



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2346888 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 309/10 (2006.01)
C07C 1/00 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01)
C07H 13/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.05.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.02
(86)	Europeisk søknadsnr	09736928.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.10.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.27
(30)	Prioritet	2008.10.17, US, 106231 P 2008.10.17, US, 106260 P 2009.10.14, US, 578934
(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	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE-Belgia Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 2-6-18 Kitahama, Chuo-Ku Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP-Japan
(72)	Oppfinner	FILLIERS, Walter Ferdinand Maria, c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia BROECKX, Rudy Laurent Maria, c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia NIESTE, Patrick Hubert J., c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia HATSUDA, Masanori, c/o MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION2-6-18, Kitahama Chuo-ku, Osaka 541-8505, JP-Japan YOSHINAGA, Masahiko, c/o MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION2-6-18, Kitahama Chuo-ku, Osaka 541-8505, JP-Japan YADA, Mitsuhiko, c/o MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION2-6-18, Kitahama Chuo-ku, osaka 541-8505, JP-Japan TELEHA, Christopher, c/o Johnson and Johnson Pharmaceutical R&DWelsh and McKean Roads, Spring House, PA 19477-0776, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som er anvendbare som inhibitorer av SGLT
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 845 095 US-A1- 2006 189 548 WO-A1-2005/012326 WO-A1-2008/034859 WO-A1-2008/069327

WO-A1-2008/070609

WO-A1-2009/035969

WO-A2-02/26706

POLSHETTIWAR V ET AL: "Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon-carbon coupling reactions", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 64, no. 20, 12 May 2008 (2008-05-12), pages 4637-4643, XP022607642, ISSN: 0040-4020, DOI: DOI:10.1016/J.TET.2008.02.098 [retrieved on 2008-03-04]

SROGL J ALLRED G D LIEBESKIND L S: "Sulfonium salts. Participants par excellence in metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 119, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 12376-12377, XP002955770, ISSN: 0002-7863, DOI: DOI:10.1021/JA9726926

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5 [0001] Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som er anvendelige som mellomprodukter i syntesen av forbindelser som har hemmende aktivitet mot natriumavhengig glukose transporter (SGLT) som er til stede i tarmen eller nyrene.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

10 [0002] Diett terapi og treningsterapi er essensielle ved behandling av diabetes mellitus. Når disse terapier ikke tilstrekkelig for å kontrollere pasienters tilstand, anvendes i tillegg insulin eller et oralt antidiabetisk middel for behandling av diabetes. Nå for tiden har det vært anvendt, som et antidiabetisk middel, biguanidforbindelser, sulfonylureaforbindelser, insulinresistens forbedrende midler og α -glukosidase inhibitorer. Disse antidiabetiske midler har imidlertid forskjellige bivirkninger. For eksempel bevirker biguanidforbindelser melkesyre acidose, sulfonylureaforbindelser bevirker betydelig hypoglykemi, insulinresistens forbedrende midler bevirker ødem og 15 hjertesvikt og α -glukosidase inhibitorer bevirker abdominal oppblåsthet og diaré. Under slike omstendigheter har det vært ønsket å utvikle nye medikamenter for behandling av diabetes mellitus som ikke har slike bivirkninger.

20 [0003] Det har nylig blitt rapportert at hyperglykemi deltar i inntreden og progressiv svekkelse av diabetes mellitus, dvs. glukose toksisitet teori. Det vil si at kronisk hyperglykemi fører til reduksjon av insulinsekresjon og ytterligere til reduksjon av insulinsensitivitet, og som et resultat økes blodets glukosekonsentrasjon slik at diabetes mellitus er selvforverrende [Unger, R.H., et al., "Hyperglycemia as an inducer 25 as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for the management of diabetes", Diabetologia, 1985, vol. 28, pp119-121, Rossetti, L., et al., "Glukose Toxicity", Diabetes Care, 1990, vol. 13, no. 6, pp 610-630]. Ved behandling av hyperglykemi, avbrytes ovennevnte selvforverrende sykdom slik at profylakse eller behandling av diabetes mellitus muliggjøres.

