,75 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2 H), 4,12 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 4,63 (dd, $J=7,3$, 4,8 Hz, 2 H), 4,95 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 5,16 - 5,23 (m, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 7,00 (dd, $J=9,7$, 8,5 Hz, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H).

Eksempel 14

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-klor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (14A)



Til en løsning av mellomprodukt ((2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-{4-klor-3-[4-
 5 (oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl)-metanol I-
14k (182 mg) i etanol/tetrahydrofuran (14 ml, 4/1 volum) ble det suksessivt satt
 til maursyre (190 mikroliter, 20 ekvivalenter) og palladiumsvart (106 mg, 4 ek-
 vivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter
 2 timer ble ytterligere 1 ml tetrahydrofuran satt til, og den resulterende blan-
 10 ding ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere en time. På dette tidspunktet
 ble ytterligere maursyre (190 mikroliter, 20 ekvivalenter) og palladiumsvart (106
 mg, 4 ekvivalenter) tilsatt og blandingen ble tillatt å omrøres i ytterligere en
 time ved romtemperatur. Palladiumet ble filtrert bort og råblandingen oppnådd
 etter inndamping av løsningsmiddel (inneholdende en blanding av isomerer) ble
 15 renset ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte for preparativ HPLC: reversfase C18 Xbridge kolonne 5 mikro-
 meter 100 x 30 mm, strømningshastighet 40 ml/minutt, gradient av aceto-
 nitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 30 til 55 % acetonitril/0,1 %
 20 maursyre over 11 minutter; UV-deteksjon: 220 nm.

14A: (20 mg, 17 % utbytte); R_t = 4,43 minutter; fraksjonene som inneholdt
 produktet ble konsentrert under redusert trykk, noe som resulterte i et hvitt fast
 stoff.

MS (LCMS) 465,3 ($M+H^+$; positiv modus); 509,2 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 3,53 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,58 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1 H), 3,64 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 3,77 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1 H), 3,83 (d, $J=12,6$ Hz, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 4,97 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 5,22 (m, 1 H), 6,65 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 7,34 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

Eksempel 15

Kokrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-[4-etoksy-benzyl]-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) med L-prolin for å gi (15):

L-prolin løst i vann (ca. 480 mg/ml) ble satt til forbindelsen ifølge eksempel 4A (ca. 80 mol L-prolin per mol (forbindelse ifølge eksempel 4A)). Volum ble doblet med etanol og løsningen ble korket og omrørt i ca. 12 timer. Volum ble redusert med det halve ved inndamping på benken. Volum ble doblet ved bruk av etanol og volumet av løsningen ble igjen redusert med det halve ved hjelp av inndamping. Fast stoff ble utvunnet ved bruk av sentrifugalfiltrering.

Eksempel 16

Kokrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bicyclo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) med L-prolin for å gi (16):

L-prolin løst i vann (ca. 480 mg/ml) ble satt til forbindelsen ifølge eksempel 4A (ca. 59 mol L-prolin per mol forbindelse ifølge eksempel 4A). Volum ble doblet med metanol og løsningen var gjennomsliktig. Volum ble økt med 25 % ved bruk av aceton. Løsningen ble korket og omrørt i ca. 12 timer. Volum ble redusert med ca. 60 % gjennom inndamping på benken. Volum ble doblet ved bruk av metanol og gjenværende løsningsmiddel avdampet for å etterlate et fast hvitt presipitat.

Eksempel 17

5 Kokkrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6, 8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) med L-prolin for å gi (17):

10 En løsning av etanol mettet med L-prolin ble satt til forbindelsen ifølge eksempel 4A (ca. 2,2 mol L-prolin per mol forbindelse ifølge eksempel 4A) i en glassflaske. Det ble satt kork på den klare løsningen, som ble omrørt i ca. 72 timer. Volum ble redusert med det halve ved inndamping ved romtemperatur. Presipitat ble sett og det ble satt kork på flasken og omrørt i ca. 12 timer. Hvitt fast stoff ble samlet ved bruk av sentrifugalfiltrering.

15

Eksempel 18

20 Kokkrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-1-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) med L-prolin for å gi (18):

25 L-prolin løst i vann (330 mg/ml) ble dryppet ned i ca. 2 ml av forbindelsen ifølge eksempel 4A løst i isopropanol (98 mg/ml) inntil løsningen ble tåkete. Etter 15–20 minutter ble utfelling observert og suspensjonen ble tykk. Ca. 8 ml vann ble satt til og løsningen ble korket og omrørt natten over. Hvitt fast stoff ble samlet ved bruk av vakuumfiltrering og tørket i en 50 °C vakuumovn i ca. 2 timer.

Eksempel 19

30

Kokkrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) med L-pyrogglutaminsyre for å gi (19):

35

153 mikroliter av forbindelsen (4A) i isopropylalkohol (97,97 mg/ml) ble pipet-
 tert inn i 500 mikroliter L-pyroglutaminsyre i vann (213,0 mg/ml). Løsningen ble
 korket og omrørt natten over. Ca. 5–10 mg ytterligere fast L-pyroglutaminsyre
 ble satt til. 100 mikroliter etanol ble satt til. Løsningen ble korket og omrørt nat-
 5 ten over. Etanol ble satt til inntil totalt volum ble justert til ca. 2 ml. Løsningen
 ble avkorket og fikk stå i stativet natten over. Ca. 10–30 mg mer forbindelsen
 ifølge eksempel 4A ble satt til. Løsningen ble korket og omrørt i ca. 2 dager.
 Hvitt presipitat ble sett. Suspensjon ble pipettert inn i et Co-star mikrosentrifu-
 gerør utstyrt med en 0,45 mikrometer nylonfiltermembraninnsats. Løsningen ble
 10 sentrifugert inntil fast stoff ble separert fra løsningen. Kokkrystall (19) ble utvun-
 net.

Eksempel 20

15 Kokkrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-
 hydroksymetyl-6,8-dioksa-bicyclo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge ek-
 sempel 4A) med L-pyroglutaminsyre for å gi (20):

20 4–5 ml av en 1:1 etanol/vannløsning ble mettet med L-pyroglutaminsyre (412,1
 mg/ml). 730 mg av forbindelsen ifølge eksempel 4A ble satt til 3,2 ml av L-
 pyroglutaminsyreløsningen. Etter ca. 1 minutt ble det observert utfelling. Løs-
 ningen var for tykk til å omrøres, derfor ble 2 ml av en 1:1 etanol/vannløsning
 satt til. Løsningen ble omrørt natten over. Det faste stoffet ble samlet ved bruk
 25 av vakuumfiltrering på et 0,45 mikrometer nylonfiltermembran. Det faste stoffet
 ble tørket i en 50 °C vakuumovn i ca. 2 timer. Ca. 960 mg kokkrystallkomplekset
 (20) ble utvunnet. Det støkiometriske forholdet for forbindelsen ifølge eksempel
 4A til L-pyroglutaminsyre ble bestemt ved hjelp av kvantitativ NMR til å være
 1:1,63. Overskytende L-pyroglutaminsyre ble fjernet ved å suspendere materia-
 30 let i etanol for å gi 1:1 kokkrystall (20).

Eksempel 21

35 Kokkrystallisering av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-
 hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge ek-
 sempel 4A) med L-pyroglutaminsyre for å gi (21):

494 mg av forbindelsen ifølge eksempel 4A ble løst i 1,5 ml løsning av isopropanol og etanol (hhv. 4:1). 917,2 mg L-pyroglutaminsyre ble løst i 3 ml vann. Begge løsninger ble oppvarmet til 40 °C. 200 mikroliter L-pyroglutaminsyreløsning ble satt til løsningsforbindelsen ifølge eksempel 4A hvert minutt inntil all løsning var overført (begge løsninger ble korket med mindre løsning var i ferd med å bli overført). Flaske med L-pyroglutaminsyreløsning ble vasket med 200 mikroliter etanol og løsningen ble overført til løsningsforbindelsen ifølge eksempel 4A. Løsningen ble omrørt i 5 minutter og deretter ble varme slått av (løsning avkjølt ved ca. 1 grad celsius hvert 3. minutt). Ved 30 °C ble løsningen plassert på et røreapparat ved romtemperatur og omrørt ved 20 °C i 20 minutter. Løsningen var gjennomiktig. Ca. 2 ml tørre frø ble satt til. Suspensjonen ble tykk i løpet av de neste 2 timer. Løsningen ble omrørt natten over. Fast stoff ble utvunnet ved bruk av vakuumfiltrering på et Pyrex 2 ml 10–15M traktfilter av sintret glass. Fast stoff ble tørket i 24 timer i en 50 °C vakuumovn.

Eksempel 22

Kokkrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-prolin og kokkrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl)-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-pyroglutaminsyre:

Pulverrøntgendiffraksjonsanalyse: Pulverrøntgendiffraksjonsmønstre i kokkrystallet i forbindelsen ifølge eksempel 4A med L-prolin og kokkrystallet i forbindelsen ifølge eksempel 4A med L-pyroglutaminsyre ble utført på et Bruker D5000-diffraktometer ved bruk av kopperstråling (bølgelengde: 1,54056 Å). Rørspenning og strømstyrke ble satt til hhv. 40 kV og 40 mA. Divergens- og spredningspalter ble satt til 1 mm og mottaksspalten ble satt til 0,6 mm. Diffraktert stråling ble detektert av en Kevex PSI-detektor. Det ble anvendt en kontinuerlig teta-til tetaskanning ved 2,4° per minutt (1 sekund per trinn på 0,04°) fra 3,0 til 40° 2θ. En aluminastandard ble analysert for å kontrollere instrumentets justering. Data ble samlet og analysert ved bruk av Bruker axis-programvare versjon

- 7,0. Prøver ble fremstilt ved å plassere dem i en kvartsholder. Legg merke til at Bruker Instruments har kjøpt Siemens; følgelig er Bruker D5000-instrumentet i det vesentlige det samme som et Siemens D5000. Eva Application 13,0,0,3-programvare ble brukt til å visualisere og evaluere PXRD-spektre. PXRD-datafiler (.raw) ble ikke behandlet før søk etter topper. Generelt ble en terskelverdi på 2 og en breddeverdi på 0,3 brukt til foreløpig tilordning av topper. Resultatene fra automatiserte tilordninger ble visuelt kontrollert for å sikre validitet og justeringer foretatt manuelt ved behov.
- 10 For å utføre en røntgendiffraksjonsmåling på et Bragg-Brentano-instrument som Bruker-systemet brukt til målinger som angitt her, blir prøven typisk plassert i en holder som har et hulrom. Prøvepulveret presses av et objektglass eller lignende for å sikre en tilfeldig overflate og riktig prøvehøyde. Prøveholderen plasseres deretter i instrumentet. Den innfallende røntgenstrålen er rettet mot prøven, først i en liten vinkel i forhold til holderens plan og deretter beveget gjennom en bue som kontinuerlig øker vinkelen mellom den innfallende strålen og holderens plan. Måleforskjeller forbundet med slike røntgenpulveranalyser oppstår fra en rekke faktorer, deriblant: (a) feil ved preparering av prøven (for eksempel prøvens høyde), (b) instrumentfeil (for eksempel feil ved flat prøve), (c) kalibreringsfeil, (d) operatørfeil (inkludert feil som oppstår ved bestemmelse av toppenes plassering), og (e) materialets natur (for eksempel foretrukket orienteringsretning og transparensfeil). Kalibreringsfeil og feil ved prøvens høyde fører ofte til et skift av alle topper i samme retning. Små forskjeller i prøvehøyde ved bruk av en flat holder vil føre til store forskvyninger i XRPD-topposisjoner. En systematisk studie viste at ved bruk av en Shimadzu XRD-6000 i den typiske Bragg-Brentano-konfigurasjonen, fører en høydeforskjell på 1 mm til så høye toppskifter som $1^\circ 2\theta$ (Chen et al.; *J Pharmaceutical og Biomedical Analysis*, 2001; 26,63). Disse skiftene kan identifiseres ut fra røntgendiffraktogrammet og kan elimineres ved å kompensere for skiftet (ved å anvende en systematisk korreksjonsfaktor på alle topposisjonsverdier) eller rekalkibrering av instrumentet. Som nevnt over er det mulig å korrigere målingene fra de ulike maskinene ved å anvende en systematisk korreksjonsfaktor for å samordne topposisjonene. Generelt vil denne korreksjonsfaktoren bringe de målte topposisjonene fra Bruker-instrumentet på linje med de forventede topposisjonene og kan være i området fra 0 til $0,2^\circ 2\theta$.

Verdiene for pulverrøntgendiffraksjon er generelt nøyaktig innenfor $\pm 0,2$ 2-tetagrader, på grunn av små variasjoner i instrument og testbetingelser.

- 5 Kokrystall av forbindelsen ifølge eksempel 4A og L-prolin fra eksempel 18 karakterisert ved det følgende pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret som fremgår av figur 3, uttrykt i grader 2θ og relative intensiteter med en relativ intensitet på $\geq 2,7$ % målt på et Bruker D5000-diffraktometer med CuK α -stråling:

Vinkel (2θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 2,7$ %)
4,6	5,1
5,5	12,8
7,6	40,2
8,5	11,9
10,3	9,1
11,0	4,5
12,1	22,3
12,6	13,5
14,4	13,1
14,8	16,1
15,3	2,7
15,9	10,4
16,5	3,0
16,8	8,2
17,0	16,6
17,4	33,9
18,1	2,9
18,4	10,3
18,9	16,8
19,5	12,2

Vinkel (2 θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 2,7$ %)
20,3	100,0
21,0	6,5
22,0	5,5
22,2	7,1
22,6	11,5
22,9	29,3
23,5	4,5
24,3	13,8
24,8	14,2
25,4	14,7
25,7	23,2
26,0	6,9
26,8	5,9
27,0	5,8
27,5	21,2
28,8	15,5
29,4	6,5
29,8	8,2
30,2	53
30,7	14,1
31,7	5,2
32,1	7,4
32,5	7,7
33,0	9,9
33,3	7,5
33,8	5,5

100

Vinkel (2 θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 2,7$ %)
34,4	5,8
35,5	3,4
35,8	4,0
36,9	3,1
37,4	2,9
38,2	4,7
38,3	6,0
39,3	8,0
*De relative intensitetene kan endres avhengig av krystallets størrelse og morfologi.	

Karakteristiske 2 θ -topper eller kombinasjoner av kokrystall fra forbindelsen ifølge eksempel 4A og L-prolin:

Vinkel (2 θ -grader)
7,6
12,1
20,3
28,8

5

Kokrystall av forbindelsen ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre fra eksempel 20 karakterisert ved det følgende pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret som fremgår av figur 4, uttrykt i grader 2 θ og relative intensiteter med en relativ intensitet på $\geq 2,7$ % målt på et Bruker D5000-diffraktometer med CuK α -stråling:

10

Vinkel (2 θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 4,3$ %)
6,4	31,0
7,6	5,9

Vinkel (2 θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 4,3$ %)
11,8	4,3
12,3	8,8
12,7	11,0
13,5	10,4
14,2	31,3
14,4	24,0
15,2	13,9
16,7	66,8
17,4	57,1
18,3	10,5
18,7	53,3
19,1	24,2
19,3	32,0
19,8	9,2
20,3	75,6
21,1	100,0
22,5	9,2
23,6	11,7
24,3	18,7
24,7	22,2
25,0	14,2
26,2	53,4
27,2	4,6
27,9	10,0
28,3	26,3
29,0	14,5

Vinkel (2 θ -grader)	Relativ intensitet* ($\geq 4,3$ %)
29,5	31,3
30,7	16,2
31,5	5,4
32,0	23,2
33,0	9,9
34,2	19,9
35,2	5,4
35,9	13,6
37,3	8,3
37,9	9,5
38,4	6,1
39,2	10,3
*De relative intensitetene kan endres avhengig av krystallets størrelse og morfologi.	

Karakteristiske 2 θ -topper eller kombinasjoner av kokrystall av forbindelsen ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre:

Vinkel (2 θ -grader)
6,4
16,7
17,4
21,1

5

Eksempel 23

Kokrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-prolin og kokrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-

10

benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-pyroglutaminsyre:

Analyse med differensialskanningskalorimetri:

5

Termogrammer ble oppnådd på et TA Instruments Q1000 differensialskanningskalorimeter (DSC). 1–2 mg prøvemateriale ble plassert i prøvepanner av aluminium og deretter dekket med et perforert lokk. Energien ble målt i forhold til en tom panne etter hvert som temperaturen økte fra 25 °C til 200–300 °C med 10 °C i minuttet. Onset-temperaturen ved den smeltende endotermen ble angitt som smeltetemperatur. Onset-temperaturen for den smeltende endotermen er blant annet avhengig av oppvarmingshastigheten, prøvens renhet, krystallets og prøvens størrelse. DSC-resultater er typisk nøyaktige innenfor ca. ± 2 °C, fortrinnsvis innenfor $\pm 1,5$ °C.

10

15

DSC-resultater for eksempel 18, kokrystall av forbindelse ifølge eksempel 4A og L-prolin, er vist i figur 5.

20

DSC-resultater for eksempel 20, kokrystall av forbindelse ifølge eksempel 4A og L-pyroglutaminsyre, er vist i figur 6.

Eksempel 24

25

Kokrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-prolin

30

Røntgenanalyse av enkrystall. En representativ krystall ved bruk av filtratet fra eksempel 17 og konsentrasjon ved hjelp av langsom inndamping ble undersøkt, og et 0,85 Å-datasett (maksimalt $\sin \Theta/\lambda = 0,60$) ble samlet på et Bruker APEX diffraktometer. Friedel-par ble samlet for å muliggjøre bestemmelsen av den absolutte konfigurasjonen. Atomspretningsfaktorer ble tatt fra International Tables for Crystallography, Vol. C, s. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Alle krystallografiske beregninger ble muliggjort av SHELXTL-systemet, versjon 5,1, Bruker AXS, 1997. Alle diffraktometerdata ble samlet ved romtem-

35

peratur. Angjeldende krystall, datainnsamling og raffinement er sammenfattet i tabell 24-1.

5 En prøvestruktur ble oppnådd ved direkte metoder. Prøvestrukturen ble rutinemessig raffinert med unntak av det uventede vannmolekylet og konformasjonsforstyrrelsen med L-prolinet. L-prolinet ble modellert med ~60/40 utnyttelse i "halvstol"- og "konvolutt"-konformasjoner. En svært lik forstyrrelse ble observert i H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, A39, 876, 1983.

10 Hydrogenatomene bundet til N1, O6 og O7 ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og tillatt å raffinere med begrensede avstander. De relevante hydrogenatomene bundet til O5 ble lokalisert med Fourier-teknikker, men ble fjernet og plassert i idealisert posisjon (HFIX 83). Det relevante hydrogenatomet bundet til O4 kunne ikke finnes med Fourier-teknikker og ble plassert i en idealisert posisjon (HFIX 83). Hydrogenatomene på vannmolekylet kunne ikke lokaliseres og ble utelatt fra løsningen. Hydrogenparametrene ble lagt til i strukturfaktorberegningene, men ble ikke raffinert. Skiftene beregnet i de endelige syklusene med raffinering med minste kvadraters metode var alle mindre enn 0,1 av de tilsvarende standardavvikene. Den endelige R-indeksen var 5,15 %. En endelig differanse-Fourier avdekket ingen manglende eller feil plasserte elektroner.

15

20

Den raffinerte strukturen ble plottet ved hjelp av SHELXTL plottingspakken (figur 7). Den absolutte konfigurasjonen ble bestemt med Flacks metode⁴. Koordinater, anisotropiske temperaturfaktorer, avstander og vinkler er tilgjengelig som tilleggsmateriale (tabellene 24-2 til 24-5).

25

Tabell 24-1. Krystalldata og strukturraffinering for eksempel 24.

Empirisk formel	C ₂₂ H ₂₅ Cl O ₇ , C ₅ H ₉ N O ₂ , H ₂ O	
Formelvekt	570,02	
Temperatur	298(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystallsystem	Monoklinisk	
Romgruppe	C2	

Enhetscelledimensjoner	$a = 32,8399(16) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7,2457(4) \text{ \AA}$	$\beta = 101,268(5)^\circ$.
	$c = 11,8023(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volum	2754,2(2) Å ³	
Z	4	
Densitet (beregnet)	1,375 Mg/m ³	
Absorpsjonskoeffisient	1,729 mm ⁻¹	
F(000)	1208	
Krystallstørrelse	0,08 x 0,16 x 0,92 mm ³	
Tetaområde for datainn-samling	2,74 til 65,58°.	
Indeksområder		$-38 \leq h \leq 37, -8 \leq k \leq 6, -13 \leq l \leq 13$
Innsamlede refleksjoner		6261
Uavhengige refleksjoner		2922 [R(int) = 0,0526]
Fullstendighet til teta = 65,58°		74,9 %
Absorpsjonskorreksjon		None
Raffineringsmetode		Minste kvadraters metode med full matrise på F ²
Data/begrensninger/parametere		2922/5/380
Egnethet på F ²		0,953
R-sluttindekser [I > 2σ(I)]		R1 = 0,0515, wR2 = 0,1304
R-indekser (alle data)		R1 = 0,0581, wR2 = 0,1334
Absolutt strukturparameter		0,02(3)
Ekstinksjonskoeffisient		0,0027(2)

Største diff. topp og hull		0,252 og -0,210 e.Å ⁻³
----------------------------	--	-----------------------------------

Tabell 24-2. Atomkoordinater ($\times 10^4$) og tilsvarende isotropiske forskyvningssparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 24. $U(\text{eq})$ er definert som en tredel av sporet av den ortogonaliserste U_{ij} -tensor.

5

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(01)	7251(1)	14669(2)	1220(1)	73(1)
N(1)	5586(1)	4836(6)	1285(3)	52(1)
O(1)	6821(1)	9986(6)	5726(3)	66(1)
C(1)	6691 (2)	13136(9)	6328(5)	78(2)
O(2)	6311(1)	7637(5)	-1948(2)	50(1)
C(2)	6929(2)	11374(9)	6600(4)	66(1)
O(3)	5936(1)	10106(4)	-2723(2)	46(1)
C(3)	6973(1)	10182(7)	4725(4)	55(1)
O(4)	5415(2)	10596(7)	-4969(4)	89(1)
C(4)	7278(2)	11410(8)	4564(4)	62(1)
C(5)	7411(2)	11447(8)	3506(4)	59(1)
O(5)	5145(1)	6652(5)	-3818(3)	66(1)
C(6)	7237(1)	10299(7)	2618(4)	53(1)
O(6)	5092(1)	7027(5)	-1397(3)	63(1)
O(7)	5878(1)	7968(5)	33(3)	54(1)
C(7)	6932(2)	9079(7)	2793(4)	59(1)
O(8)	5009(1)	2361(6)	1421 (4)	78(1)
C(8)	6804(2)	8992(8)	3838(5)	59(1)
O(9)	5409(1)	-82(6)	1265(4)	76(1)
C(9)	7365(1)	10429(8)	1443(4)	59(1)
C(10)	7014(1)	11175(7)	533(4)	51(1)

	x	y	z	U(eq)
C(11)	6926(1)	13040(7)	382(4)	52(1)
C(12)	6592(2)	13693(7)	-395(4)	58(1)
C(13)	6331(1)	12460(7)	-1057(3)	52(1)
C(14)	6401(1)	10583(6)	-950(3)	44(1)
C(15)	6744(1)	9959(7)	-151 (3)	49(1)
C(16)	6104(1)	9260(6)	-1659(4)	47(1)
C(17)	6125(1)	7179(7)	-3112(4)	51(1)
C(18)	5775(1)	8575(6)	-3448(4)	49(1)
C(19)	5720(2)	9220(7)	-4695(4)	59(1)
C(20)	5363(1)	8012(7)	-3103(4)	51(1)
C(21)	5455(1)	7344(7)	-1843(4)	50(1)
C(22)	5739(1)	8727(6)	-1085(4)	46(1)
C(23)	5335(2)	1609(8)	1299(4)	62(1)
C(24)	5698(2)	2825(8)	1186(5)	63(1)
C(25)	6072(2)	2583(12)	2141(9)	105(3)
C(26)	5826(2)	5594(10)	2391 (5)	74(2)
C(35A)	6000(5)	4000(30)	3036(13)	126(7)
C(35B)	6229(4)	4430(20)	2538(15)	71(5)
O(99A)	5382(2)	3257(7)	6727(5)	101(2)

Tabell 24-3. Bindingslengder [$\text{\AA}$] og -vinkler [$^\circ$] for eksempel 24.