30 [0004] Som én av metodene for behandling av hyperglykemi, har man vurdert å utskille en overskuddsmengde av glukose direkte i urin slik at blodets glukosekonsentrasjon normaliseres. Ved for eksempel å inhibere natriumavhengig glukose transporter til stede i nyrens proksimale spiralformede tubulus, hemmes re-absorpsjon 35 av glukose i nyren hvorved utskilling av glukose i urin fremmes slik at blodglukosenivået reduseres. Det er faktisk bekreftet at ved kontinuerlig subkutan

administrering av florizin som har SGLT hemmende aktivitet til diabetiske dyremodeller, normalisers hyperglykemi og blodglukosenivået derav kan holdes normalt i lang tid slik at insulinsekresjonen og insulinresistens forbedrets [Rossetti, L., et al., "Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats", *J. Clin. Invest.*, 1987, vol. 79, pp1510-1515, Rossetti, L., et al., "Effect of Chronic Hyperglycemia on in Vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats", *J. Clin. invest.*, 1987, vol. 80, pp1037-1044, Kahn, B.B., et al., "normalization of blood glukose, in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glukose transport in adipose cells without restoring glukose transporter gene expression", *J. Clin. Invest.*, 1991, vol. 87, pp561-570].

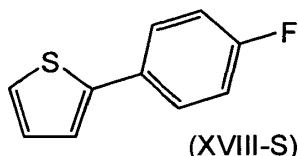
[0005] I tillegg, ved behandling av diabetiske dyremodeller med SGLT hemmende midler i lang tid, forbedres dyrenes insulinsekresjonrespons og insulinsensitivitet uten at dyrene pådrar seg eventuelle ugunstig påvirkninger på nyrene eller ubalanse i blodnivåer av elektrolytter, og som et resultat forhindres inntreden og utvikling av diabetisk nefropati og diabetisk neuropati [Tsujiyama, K., et al., "Na⁺-Glukose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B ring", *J. Med. Chem.*, 1999, vol.42, pp5311-5324, Arakawa, K., et al., "Improved diabetic syndrome in C57BL/Ks-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glukose cotransporter inhibitor T-1 095, *Br. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 132, pp578-586, Ueta, K., et al., "Long-term treatment with the Na⁺-glukose cotransporter inhibitor T-1 095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-kakizaki Rats", *Life Sciences*, 2005, vol. 76, pp2655-2668]. Fra det ovennevnte, kan SGLT inhibitorer forventes å forbedre insulinsekresjon og insulinresistens ved å redusere blodglukosenivået i diabetes pasienter og videre forhindre inntreden og utvikling av diabetes mellitus og diabetiske komplikasjoner.

[0006] Nomura, S., et al., US-patentsøknad med publikasjonsnr. 2005/0233988, publisert oktober 20, 2005, beskriver SGLT inhibitorer og fremstillingsmetoder derav.

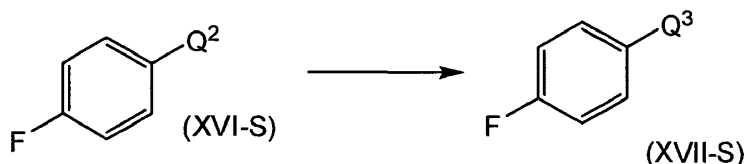
[0007] WO-EN-02/26706, Strogl, J. et al., "Sulfonium salts. Participants par excellence in metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, vol. 119, pp. 12376-12377 and Polshettiwar, V. et al., Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon-carbon coupling reactions", *Tetrahedron*, 2001, vol.64, pp4637-4643, beskriver anvendelse av borderivater i koblingen av tiofen med en 4-fluorfenylgruppe.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

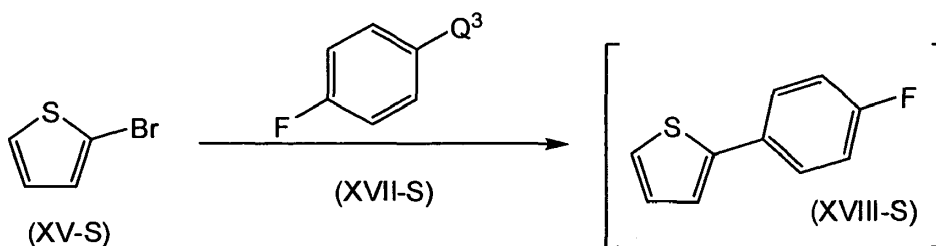
[0008] Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (XVIII-S)



5 som omfatter



omsetning av en forbindelse med formel (XVI-S), hvor Q^2 er brom, klor eller jod med et magnesiumreagens, i et organisk løsningsmiddel, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVII-S), hvor Q^3 er de tilsvarende Grignard arter,