Cl(01)-C(11)	1,761 (4)
N(1)-C(26)	1,492(7)
N(1)-C(24)	1,513(7)
N(1)-H(98A)	0,977(18)
N(1)-H(98B)	1,00(2)

O(1)-C(3)	1,377(5)
O(1)-C(2)	1,434(7)
C(1)-C(2)	1,499(8)
C(1)-H(03C)	0,9600
C(1)-H(03D)	0,9600
C(1)-H(03E)	0,9600
O(2)-C(17)	1,430(5)
O(2)-C(16)	1,434(5)
C(2)-H(03F)	0,9700
C(2)-H(03G)	0,9700
O(3)-C(16)	1,409(5)
O(3)-C(18)	1,437(5)
C(3)-C(4)	1,379(7)
C(3)-C(8)	1,386(7)
O(4)-C(19)	1,405(7)
O(4)-H(4A)	0,8200
C(4)-C(5)	1,401(7)
C(4)-H(025)	0,9300
C(5)-C(6)	1,371(7)
C(5)-H(2)	0,9300
O(5)-C(20)	1,400(6)
O(5)-H(5)	0,8200
C(6)-C(7)	1,383(7)
C(6)-C(9)	1,528(6)
O(6)-C(21)	1,413(5)
O(6)-H(99A)	0,95(2)
O(7)-C(22)	1,420(5)

O(7)-H(99B)	0,93(2)
C(7)-C(8)	1,380(7)
C(7)-H(026)	0,9300
O(8)-C(23)	1,235(7)
C(8)-H(033)	0,9300
O(9)-C(23)	1,251 (7)
C(9)-C(10)	1,513(7)
C(9)-H(02A)	0,9700
C(9)-H(02B)	0,9700
C(10)-C(11)	1,386(7)
C(10)-C(15)	1,392(7)
C(11)-C(12)	1,369(7)
C(12)-C(13)	1,373(7)
C(12)-H(027)	0,9300
C(13)-C(14)	1,381(7)
C(13)-H(021)	0,9300
C(14)-C(15)	1,394(6)
C(14)-C(16)	1,501(6)
C(15)-H(030)	0,9300
C(16)-C(22)	1,536(6)
C(17)-C(18)	1,526(6)
C(17)-H(02C)	0,9700
C(17)-H(02D)	0,9700
C(18)-C(19)	1,520(6)
C(18)-C(20)	1,540(6)
C(19)-H(03H)	0,9700
C(19)-H(03I)	0,9700

C(20)-C(21)	1,537(6)
C(20)-H(4)	0,9800
C(21)-C(22)	1,533(6)
C(21)-H(015)	0,9800
C(22)-H(013)	0,9800
C(23)-C(24)	1,510(7)
C(24)-C(25)	1,506(10)
C(24)-H(029)	0,9800
C(25)-C(35B)	1,479(17)
C(25)-C(35A)	1,52(2)
C(25)-H(34A)	0,9700
C(25)-H(34B)	0,9700
C(26)-C(35A)	1,440(19)
C(26)-C(35B)	1,548(14)
C(26)-H(03A)	0,9700
C(26)-H(03B)	0,9700
C(35A)-H(35A)	0,9700
C(35A)-H(35B)	0,9700
C(35B)-H(35C)	0,9700
C(35B)-H(35D)	0,9700
C(26)-N(1)-C(24)	109,1 (4)
C(26)-N(1)-H(98A)	107(2)
C(24)-N(1)-H(98A)	109(3)
C(26)-N(1)-H(98B)	97(3)
C(24)-N(1)-H(98B)	119(3)
H(98A)-N(1)-H(98B)	114(4)

C(3)-O(1)-C(2)	117,7(4)
C(2)-C(1)-H(03C)	109,5
C(2)-C(1)-H(03D)	109,5
H(03C)-C(1)-H(03D)	109,5
C(2)-C(1)-H(03E)	109,5
H(03C)-C(1)-H(03E)	109,5
H(03D)-C(1)-H(03E)	109,5
C(17)-O(2)-C(16)	106,6(3)
O(1)-C(2)-C(1)	113,4(5)
O(1)-C(2)-H(03F)	108,9
C(1)-C(2)-H(03F)	108,9
O(1)-C(2)-H(03G)	108,9
C(1)-C(2)-H(03G)	108,9
H(03F)-C(2)-H(03G)	107,7
C(16)-O(3)-C(18)	103,3(3)
O(1)-C(3)-C(4)	125,4(4)
O(1)-C(3)-C(8)	115,1(4)
C(4)-C(3)-C(8)	119,4(4)
C(19)-O(4)-H(4A)	109,5
C(3)-C(4)-C(5)	119,7(5)
C(3)-C(4)-H(025)	120,2
C(5)-C(4)-H(025)	120,2
C(6)-C(5)-C(4)	121,0(5)
C(6)-C(5)-H(2)	119,5
C(4)-C(5)-H(2)	119,5
C(20)-O(5)-H(5)	109,5
C(5)-C(6)-C(7)	118,6(4)

C(5)-C(6)-C(9)	120,7(4)
C(7)-C(6)-C(9)	120,7(4)
C(21)-O(6)-H(99A)	105(3)
C(22)-O(7)-H(99B)	108(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121,2(4)
C(8)-C(7)-H(026)	119,4
C(6)-C(7)-H(026)	119,4
C(7)-C(8)-C(3)	120,0(4)
C(7)-C(8)-H(033)	120,0
C(3)-C(8)-H(033)	120,0
C(10)-C(9)-C(6)	111,2(3)
C(10)-C(9)-H(02A)	109,4
C(6)-C(9)-H(02A)	109,4
C(10)-C(9)-H(02B)	109,4
C(6)-C(9)-H(02B)	109,4
H(02A)-C(9)-H(02B)	108,0
C(11)-C(10)-C(15)	116,7(4)
C(11)-C(10)-C(9)	123,4(4)
C(15)-C(10)-C(9)	119,8(4)
C(12)-C(11)-C(10)	122,9(4)
C(12)-C(11)-Cl(01)	117,6(4)
C(10)-C(11)-Cl(01)	119,5(4)
C(11)-C(12)-C(13)	119,1(5)
C(11)-C(12)-H(027)	120,5
C(13)-C(12)-H(027)	120,5
C(12)-C(13)-C(14)	121,0(4)
C(12)-C(13)-H(021)	119,5

C(14)-C(13)-H(021)	119,5
C(13)-C(14)-C(15)	118,6(4)
C(13)-C(14)-C(16)	119,9(4)
C(15)-C(14)-C(16)	121,4(4)
C(10)-C(15)-C(14)	121,8(5)
C(10)-C(15)-H(030)	119,1
C(14)-C(15)-H(030)	119,1
O(3)-C(16)-O(2)	105,4(3)
O(3)-C(16)-C(14)	108,5(4)
O(2)-C(16)-C(14)	111,6(3)
O(3)-C(16)-C(22)	107,4(3)
O(2)-C(16)-C(22)	110,3(4)
C(14)-C(16)-C(22)	113,2(3)
O(2)-C(17)-C(18)	104,8(3)
O(2)-C(17)-H(02C)	110,8
C(18)-C(17)-H(02C)	110,8
O(2)-C(17)-H(02D)	110,8
C(18)-C(17)-H(02D)	110,8
H(02C)-C(17)-H(02D)	108,9
O(3)-C(18)-C(19)	107,4(4)
O(3)-C(18)-C(17)	100,7(3)
C(19)-C(18)-C(17)	113,4(4)
O(3)-C(18)-C(20)	106,7(3)
C(19)-C(18)-C(20)	113,1(4)
C(17)-C(18)-C(20)	114,3(4)
O(4)-C(19)-C(18)	112,7(4)
O(4)-C(19)-H(03H)	109,0

C(18)-C(19)-H(03H)	109,0
O(4)-C(19)-H(03I)	109,0
C(18)-C(19)-H(03I)	109,0
H(03H)-C(19)-H(031)	107,8
O(5)-C(20)-C(21)	110,0(4)
O(5)-C(20)-C(18)	113,5(4)
C(21)-C(20)-C(18)	108,9(3)
O(5)-C(20)-H(4)	108,1
C(21)-C(20)-H(4)	108,1
C(18)-C(20)-H(4)	108,1
O(6)-C(21)-C(22)	110,6(3)
O(6)-C(21)-C(20)	113,1(4)
C(22)-C(21)-C(20)	109,9(4)
O(6)-C(21)-H(015)	107,7
C(22)-C(21)-H(015)	107,7
C(20)-C(21)-H(015)	107,7
O(7)-C(22)-C(21)	109,7(4)
O(7)-C(22)-C(16)	111,8(3)
C(21)-C(22)-C(16)	110,3(3)
O(7)-C(22)-H(013)	108,3
C(21)-C(22)-H(013)	108,3
C(16)-C(22)-H(013)	108,3
O(8)-C(23)-O(9)	127,9(5)
O(8)-C(23)-C(24)	118,1(5)
O(9)-C(23)-C(24)	114,1(5)
C(25)-C(24)-C(23)	114,1(5)
C(25)-C(24)-N(1)	103,3(5)

C(23)-C(24)-N(1)	110,3(4)
C(25)-C(24)-H(029)	109,6
C(23)-C(24)-H(029)	109,6
N(1)-C(24)-H(029)	109,6
C(35B)-C(25)-C(24)	108,3(8)
C(35B)-C(25)-C(35A)	42,4(8)
C(24)-C(25)-C(35A)	103,1(8)
C(35B)-C(25)-H(34A)	70,3
C(24)-C(25)-H(34A)	111,2
C(35A)-C(25)-H(34A)	111,2
C(35B)-C(25)-H(34B)	137,2
C(24)-C(25)-H(34B)	111,2
C(35A)-C(25)-H(34B)	111,1
H(34A)-C(25)-H(34B)	109,1
C(35A)-C(26)-N(1)	104,8(9)
C(35A)-C(26)-C(35B)	42,5(9)
N(1)-C(26)-C(35B)	101,1(7)
C(35A)-C(26)-H(03A)	110,8
N(1)-C(26)-H(03A)	110,8
C(35B)-C(26)-H(03A)	73,1
C(35A)-C(26)-H(03B)	110,8
N(1)-C(26)-H(03B)	110,8
C(35B)-C(26)-H(03B)	144,0
H(03A)-C(26)-H(03B)	108,9
C(26)-C(35A)-C(25)	105,8(10)
C(26)-C(35A)-H(35A)	110,6
C(25)-C(35A)-H(35A)	110,6

C(26)-C(35A)-H(35B)	110,6
C(25)-C(35A)-H(35B)	110,6
H(35A)-C(35A)-H(35B)	108,7
C(25)-C(35B)-C(26)	102,7(8)
C(25)-C(35B)-H(35C)	111,2
C(26)-C(35B)-H(35C)	111,2
C(25)-C(35B)-H(35D)	111,2
C(26)-C(35B)-H(35D)	111,2
H(35C)-C(35B)-H(35D)	109,1

Tabell 24-4. Anisotrope forskyvningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 24. Den anisotrope forskyvningsfaktoreksponenten tar formen: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

5

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
CI(01)	77(1)	69(1)	69(1)	-11(1)	1(1)	-27(1)
N(1)	56(2)	40(2)	60(2)	0(2)	12(2)	0(2)
O(1)	70(2)	70(3)	62(2)	2(2)	23(2)	-3(2)
C(1)	80(3)	76(4)	77(3)	-2(3)	13(3)	8(3)
O(2)	47(1)	52(2)	49(1)	-1(1)	3(1)	12(1)
C(2)	63(3)	84(4)	52(2)	1(2)	13(2)	7(3)
O(3)	46(1)	43(2)	45(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
C(3)	48(2)	59(3)	57(2)	5(2)	12(2)	8(2)
O(4)	111(3)	83(3)	62(2)	8(2)	-10(2)	23(3)
C(4)	59(3)	72(4)	53(2)	-10(2)	10(2)	-12(2)
C(5)	54(2)	66(3)	55(2)	-6(2)	4(2)	-11(2)
O(5)	69(2)	59(2)	59(2)	2(2)	-12(2)	-8(2)
C(6)	41(2)	55(3)	59(2)	-2(2)	4(2)	4(2)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(6)	58(2)	47(2)	87(2)	-6(2)	25(2)	-9(1)
O(7)	62(2)	49(2)	51(2)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(7)	54(2)	59(3)	58(2)	-11(2)	-4(2)	-2(2)
O(8)	63(2)	63(3)	116(3)	-22(2)	36(2)	-12(2)
C(8)	52(2)	57(3)	69(3)	-1(2)	12(2)	-7(2)
O(9)	90(2)	52(3)	98(2)	-8(2)	44(2)	-7(2)
C(9)	45(2)	72(4)	58(2)	-12(2)	5(2)	1(2)
C(10)	45(2)	61(3)	46(2)	-4(2)	11(2)	-3(2)
C(11)	57(2)	48(3)	50(2)	-8(2)	11(2)	-16(2)
C(12)	75(3)	43(3)	57(2)	2(2)	12(2)	-1(2)
C(13)	50(2)	54(3)	49(2)	7(2)	4(2)	-2(2)
C(14)	48(2)	44(2)	41(2)	1(2)	10(2)	0(2)
C(15)	47(2)	54(3)	45(2)	-5(2)	8(2)	5(2)
C(16)	45(2)	49(3)	47(2)	-1(2)	8(2)	3(2)
C(17)	54(2)	47(3)	52(2)	-10(2)	8(2)	-2(2)
C(18)	52(2)	44(3)	47(2)	-6(2)	1(2)	0(2)
C(19)	63(3)	60(3)	50(2)	-7(2)	1(2)	-3(2)
C(20)	45(2)	45(3)	56(2)	-3(2)	-3(2)	4(2)
C(21)	51(2)	37(2)	60(2)	-1(2)	11(2)	3(2)
C(22)	48(2)	40(2)	50(2)	-2(2)	10(2)	5(2)
C(23)	79(3)	46(3)	65(3)	-12(2)	24(2)	-3(2)
C(24)	63(3)	49(3)	84(3)	3(2)	30(2)	4(2)
C(25)	70(4)	63(5)	176(8)	13(5)	8(4)	14(3)
C(26)	68(3)	79(4)	68(3)	-3(3)	-3(3)	8(3)
C(35A)	104(11)	178(19)	79(8)	29(10)	-26(8)	-30(11)
C(35B)	43(6)	73(10)	90(9)	-3(7)	-1(6)	4(6)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(99A)	130(4)	76(4)	95(3)	14(2)	18(3)	9(3)