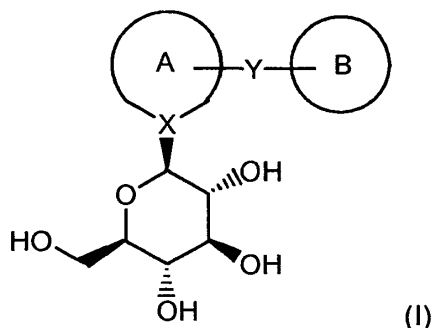


10

omsetning av en forbindelse med formel (XV-S) med forbindelsen med formel (XVII-S) i nærvær av en Ni eller Pd katalysator i et organisk løsningsmiddel, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S).

15

[0009] Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er mellomprodukter som er anvendelige i syntesen av forbindelser anvendt i en fremgangsmåte for fremstilling av visse forbindelser med formel (I)



hvor ring A og ring B er én av de etterfølgende:

20

(1) ring A er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring og ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en eventuelt

substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en eventuelt substituert benzenring, eller

(2) ring A er en eventuelt substituert benzenring og ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en eventuelt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring hvor Y er bundet til den heterocykliske ringen av den kondenserte heterobicyklisk ring, eller

(3) ring A er en eventuelt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring, hvor sukkergruppen X-(sukker) og gruppen -Y-(ring B) er begge på samme heterocykliske ring av den kondenserte heterobicykliske ring og ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en eventuelt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en eventuelt substituert benzenring,

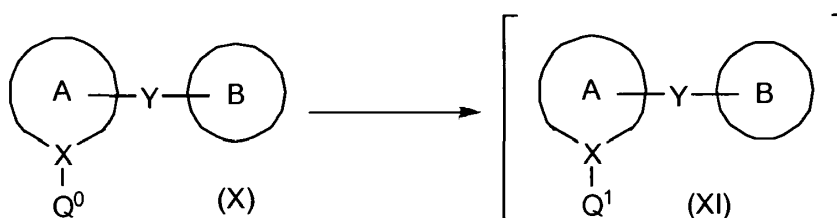
X er et karbonatom,

Y er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 1 eller 2,

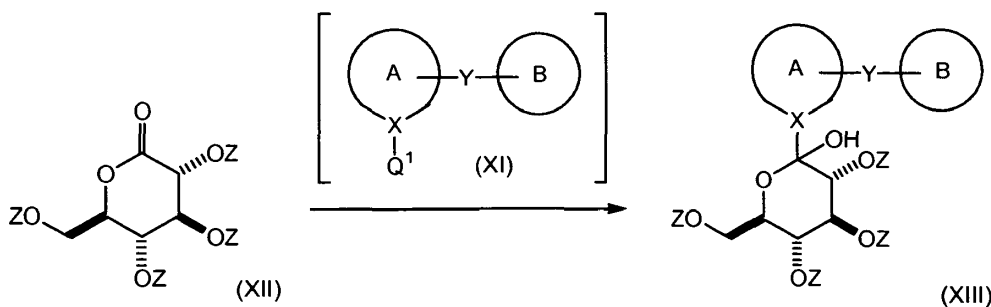
forutsatt at i ring A, er X del av en umettet binding,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,

som omfatter

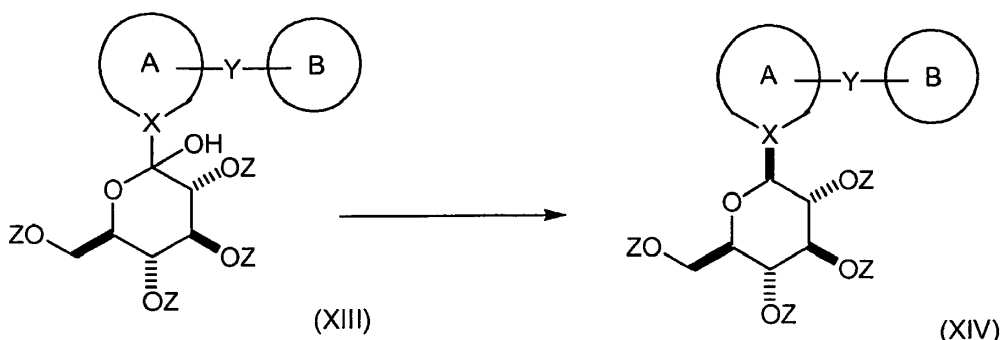


omsetning av en forbindelse med formel (X) hvor Q^0 er brom eller jod, med et kompleks av $di(C_{1-4}alkyl)magnesium$ med litiumklorid eller et kompleks av $C_{1-4}alkyl$ magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av $C_{1-4}alkyl$ magnesiumbromid med litiumklorid, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, ved en temperatur i området fra omtrent omgivelsestemperatur til omtrent $-78^\circ C$, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XI), hvor Q^1 er det tilsvarende $MgCl$ eller $MgBr$,