Tabell 24-5. Hydrogenkoordinater ($\times 10^4$) og isotrope forskyvningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 24.

	x	y	z	U(eq)
H(98A)	5291(6)	4930(60)	1320(30)	33(9)
H(98B)	5680(13)	5750(50)	760(30)	51(12)
H(03C)	6764	13698	5659	117
H(03D)	6757	13962	6973	117
H(03E)	6398	12877	6176	117
H(03F)	7223	11637	6698	80
H(03G)	6878	10893	7327	80
H(4A)	5481	11497	-4553	134
H(025)	7394	12210	5155	74
H(2)	7619	12262	3404	71
H(5)	5097	7017	-4489	98
H(99A)	4974(16)	8220(40)	-1350(50)	64(15)
H(99B)	5744(13)	8610(60)	540(30)	54(13)
H(026)	6810	8302	2195	71
H(033)	6604	8136	3947	71
H(02A)	7604	11232	1504	71
H(02B)	7443	9215	1214	71
H(027)	6544	14955	-474	70
H(021)	6103	12894	-1584	62
H(030)	6793	8697	-74	59
H(02C)	6017	5929	-3159	61

	x	y	z	U(eq)
H(02D)	6325	7285	-3614	61
H(03H)	5982	9696	-4830	71
H(03I)	5643	8173	-5204	71
H(4)	5187	9111	-3149	61
H(015)	5605	6171	-1818	59
H(013)	5578	9843	-1009	55
H(029)	5776	2606	438	76
H(34A)	6327	2839	1870	126
H(34B)	6084	1342	2453	126
H(03A)	6044	6414	2248	89
H(03B)	5645	6267	2805	89
H(35A)	5809	3518	3496	152
H(35B)	6259	4310	3548	152
H(35C)	6415	4913	2066	85
H(35D)	6372	4404	3339	85

Eksempel 25

Kokrystall fra eksempel 20 av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-pyroglutaminsyre:

5

Røntgenanalyse av enkrystall. En representativ krystall ved bruk av filtratet fra eksempel 20 ble undersøkt og et 0,90 Å-datasett (maksimalt sin $\Theta/\lambda=0,56$) ble samlet på et Bruker APEX diffraktometer. Friedel-par ble samlet for å muliggjøre bestemmelsen av den absolutte konfigurasjonen. Stereokjemi bestemt fra flack-parameteren og også fra den kjente kiraliteten av koformeren (L-pyroglutaminsyre). Atomspretningsfaktorer ble tatt fra International Tables for Crystallography, Vol. C, s. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Alle krystallografiske beregninger ble muliggjort av SHELXTL-systemet, versjon 5,1,

10

15

Bruker AXS, 1997. Alle diffraktometerdata ble samlet ved romtemperatur. Angjeldende krystall, datainnsamling og raffinering er sammenfattet i tabell 25-1.

5 En prøvestruktur ble oppnådd ved direkte metoder. Prøvestrukturen ble rutinemessig raffinert, med unntak av en lav resttopp som ble raffinert som 0,1 støkometrisk vann. Vannets støkiometri ble funnet ved først å utelate en hydroksylgruppe i molekylet, raffinere og måle den resulterende q-toppen; deretter sammenligne denne toppen med resttoppen fra vannmolekylet. Ved bruk av denne metoden ble det estimert et forhold på 1 til 0,1 (molekyl til vann). I tillegg ble 10 det, ved fjerning av vannmolekylet fra løsningen og søk etter tomrom i krystallet med Material Studio, Platon og Mercury, avdekket et plausibelt rom på $33 \text{ \AA}^3$ til et vannmolekyl (vann har typisk et rom på ca. $40 \text{ \AA}^3$). Hydrogenatomene i nitrogen og oksygen ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og tillatt å raffinere fritt uten begrensninger. Et fåtall av protonene bundet til heteroatomer 15 (H97a, H97b, H97c og H97c) oppviste noe korte bindingslengder ($\sim 0,8 \text{ \AA}$ funnet vs. $\sim 0,96$ forventet), men avstandene ble bibeholdt ubegrenset. Hydrogenatomene på 099 (vann) ble ikke funnet ut fra differansekartet og utelatt fra strukturløsningen. Hydrogenparametrene ble lagt til i strukturfaktorberegningene, men ble ikke raffinert. Skiftene beregnet i de endelige syklusene med raffinering med 20 minste kvadraters metode var alle mindre enn 0,2 av de tilsvarende standardavvikene. Den endelige R-indeksen var 3,58 %. En endelig differanse-Fourier avdekket ingen manglende eller feil plasserte elektroner. Av de gjenværende residuene, er ett av dem i en rimelig posisjon for et proton bundet til 039 (karboksylsyre). Dette residuet kunne være en ytterligere besattposisjon for H98a- 25 protonet (proton bundet til 039), men ble ikke raffinert som sådant.

Den raffinerte strukturen ble plottet ved hjelp av SHELXTL plottingspakken (figur 8). Den absolutte konfigurasjonen ble bestemt med Flacks metode (H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, A39, 876, 1983). Koordinater, anisotrope temperaturfaktorer, 30 avstander og vinkler er tilgjengelig som tilleggsmateriale (tabellene 25-2 til og med 25-5).

Tabell 25-1. Krystalldata og strukturaffinering for eksempel 25.

Empirisk formel	$\text{C}_{22} \text{H}_{25} \text{Cl}_1 \text{O}_7 * \text{C}_5 \text{H}_7 \text{N}_1 \text{O}_3 * 0,1 (\text{H}_2\text{O})$
-----------------	---

Formelvekt	567,79	
Temperatur	570(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystallsystem	Ortorombisk	
Romgruppe	P2(1)2(1)2(1)	
Enhetscelledimensjoner	a = 7,4907(10) Å	α = 90°.
	b = 12,8626(15) Å	β = 90°.
	c = 28,029(4) Å	γ = 90°.
Volum	2700,6(6) Å ³	
Z	4	
Densitet (beregnet)	1 396 Mg/m ³	
Absorpsjonskoeffisient	1 767 mm ⁻¹	
F(000)	1196	
Krystallstørrelse	0,03 x 0,2 x 0,2 mm ³	
Tetaområde for datainnsamling	3,15 til 59,28°.	
Indeksområder	-6 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 14, -31 ≤ l ≤ 29	
Innsamlede refleksjoner	9116	
Uavhengige refleksjoner	3759 [R(int) = 0,0275]	
Fullstendighet til teta = 59,28°	96,5 %	
Absorpsjonskorreksjon	Empirisk	
Raffineringsmetode	Minste kvadraters metode med full matrise på F ²	
Data/begrensninger/parametere	3759 / 0 / 387	
Egnethet på F ²		1,032
R-sluttindekser [I > 2σ(I)]		R1 = 0,0358, wR2 =

		0,0885
R-indekser (alle data)		R1 = 0,0418, wR2 = 0,0920
Absolutt strukturparameter		0,010(18)
Ekstinksjonskoeffisient		0,00067(17)
Største diff. topp og hull		0,171 og -0,136 e.Å ⁻³

Tabell 25-2. Atomkoordinater ($\times 10^4$) og tilsvarende isotrope forskyvningssparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 25. U(eq) er definert som en tredel av sporet av den ortogonaliserte U_{ij} -tensor.

5

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1385(7)	9812(3)	634(2)	89(1)
C(2)	1302(6)	8776(3)	399(2)	81(1)
O(3)	2546(3)	8104(1)	625(1)	55(1)
C(4)	2553(4)	7080(2)	489(1)	43(1)
C(5)	1555(5)	6676(2)	117(1)	54(1)
C(6)	1669(4)	5630(2)	13(1)	50(1)
C(7)	2745(4)	4966(2)	268(1)	42(1)
C(8)	3723(4)	5385(2)	639(1)	50(1)
C(9)	3643(4)	6423(2)	749(1)	49(1)
C(10)	2839(5)	3807(2)	157(1)	49(1)
C(11)	2248(4)	3159(2)	577(1)	40(1)
C(12)	467(4)	3074(2)	708(1)	44(1)
CI(13)	-1197(1)	3652(1)	362(1)	59(1)
C(14)	-56(4)	2535(2)	1112(1)	46(1)
C(15)	1219(4)	2055(2)	1391(1)	44(1)
C(16)	3014(4)	2095(2)	1265(1)	36(1)

	x	y	z	U(eq)
C(17)	3502(4)	2652(2)	864(1)	38(1)
C(18)	4335(3)	1493(2)	1560(1)	36(1)
O(19)	3862(2)	420(1)	1544(1)	38(1)
C(20)	5478(4)	-95(2)	1690(1)	39(1)
C(21)	5397(4)	-1208(2)	1525(1)	50(1)
O(22)	4012(4)	-1782(2)	1739(1)	62(1)
C(23)	5592(4)	18(2)	2233(1)	40(1)
O(24)	7085(3)	-534(2)	2419(1)	52(1)
C(25)	5750(4)	1168(2)	2361(1)	43(1)
O(26)	5536(3)	1267(2)	2861(1)	61(1)
C(27)	4393(4)	1816(2)	2086(1)	39(1)
O(28)	4750(3)	2904(2)	2136(1)	50(1)
O(29)	6093(3)	1545(1)	1363(1)	44(1)
C(30)	6903(4)	529(2)	1425(1)	47(1)
O(31)	8289(3)	3646(2)	2167(1)	62(1)
C(32)	8567(4)	4451(3)	1935(1)	50(1)
C(33)	7407(5)	4857(3)	1544(1)	60(1)
C(34)	8309(7)	5813(3)	1364(2)	100(2)
C(35)	10008(5)	5962(3)	1666(1)	60(1)
N(36)	9939(4)	5092(2)	1990(1)	62(1)
C(37)	10097(5)	7035(3)	1889(1)	62(1)
O(38)	10174(4)	7793(2)	1636(1)	94(1)
O(39)	10136(4)	7059(2)	2353(1)	72(1)
O(99)	470(40)	9300(20)	1968(10)	97(10)

Tabell 25-3. Bindingslengder [$\text{\AA}$] og -vinkler [$^\circ$] for eksempel 25.

C(1)-C(2)		1,486(5)	
C(2)-O(3)		1,419(4)	
O(3)-C(4)		1,371(3)	
C(4)-C(9)		1,382(4)	
C(4)-C(5)		1,385(4)	
C(5)-C(6)		1,379(4)	
C(6)-C(7)		1,375(4)	
C(7)-C(8)		1,381(4)	
C(7)-C(10)		1,525(4)	
C(8)-C(9)		1,371(4)	
C(10)-C(11)		1,509(4)	
C(11)-C(12)		1,388(4)	
C(11)-C(17)		1,398(4)	
C(12)-C(14)		1,382(4)	
C(12)-Cl(13)		1,746(3)	
C(14)-C(15)		1,381(4)	
C(15)-C(16)		1,391(4)	
C(16)-C(17)		1,381(4)	
C(16)-C(18)		1,504(4)	
C(18)-O(19)		1,426(3)	
C(18)-O(29)		1,430(3)	
C(18)-C(27)		1,532(4)	
O(19)-C(20)		1,440(3)	
C(20)-C(21)		1,507(4)	
C(20)-C(23)		1,529(4)	

C(20)-C(30)			1,529(4)	
C(21)-O(22)			1,408(4)	
C(23)-O(24)			1,424(3)	
C(23)-C(25)			1,527(4)	
C(25)-O(26)			1,418(3)	
C(25)-C(27)			1,523(4)	
C(27)-O(28)			1,430(3)	
O(29)-C(30)			1,452(3)	
O(31)-C(32)			1,239(4)	
C(32)-N(36)			1,327(4)	
C(32)-C(33)			1,494(4)	
C(33)-C(34)			1,491(5)	
C(34)-C(35)			1,539(5)	
C(35)-N(36)			1,443(4)	
C(35)-C(37)			1,517(5)	
C(37)-O(38)			1,206(4)	
C(37)-O(39)			1,301(4)	
O(3)-C(2)-C(1)			108,8(3)	
C(4)-O(3)-C(2)			117,8(2)	
O(3)-C(4)-C(9)			116,4(3)	
O(3)-C(4)-C(5)			124,5(2)	
C(9)-C(4)-C(5)			119,1(3)	
C(6)-C(5)-C(4)			119,5(3)	
C(7)-C(6)-C(5)			122,1(3)	
C(6)-C(7)-C(8)			117,4(3)	
C(6)-C(7)-C(10)			121,9(3)	

C(8)-C(7)-C(10)		120,7(3)	
C(9)-C(8)-C(7)		121,8(3)	
C(8)-C(9)-C(4)		120,1(3)	
C(11)-C(10)-C(7)		111,6(2)	
C(12)-C(11)-C(17)		117,2(2)	
C(12)-C(11)-C(10)		122,1(3)	
C(17)-C(11)-C(10)		120,6(3)	
C(14)-C(12)-C(11)		121,9(3)	
C(14)-C(12)-C(13)		117,8(2)	
C(11)-C(12)-C(13)		120,4(2)	
C(15)-C(14)-C(12)		119,5(3)	
C(14)-C(15)-C(16)		120,5(3)	
C(17)-C(16)-C(15)		118,8(3)	
C(17)-C(16)-C(18)		122,7(2)	
C(15)-C(16)-C(18)		118,4(2)	
C(16)-C(17)-C(11)		122,2(3)	
O(19)-C(18)-O(29)		105,1(2)	
O(19)-C(18)-C(16)		108,5(2)	
O(29)-C(18)-C(16)		111,6(2)	
O(19)-C(18)-C(27)		107,5(2)	
O(29)-C(18)-C(27)		109,5(2)	
C(16)-C(18)-C(27)		114,1(2)	
C(18)-O(19)-C(20)		103,16(19)	
O(19)-C(20)-C(21)		108,4(2)	
O(19)-C(20)-C(23)		106,7(2)	
C(21)-C(20)-C(23)		113,5(2)	
O(19)-C(20)-C(30)		101,9(2)	

C(21)-C(20)-C(30)		112,1 (2)	
C(23)-C(20)-C(30)		113,3(2)	
O(22)-C(21)-C(20)		113,3(3)	
O(24)-C(23)-C(25)		109,6(2)	
O(24)-C(23)-C(20)		111,2(2)	
C(25)-C(23)-C(20)		109,3(2)	
O(26)-C(25)-C(27)		112,1(2)	
O(26)-C(25)-C(23)		108,1(2)	
C(27)-C(25)-C(23)		111,1(2)	
O(28)-C(27)-C(25)		111,2(2)	
O(28)-C(27)-C(18)		111,4(2)	
C(25)-C(27)-C(18)		110,9(2)	
C(18)-O(29)-C(30)		107,28(19)	
O(29)-C(30)-C(20)		103,8(2)	
O(31)-C(32)-N(36)		126,0(3)	
O(31)-C(32)-C(33)		125,4(3)	
N(36)-C(32)-C(33)		108,6(3)	
C(34)-C(33)-C(32)		105,9(3)	
C(33)-C(34)-C(35)		106,9(3)	
N(36)-C(35)-C(37)		116,5(3)	
N(36)-C(35)-C(34)		102,8(3)	
C(37)-C(35)-C(34)		112,1(3)	
C(32)-N(36)-C(35)		115,8(3)	
O(38)-C(37)-O(39)		124,4(4)	
O(38)-C(37)-C(35)		119,8(3)	
O(39)-C(37)-C(35)		115,8(3)	

Tabell 25-4. Anisotrope forskyvningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 25. Den anisotrope forskyvningsfaktoreksponenten tar formen: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	115(4)	49(2)	104(3)	-20(2)	-54(3)	31(2)
C(2)	95(3)	52(2)	95(3)	-12(2)	-47(2)	23(2)
O(3)	62(1)	36(1)	68(1)	-3(1)	-17(1)	6(1)
C(4)	45(2)	35(2)	49(2)	1(1)	1(1)	0(1)
C(5)	61(2)	43(2)	59(2)	4(2)	-16(2)	9(2)
C(6)	61(2)	43(2)	47(2)	2(1)	-13(1)	0(2)
C(7)	50(2)	36(2)	41(1)	6(1)	7(1)	-2(1)
C(8)	58(2)	44(2)	49(2)	9(1)	-9(2)	7(2)
C(9)	54(2)	43(2)	50(2)	2(1)	-12(1)	3(1)
C(10)	63(2)	40(2)	43(2)	6(1)	5(1)	6(1)
C(11)	52(2)	27(1)	41(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(12)	50(2)	29(2)	52(2)	0(1)	-4(1)	-4(1)
CI(13)	59(1)	51(1)	66(1)	7(1)	-16(1)	4(1)
C(14)	40(2)	35(2)	64(2)	7(1)	4(1)	-2(1)
C(15)	44(2)	39(2)	50(2)	11(1)	7(1)	-4(1)
C(16)	41(2)	25(1)	42(1)	3(1)	2(1)	-3(1)
C(17)	36(2)	31(2)	45(2)	0(1)	5(1)	-3(1)
C(18)	36(2)	28(1)	43(1)	3(1)	4(1)	-7(1)
O(19)	40(1)	28(1)	45(1)	2(1)	-5(1)	-5(1)
C(20)	40(2)	30(2)	47(2)	1(1)	-6(1)	2(1)
C(21)	57(2)	33(2)	60(2)	-3(2)	-12(2)	6(1)
O(22)	77(2)	37(1)	73(2)	6(1)	-21(1)	-14(1)
C(23)	42(2)	32(2)	47(2)	2(1)	-8(1)	-2(1)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(24)	58(1)	37(1)	62(1)	8(1)	-18(1)	-3(1)
C(25)	52(2)	36(2)	42(2)	0(1)	-7(1)	-8(1)
O(26)	100(2)	40(1)	43(1)	-1(1)	-9(1)	-9(1)
C(27)	45(2)	28(1)	43(1)	-2(1)	0(1)	-6(1)
O(28)	55(2)	28(1)	69(1)	-6(1)	-7(1)	-3(1)
O(29)	36(1)	39(1)	56(1)	8(1)	7(1)	-4(1)
C(30)	48(2)	38(2)	56(2)	2(1)	-1(1)	8(1)
O(31)	62(2)	56(1)	70(1)	7(1)	-9(1)	-12(1)
C(32)	48(2)	45(2)	57(2)	-9(2)	-3(2)	1(2)
C(33)	57(2)	64(2)	58(2)	-7(2)	-12(2)	2(2)
C(34)	135(4)	78(3)	87(3)	18(2)	-58(3)	-19(3)
C(35)	55(2)	61(2)	64(2)	5(2)	7(2)	-3(2)
N(36)	53(2)	61(2)	72(2)	11(2)	-22(2)	-9(2)
C(37)	49(2)	65(2)	72(2)	5(2)	-1(2)	6(2)
O(38)	116(2)	70(2)	95(2)	19(2)	-2(2)	-11 (2)
O(39)	79(2)	69(2)	70(2)	2(1)	0(1)	3(1)
O(99)	90(20)	110(20)	89(19)	-60(18)	-2(15)	29(17)

Tabell 25-5. Hydrogenkoordinater ($\times 10^4$) og isotrope forskyvningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for eksempel 25.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1080	9742	965	134
H(1B)	557	10275	482	134
H(1C)	2571	10087	606	134
H(2A)	107	8492	427	97
H(2B)	1587	8843	63	97

	x	y	z	U(eq)
H(5)	813	7106	-61	65
H(6)	998	5365	-239	60
H(8)	4455	4952	819	60
H(9)	4323	6685	999	59
H(10A)	2083	3655	-115	58
H(10B)	4055	3623	73	58
H(14)	-1256	2497	1194	56
H(15)	875	1701	1665	53
H(17)	4703	2691	782	45
H(21A)	5235	-1219	1181	60
H(21 B)	6528	-1543	1595	60
H(97D)	3240(80)	-1700(40)	1620(20)	120(20)
H(23)	4498	-261	2375	48
H(97C)	6720(50)	-1040(30)	2557(13)	78(14)
H(25)	6950	1407	2275	52
H(97B)	5570(50)	1910(30)	2942(14)	79(13)
H(27)	3214	1680	2224	46
H(97A)	5800(50)	2990(30)	2137(12)	60(12)
H(30A)	7992	577	1611	57
H(30B)	7175	214	1119	57
H(33A)	7294	4347	1291	71
H(33B)	6226	5021	1664	71
H(34A)	7528	6411	1397	120
H(34B)	8616	5735	1030	120
H(35)	11047	5874	1457	72
H(99)	10740(50)	4950(20)	2171(11)	49(10)

	x	y	z	U(eq)
H(98A)	9670(60)	6410(30)	2507(15)	95(14)

Eksempel 26

5 Kokrystall av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-pyroglutaminsyre:

Faststoff-NMR:

10 Ca. 80 mg kokrystall av (1 S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (forbindelse ifølge eksempel 4A) og L-pyroglutaminsyre fremstilt ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i skjema 2 ble pakket tett inn i en 4 mm ZrO₂-rotor. Spektre ble sam-

15 let ved romtemperatur og -trykk på en Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS-probe posisjonert i et Bruker-Biospin DSX 500 MHz (¹H-frekvens) NMR-spektrometer med vid boring. Den pakkede rotoren ble orientert i den magiske vinkelen spun-

20 net ved 15,0 kHz. ¹³C-faststoffspekteret ble samlet ved bruk av et protonavkoblet krysspolariserings magisk vinkel-eksperiment (CPMAS). Kontakttiden ved krysspolariseringen var satt til 2,0 ms. Et protonavkoblingsfelt på ca. 85 kHz ble

25 anvendt. 1448 skanninger ble samlet med en syklusforsinkelse på 14 sekunder. Karbonspekteret ble referensert ved hjelp av en ekstern standard med krystal-

linsk adamantan, idet dets øvre resonans ble innstilt på 29,5 ppm. Data for kjemiske skift er blant annet avhengig av testbetingelsene (dvs. spinnhastighet og prøveholder), referansemateriale og databehandlingsparametere. Faststoff-NMR-

resultatene er ofte nøyaktige innenfor ca. ± 0,2 ppm.

Kjemiske skift for karbon observert.

Karakteristiske topper er merket med stjerne.

Alle topper er (± 0,2 ppm)

30

¹³ C, kjemiske skift [ppm] ^a	Intensitet ^b
---	-------------------------

^{13}C , kjemiske skift [ppm] ^a	Intensitet ^b
16,5*	9,3
2,31	4,8
30,5	4,5
42,5	4,9
56,7	4,5
61,0	6,2
63,0	7,6
69,4	8,0
70,0	7,2
74,7	8,4
80,2	6,0
85,3	11,4
110,1	10,0
110,4	7,9
117,7	7,1
127,9	5,7
128,7	6,2
130,0	6,9
131,1*	12,0
132,2	6,5
134,4	0,8
137,8	5,9
140,3	5,3
158,7*	7,9
174,7	4,5

^{13}C , kjemiske skift [ppm] ^a	Intensitet ^b
181,5*	5,0
(a) Henvisning til ekstern prøve av fast adamantan ved 29,5 ppm. (b) Definert som topphøyder. Intensiteten kan variere etter CPMAS-forsøksparameternes faktiske innstilling og prøvens termiske historie. CPMAS-intensiteten er ikke nødvendigvis kvantitativ.	

SSNMR ^{13}C CPMAS-spekteret for eksempel 26 er angitt på figur 9. Toppene merket med stjerner på figur 9 er roterende sidebånd.

5 FARMAKOLOGISK TESTING

Utførelsen av den foreliggende oppfinnelse for behandling av sykdommer modulert ved hemming av SGLT2 kan godtgjøres av aktivitet i minst én av protokollene beskrevet nedenfor.

10 ***Biologiske analyser***

In vitro-analyse

15 SGLT2-funksjonsanalysen er utformet for å detektere hemming av opptak av metyl-alfa-D-glukopyranosid (AMG – en ikke-metaboliserbar form for glukose) via SGLT2-transportøren. SGLT2-transportøren gjenfinner glukose fra nyrens proksimale tubuli; dens hemming resulterer i sukker som utskilles i urinen. Den positive kontrollforbindelsen, Phlorizin, er en kjent hemmer av glukoseopptak for SGLT2 og ble anvendt til å sammenligne testforbindelsenes høye prosentvise effekt av SGLT2-hemming.