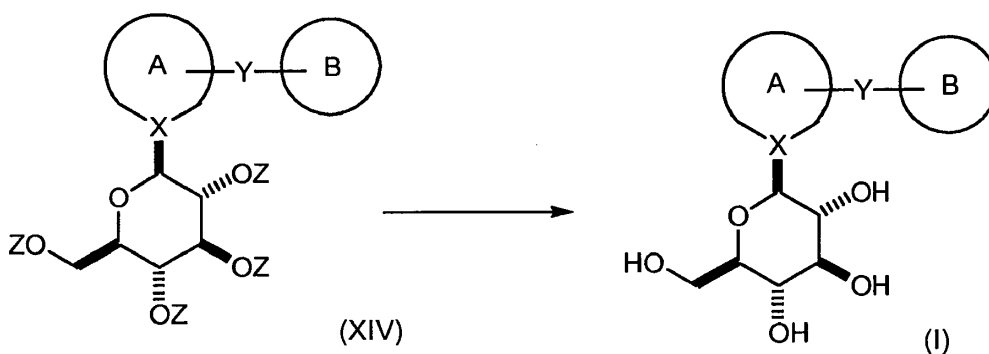


omsetning av forbindelsen med formel (XI) med en forbindelse med formel (XII), hvor Z er en oksygen beskyttelsesgruppe, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, ved en temperatur i området fra omtrent omgivelsestemperatur til omtrent $-78^\circ C$,

hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIII),



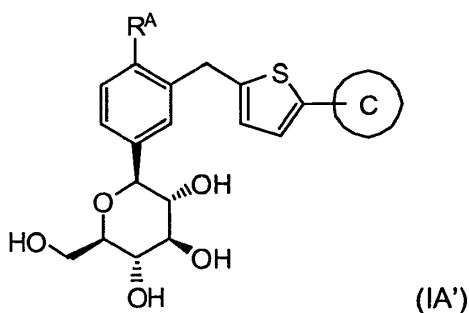
omsetning av forbindelsen med formel (XIII) med en Lewis-syre i nærvær av et silan-reagens i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent tilbakeløpstemperatur, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIV),



avbeskyttelse av forbindelsen med formel (XIV), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (I).

10

[0011] Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er mellomprodukter som er anvendelige i syntesen av forbindelser anvendt i en ny fremgangsmåte for fremstilling av visse forbindelser med formel (IA')