20

CHO-FlpIn-celler (Invitrogen, Carlsbad, CA) som stabilt uttrykker humant SGLT2 (pcDNA5/FRT), ble plassert i Iso-TC 96-brønnplater (Perkin Elmer, Waltham, MA) ved en densitet på 100 000 celler/brønn i 100 mikrol vekstmedium (1 : 1 F-

12/DMEM-medium (Gibco, Carlsbad, CA), 10 % FBS (Sigma, St. Louis MO), 1 X Pen/Strep (Gibco, Carlsbad, CA), 600 mikrog/ml hygromycin (Invitrogen, Carlsbad, CA)). Før behandling med testforbindelse ble konfluente celler serumutarmet i 2 timer ved 37 °C i 1 : 1 F-12/DMEM-medium, som ble erstattet med nylaget F-12/DMEM-medium etter 1 time. Testforbindelser i dimetylsulfoksid (Sigma, St. Louis, MO) ble fortynnet 100 ganger i opptaksbuffer (140 mM NaCl (Promega, Madison, WI), 2 mM KCl (Teknova, Hollister, CA), 1 mM CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA), 1mM MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA) og 10 mM HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) til celleplater forhåndsskylt med opptaksbuffer. Cellene ble forinkubert med testforbindelse i 15 minutter før tilsetning av 50 mikrol AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) i umerket AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) per brønn, hvilket ga en sluttkonsentrasjon på 11,33 mikrom AMG. Celleplatene ble deretter inkubert i 3 timer ved 37 °C for AMG-opptak. Etter inkubering ble celler vasket to ganger med iskald vaskebuffer (opptaksbuffer inneholdende 200 mikrom Phlorizin (Sigma), lufttørket og lysert i 30 mikrol med 200 mM NaOH og 1 % SDS-buffer på en orbitalrister. Microscint 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) ble tilsatt til de lyserte cellene (og ga et sluttvolum på 200 mikrol) og blandet ved orbitalristing i 30 minutter. Platene ble oppbevart i mørke over natten og kvantitert i 1540 Microbeta Trilux (Wallac, Waltham, MA) ved hjelp av en normalisert protokoll for ¹⁴C-påvisning. Testforbindelsenes prosentvise effekt for å hemme AMG-opptak ble beregnet ved hjelp av følgende utregning:

$$[\% - \text{effekt} = ((\text{ZPE} - \text{T}) / (\text{ZPE} - \text{HPE})) \times 100 \%$$

hvor "ZPE" er de korrigerte tellingene per minutt (CCPM) i kontrollbrønner inneholdende 0,5 % DMSO, T er CCPM i brønner inneholdende testforbindelse ved forskjellige standardkurvekonsentrasjoner, og HPE er den høye prosentvise effekten som viser til CCPM i kontrollbrønner inneholdende 10 mikrom Phlorizin. IC₅₀-verdiene ble beregnet ved hjelp av en doseresponsligning og er sammenfattet for de testede forbindelsene i tabell 3.

Forkortelser benyttet til beskrivelsen av in vitro-testingen:

SGLT2 natriumavhengig glukosetransportør type 2

AMG metyl-α-D-glukopyranosid

DMEM Dulbeccos modifiserte Eagles medium

IC50 50 % hemmingskonsentrasjon

FBS Føtalt bovint serum

DMSO Dimetylsulfoksid

5

SDS Natriumdodecylsulfat

CHO-FlpIn Eggstokkcelle fra kinesisk hamster inneholdende FRT-stedet

Tabell 3

Testforbindelse	Analyse nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
1A	1	1080	1,55
	2	454	1,15
	3	327	0,779
	4	562	0,715
	5	262	0,654
	6	359	1,61
2A	1	1240	0,827
	2	>1000	1,53
	3	>1000	0,942
	4	>1000	0,741
	5	679	1,58
	6	ubestemt	1,05
3A	1	543	0,479
	2	397	0,972
	3	550	1,39
	4	757	0,811
	5	523	0,602

Testforbindelse	Analyse nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
	6	672	0,588
	7	380	1,35
3B	1	>10 000	41,6
	2	>10 000	40,8
	3	>10 000	27,9
	4	ubestemt	62,2
4A	1	1590	1,27
	2	1010	0,816
	3	1750	0,57
	4	>1000	0,922
	5	>1000	1,85
	6	2090	0,812
	7	1810	0,7
	8	2860	0,737
	9	2480	0,846
	10	2840	0,768
4B	1	>1000	122
	2	>10 000	66,8
	3	ubestemt	81,7
5A	1	>10 000	4,5
	2	>1000	81,7
	3	5790	2,42
	4	ubestemt	1,77
5B	1	>10 000	186
6A	1	>10 000	18,7
	2	>1000	9,99

Testforbindelse	Analyse nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
	3	>1000	13,5
	4	>1000	13,4
	5	8930	5,71
	6	ubestemt	7,67
7A	1	>1000	10,6
	2	>10 000	6,38
	3	>1000	5,88
	4	ubestemt	6,11
10A	1	>10 000	4,08
	2	>3330	33,4
	3	>3160	2,54
10B	1	> 10 000	127
	2	> 10 000	103
11A	1	>10 000	9,6
	2	>10 000	11,9
	3	>10 000	19,8
	4	> 10 000	7,13
12A	1	> 10 000	11,1
	2	5780	7,41
	3	>10 000	8,85
	4	>10 000	0,802
	5	>10 000	10,7
	6	>10 000	14,1
12B	1	>3160	32,3
13A	1	>10 000	14,9
	2	>10 000	17,8

Testforbindelse	Analyse nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
14A	1	>10 000	2,28
	2	>10 000	3,12
	3	>10 000	2,39
	4	>10 000	2,87

In vivo-analyse

Eksempel 1A og 4A ble testet hos rotter for å vurdere hemming av glukosetransport via utskilling av glukose i urinen. Sprague Dawley-hannrotter (~300 g) ble plassert hver for seg i metabolske bur for urinprøvetaking. Rottene hadde fri tilgang til vanlig laboratoriefôr og vann. Rottene (n=2 til 5/gruppe) fikk vehikkel eller forbindelse ved oral tvangsfôring. Doseløsningene var 0,03 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,9 mg/ml, 3 mg/ml, 9 mg/ml og 18 mg/ml for doser på henholdsvis 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg og 60 mg/kg. Dosevolumet var 1 ml/300 g kroppsvekt for alle doser. Den ene gruppen fikk en dose på 10 mg/kg med eksempel 1A, og de andre fikk en dose på 0,1, 1, 3, 10, 30 eller 60 mg/kg med eksempel 4A. Vehikkelet var 20 % v/v PEG400 og 24 % v/v hydroksypropylbetasyklodekstrin; HPBCD. Etter oral tilførsel ble det tatt urinprøver i 24 timer. Glukosekonsentrasjon ble målt i urinen ved UV-absorbansspektrofotometri ved 340 nm ved hjelp av et Roche Hitachi 917-spektrofotometer (Diamond Diagnostics, Holliston, MA). Den samlede mengden av glukose utskilt i urinen ble beregnet som produktet av urinkonsentrasjon og urinvolum ved hjelp av nedenstående formel:

glukose utskilt i urin (mg)/200 g kroppsvekt = glukosekonsentrasjon i urin (mg/dl) x urinvolum (dl) x 200/kroppsvekt hos rotter (g). Mengdene av glukose utskilt i urin (UGE) ble oppnådd fra rotter for eksempel 1A og eksempel 4A ved fremgangsmåten beskrevet ovenfor og er angitt i tabell 4. Det ble tatt blod (0,1 ml) fra dyr i PK-satellittgruppen 1, 2, 4, 7, 24 timer etter dose for å oppnå plasma, og det ble analysert ved LC-MS/MS. Gjennomsnittlige PK-parametere ved de forskjellige testede dosene er angitt i tabell 4.

Tabell 4

Forbindelse	Dose (mg/kg)	Gjennomsnittlig UGE (mg/200 g kroppsvekt) ± SEM (n=5)	Gjennomsnittlige PK- parametere (n=2)		
			Cmaks (ng/ml)	tmaks (h)	AUC(0-24) (ng*h/ml)
Eksempel 1A	10	2049 ± 382,2	1260	1,00	6630
Eksempel 4A	0,1	389,0 ± 62,54	43,4	1,50	188
Eksempel 4A	1	1519 ± 52,02	372	1,00	2000
Eksempel 4A	3	1937 ± 101,1	1320	1,00	7080
Eksempel 4A	10	2145 ± 132,3	3100	2,50	26 400
Eksempel 4A	30	2554 ± 141,1	10 500	1,00	10 700
Eksempel 4A	60	2437 ± 116,7	25 300	2,00	233 000
SEM: Standardfeil for gjennomsnitt.					

Farmakokinetisk testing i rotter

Eksempel 1A, 2A, 4A, 12A og 14A ble testet i rotter for å vurdere farmakokinetiske parametere, herunder største konsentrasjon (Cmaks), areal under tidskurven for plasmakonsentrasjon (AUC), clearance (CL), distribusjonsvolum i stasjonær fase (Vss), halveringstid ($t_{1/2}$) og biotilgjengelighet (F). Det ble anvendt Sprague Dawley-hannrotter (~ 300 g). Rottene fikk tilført forbindelse ved intravenøs (IV) eller oral tvangsfôring (PO), og de testede dosene medregnet vehikkel for å formulere doseløsninger er angitt i tabell 5.

Etter IV- eller PO-tilførsel ble det tatt 0,2 ml blod fra halsvenen på forskjellige tidspunkter (tabell 5). Tjue mikrol alikvoter med plasmaprøver og -standarder ble utsatt for proteinutfelling med acetonitril inneholdende en intern standard. Prøvene ble blandet på vortekser og sentrifugert for å oppnå supernatant som ble analysert med LC-MS/MS. Analyt (versjon 1,4,1) ble anvendt for å måle toppområder, og topparealforhold mellom analytt og intern standard ble beregnet. LC-MS/MS-betingelsene er som følger: Massespektrometer + kildetype var Sciex API 4000 – Turbo Spray, HPLC-pumpe var Shimadzu, automatisk prøveta-

5 kingsapparat var CTC PAL Autosampler, injeksjonsvolum var 3,0 til 10 mikrol, og en gradient ble anvendt med mobil fase A: 10 mM ammoniumacetat og 1 % isopropylalkohol i vann, B: acetonitril, strømningshastighet 0,300 ml per minutt (kolonne 2,0 x 30 mm 5 mikrom LUNA C18-kolonne (phenomenex)). Påvisningsmåten var negativ.

10 Det ble konstruert en kalibreringskurve fra toppområdeforholdet mellom standardene og den interne standarden ved å anvende vektet lineær (1/x eller 1/x²) regresjon. Det dynamiske området for standardkurven var 5,00 ng/ml til 5000 ng/ml.

15 Farmakokinetiske parametere ble bestemt på grunnlag av dyredata ved hjelp av ikke-kompartmental analyse i Watson (versjon 7,2). Konsentrasjoner under kvantiteringsgrensen (BLQ) ble registrert som 0 ng/ml til anvendelse i beregninger.

Følgende beregninger ble anvendt:

$AUC(0-\tau)$ = Bestemt ved hjelp av den lineære trapezoide fremgangsmåte

20 $AUC(0-\infty)$ = $AUC(0-\tau)$ pluss ekstrapolert område bestemt ved å dele plasmakonsentrasjonen ved τ med stigningen for den terminale log-lineære fasen

$CL = \text{dose}/AUC(0-\infty)$

$V_{dss} = CL \times MRT$

C_{maks} = Registrert direkte fra tidskurven for plasmakonsentrasjon

T_{maks} = Registrert direkte fra tidskurven for plasmakonsentrasjon

25 $t_{1/2} = \ln(0,5)/\text{slope for terminal log-lineær fase}$

$F\% = AUC(0-\infty)_{PO \text{ per dose}}/AUC(0-\infty)_{IV \text{ per dose}}$

$C(0)$ = Ekstrapolert ved lineær regresjon fra den tilsynelatende distribusjonsfasen etter IV-tilførsel

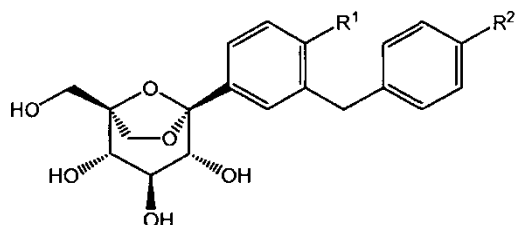
$MRT = AUMC(AUC(0-\infty))/AUC(0-\infty)$

Tabell 5

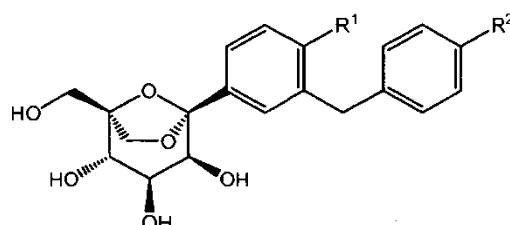
Eksempel	Dose (mg/kg)	Rute /n	Formulering	Tidspunkter (h)	Cmaks (ng/ml)	AUC _{inf} (µg*h/ml)	CL (ml/min/kg)	V _{ss} (Ukg)	t _{1/2} (h)	F (%)
4A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30 % SBECD (10/30/6 0 v/v/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	8,48	4,04	1,1	4,1	-
	2	PO / (n=3)	Tween 80/ 0,5 % MC (0,1/99,9 v/v)	0,5, 1, 2, 4, 7, 20	0,772	5,65	-	-	3,7	67
	5	PO / (n=5)	20 % PEG / 24 % HBCD	1, 4, 7, 24	1,19	16,8	-	-	-	79
12A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30 % SBECD (5/10/85 v/v/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 20	-	2,20	15,9	3,68	3,90	-
1A	2	IV/ (n=2)	DMA/ PG/ 50 mM Tris-base (5/10/85 v/v/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	0,947	37,1	1,71	0,962	-
	10	PO / (n=2)	PEG200/ 0,5 % MC	0,25, 0,5,	1,65	2,68	-	-	2,82	56,5

Eksempel	Dose (mg/kg)	Rute /n	Formulering	Tidspunkter (h)	Cmaks (ng/ml)	AUC _{inf} (µg*h/ml)	CL (ml/min/kg)	V _{ss} (Ukg)	t _{1/2} (h)	F (%)
			(5/ 95 v/v)	0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 20						
14A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30 % SBECD (5/10/85 v/v/v)	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	-	1,06	31,7	1,69	1,36	-
	10	PO / (n=2)	PEG200/ 0,5 % MC (5/ 95 v/v)	0,5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	0,551	2,29	-	-	1,71	43,5
2A	2	IV/ (n=2)	DMA/ PG/ 50 mM Tris-base (5/10/85 v/v/v)	0,083, 0,25, 0 5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1,34	27,7	1,03	0,94	-
3A	2	IV/ (n=2)	DMA/ PG/ 50 mM Tris-base (5/10/85 v/v/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1,41	23,8	1,82	1,58	-

- = Data ikke tilgængelig eller ikke relevant; DMSO = Dimetylsulfoksid; HBCECD = Hydroksypropylbetasyklodekstrin; PEG = Polyetylen glykol; PG = Propylenglykol; SBCECD = Sulfobutylesterbetasyklodekstrin; MC = Metylcellulose; DMA = Dimetylanilin

Patentkrav**1. Forbindelse med formel (A) eller formel (B)**

(A)



(B)

5 hvor

R^1 er H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, Cl, F, cyano, fluorsubstituert (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-SO₂- eller (C₃-C₆)sykloalkyl; og

R^2 er (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₂-C₄)alkynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranlyloksy, Cl, F, cyano, fluorsubstituert (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-SO₂-, (C₃-C₆)sykloalkyl eller en (C₅-C₆)heterosyklus som har 1 eller 2 heteroatomer, hver uafhængig valgt fra N, O eller S.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvori nevnte forbindelse er en forbindelse med formel (A).

3. Forbindelse ifølge kravene 1 eller 2 hvori

R^1 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, syklopropyl eller syklobutyl; og

R^2 er metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranlyloksy eller syklopropyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3 hvori

R^1 er H, metyl, etyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃ eller syklopropyl; og

R^2 er metyl, etyl, isopropyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranlyloksy eller syklopropyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4 hvori

R^1 er H, metyl, etyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃ eller syklopropyl; og

R^2 er metyl, etyl, metoksy, etoksy, F, Cl, cyano, -CF₃, -CF₂CH₃, etynyl, 3-oksetanyloksy, 3-tetrahydrofuranlyloksy eller syklopropyl.

6. Forbindelse ifølge krav 5 hvori

R¹ er metyl, etyl, F, Cl, cyano, CF₃ eller syklopropyl; og

R² er metoksy eller etoksy.

5

7. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

(1S,2S,3S,4R,5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

15

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

2-(4-metoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksa-bisyklo[3,2,1]okt-5-yl)benzonitril;

20

2-(4-etoksybenzyl)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksa-bisyklo[3,2,1]okt-5-yl)benzonitril;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-fluor-3-[4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

25

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-fluor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; og

30

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-klor-3-[4-(oksetan-3-yloksy)-benzyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

8. Forbindelse som er (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

35

9. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

(1S,2S,3S,4S,5S)-1-hydroksymetyl-5-[3-(4-metoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1 S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-metyl-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

5 (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-klor-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

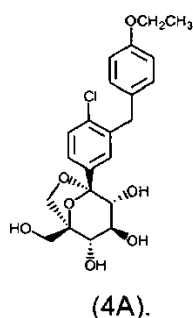
10 (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-fluor-3-(4-metoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-etoksy-benzyl)-4-fluor-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol; og

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-klorbenzyl)-4-fluorfenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

15

10. Krystall omfattende en forbindelse med formelen (4A):



20

11. Krystall ifølge krav 10 ytterligere omfattende L-prolin eller L-pyroglutaminsyre.

12. Krystall ifølge krav 10 ytterligere omfattende L-pyroglutaminsyre og med én eller flere av følgende:

25

a) romgruppe på P2(1)2(1)2(1) og enhetscelleparametere i det vesentlige lik følgende:

$a = 7,4907(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$.

$b = 12,8626(15) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$.

$c = 28,029(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.

b) et pulverrøntgendiffraksjonsmønster omfattende 2-tetaverdier på (CuK α -stråling, bølgelengde på $1,54056 \text{ \AA}$) $6,4 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ og $21,1 \pm 0,2$, eller

5 c) et ^{13}C SSNMR-spekter omfattende topposisjoner på $16,5 \pm 0,2$, $131,1 \pm 0,2$, $158,7 \pm 0,2$ og $181,5 \pm 0,2$ ppm som bestemt på et 500 MHz spektrometer i forhold til krystallinsk adamantin på $29,5$ ppm.

10 **13.** Krystall ifølge krav 10 ytterligere omfattende L-pyroglutaminsyre hvor krystallet er et kokrystall omfattende forbindelsen med formel (4A) og L-pyroglutaminsyre i et støkiometrisk forhold på 1 : 1.

14. Krystall ifølge krav 10 ytterligere omfattende L-pyroglutaminsyre og med

15 b) et pulverrøntgendiffraksjonsmønster omfattende 2-tetaverdier på (CuK α -stråling, bølgelengde på $1,54056 \text{ \AA}$) $6,4 \pm 0,2$, og

d) et faststoff ^{13}C SSNMR-spekter omfattende topposisjoner på $16,5 \pm 0,2$, $158,7 \pm 0,2$ og $181,5 \pm 0,2$ ppm som bestemt på et 500 MHz spektrometer i forhold til krystallinsk adamantin på $29,5$ ppm.

20 **15.** Krystall ifølge krav 10 ytterligere omfattende L-prolin og med én eller flere av følgende:

a) romgruppe på C2 og enhetscelleparametere i det vesentlige lik følgende:

$a = 32,8399(16) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$.

25 $b = 7,2457(4) \text{ \AA}$ $\beta = 101,268(5)^\circ$.

$c = 11,8023(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$, eller

b) et pulverrøntgendiffraksjonsmønster omfattende 2-tetaverdier på (CuK α -stråling, bølgelengde på 1,54056 Å) $7,6 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$ og $28,8 \pm 0,2$.

5 **16.** Farmasøytisk sammensetning omfattende (i) en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 9 eller et krystall ifølge et hvilket som helst av krav 10–15, og (ii) et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærestoff.

10 **17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 9, et krystall ifølge et hvilket som helst av krav 10–15 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 til bruk som legemiddel.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 9, et krystall ifølge et hvilket som helst av krav 10–15 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 til bruk under behandling av fedme og fedmerelaterte sykdommer hos dyr.

15 **19.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 9, et krystall ifølge et hvilket som helst av krav 10–15 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 til bruk under behandling eller forsinkelse av progresjonen eller forekomsten av type 2-diabetes og diabetesrelaterte sykdommer hos dyr.

FIG. 1

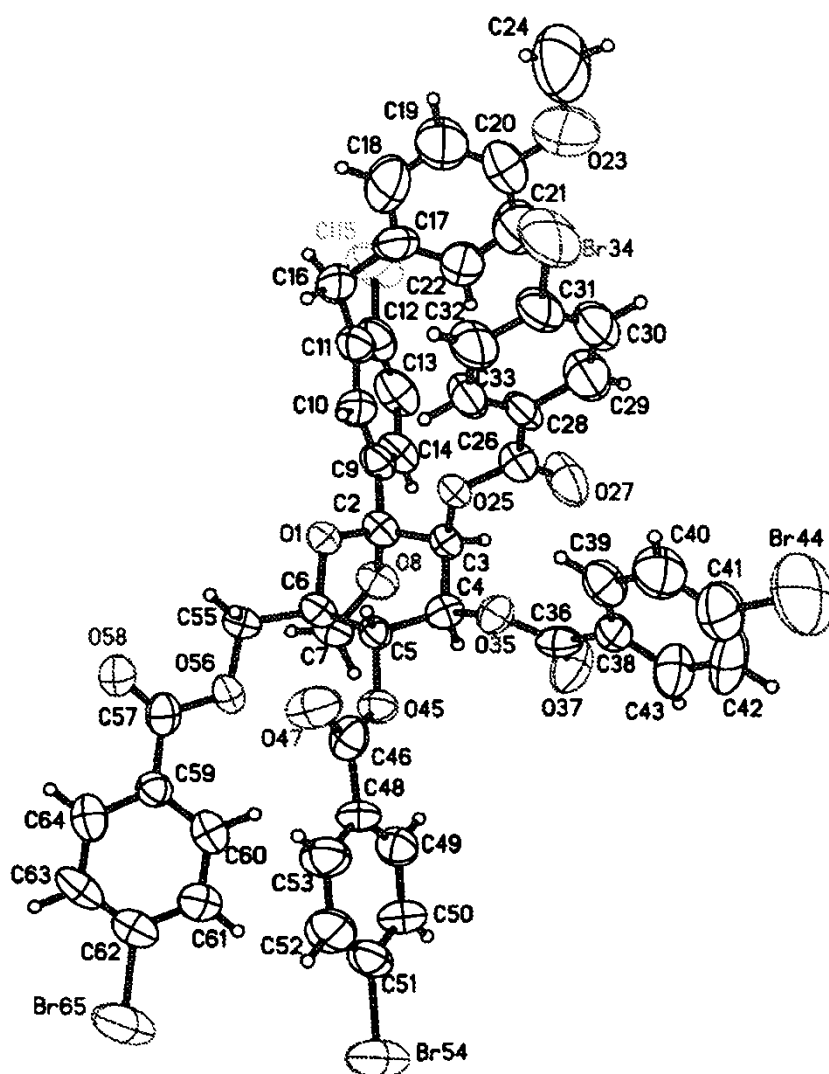


FIG. 2

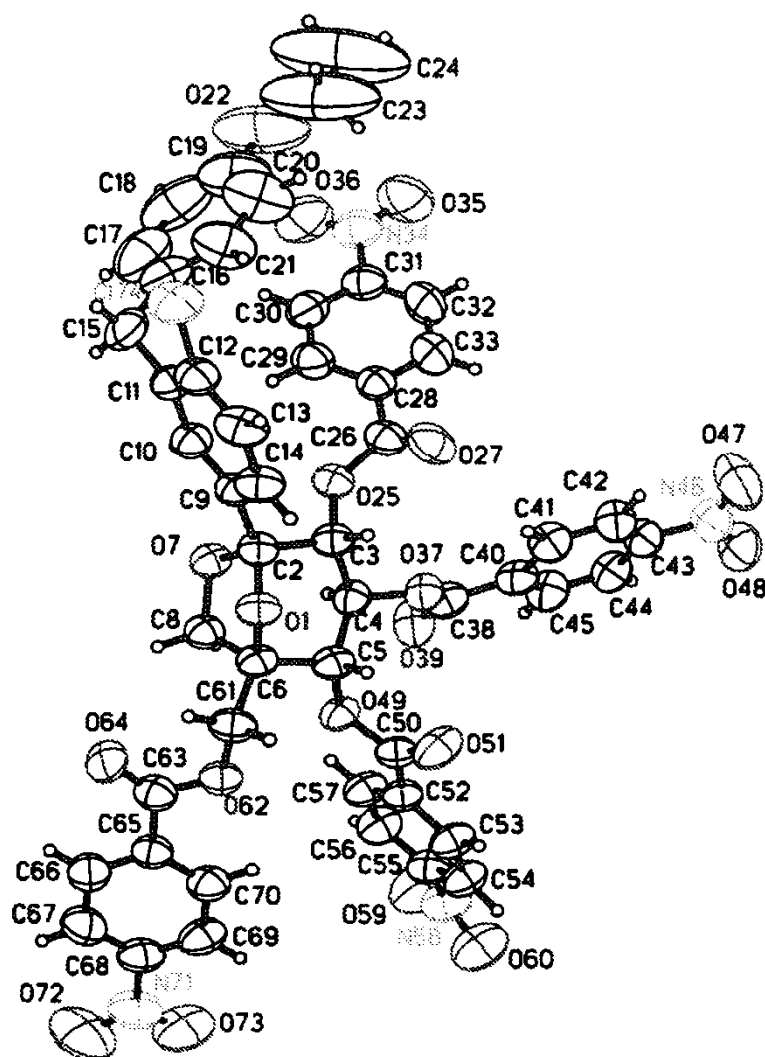


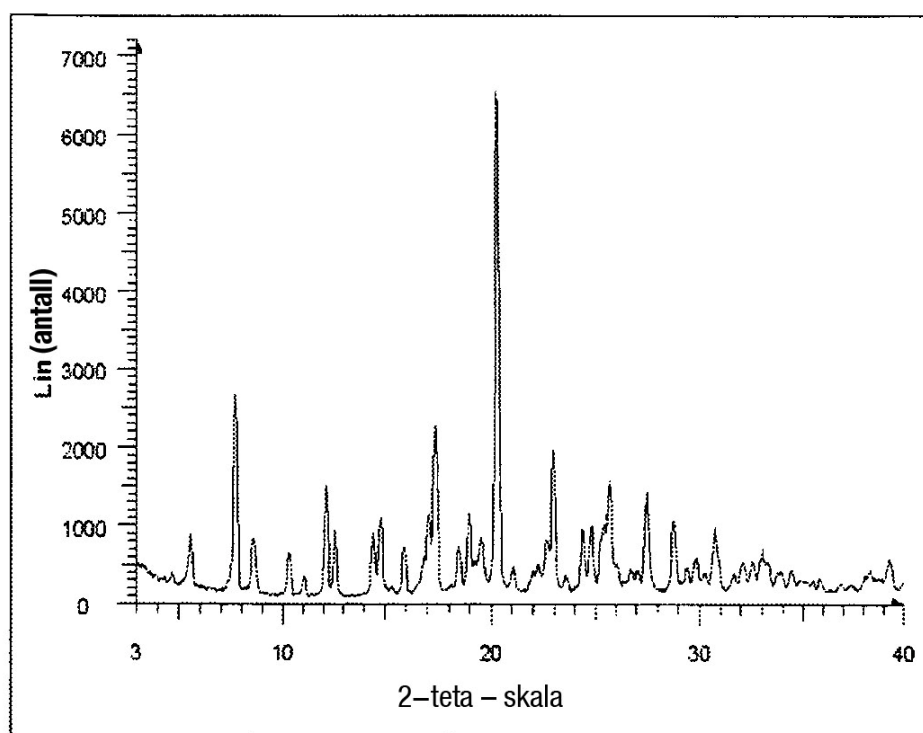
FIG. 3

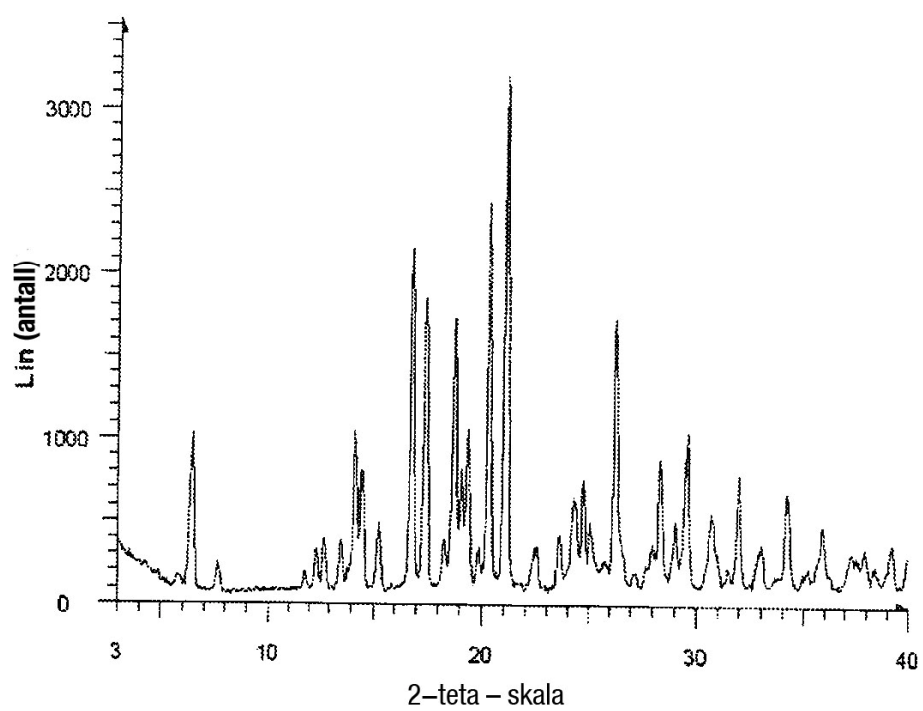
FIG. 4

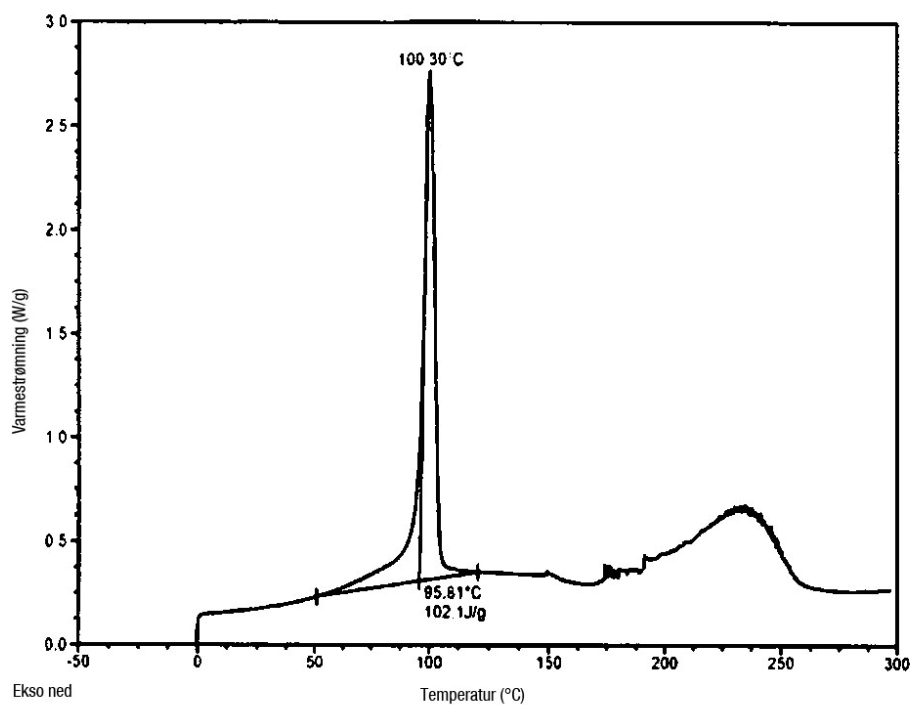
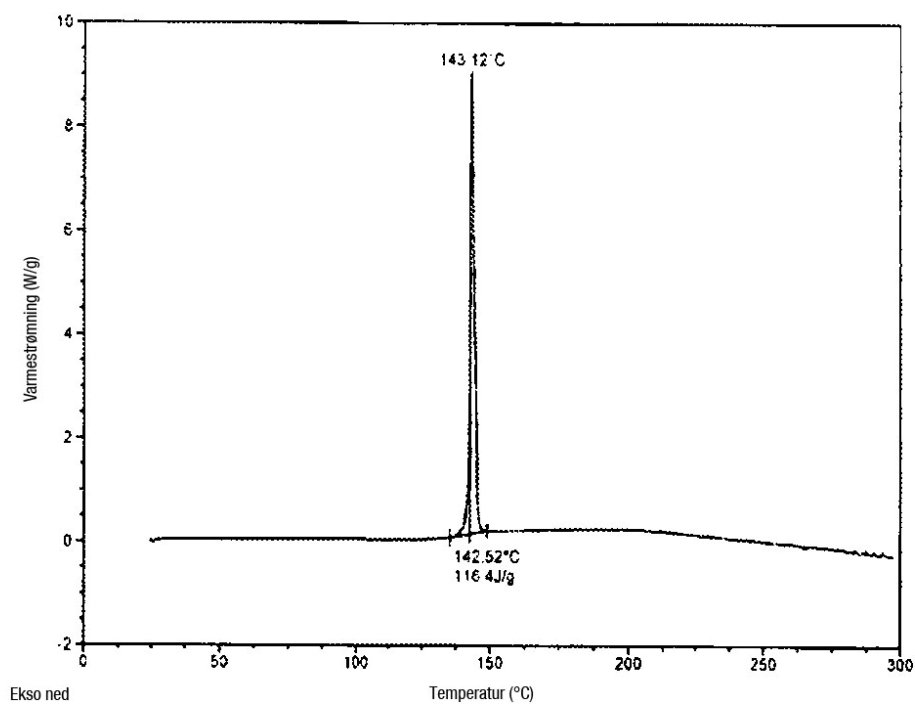
FIG. 5**FIG. 6**

FIG. 7

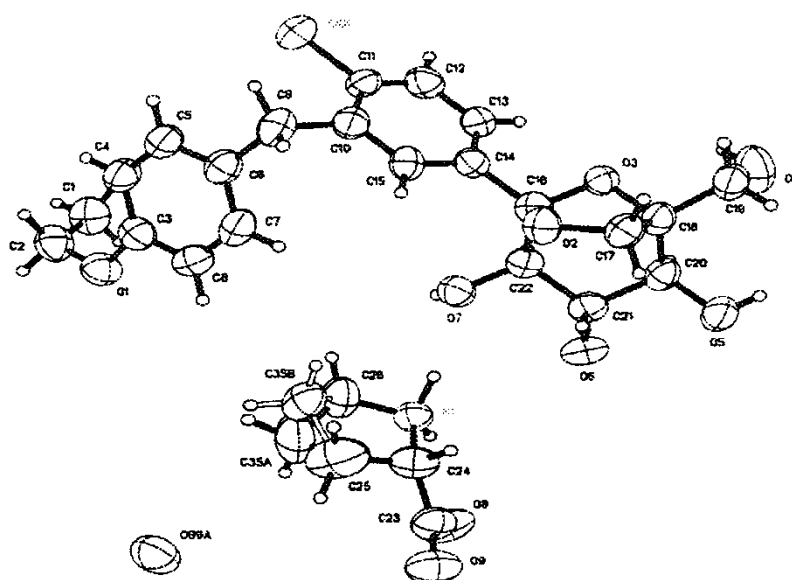
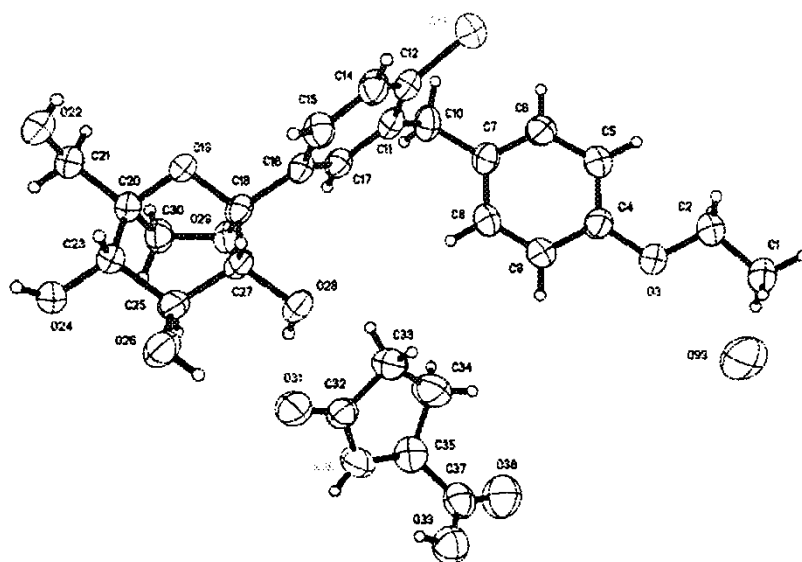


FIG. 8

155

FIG. 9