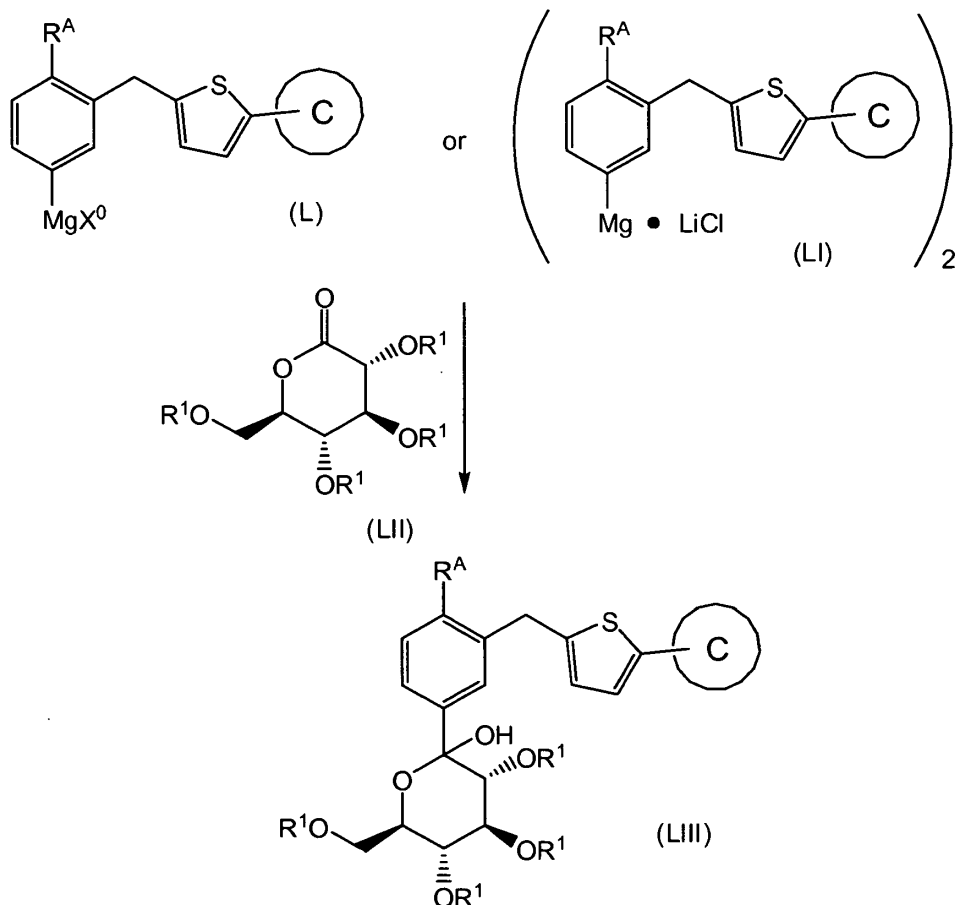
15

hvor

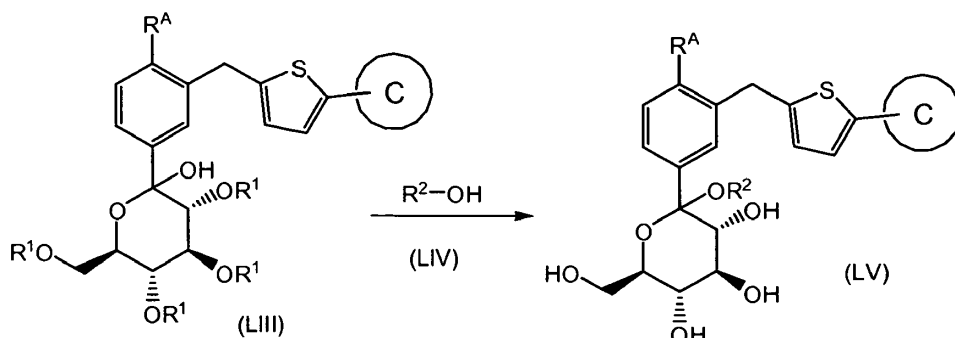
R^A er halogen eller lavere alkyl,

ring C er fenyl substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, lavere alkyl, halogen-lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen-lavere alkoksy, metylendioksy, etylenoksy, mono- eller di-lavere alkylamino, karbamoyl og

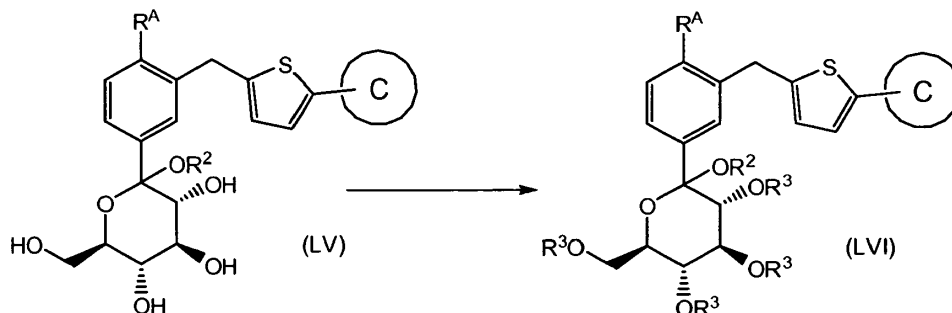
- mono- eller di-lavere alkylkarbamoyl,
 eller heterocyklyl substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av
 halogen, cyano, lavere alkyl, halogen-lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen-lavere
 alkoksy, mono- eller di-lavere alkylamino, karbamoyl og mono- eller di-lavere
 alkylkarbamoyl,
 og farmasøytisk akseptable salter derav,
 omfattende trinnene med:



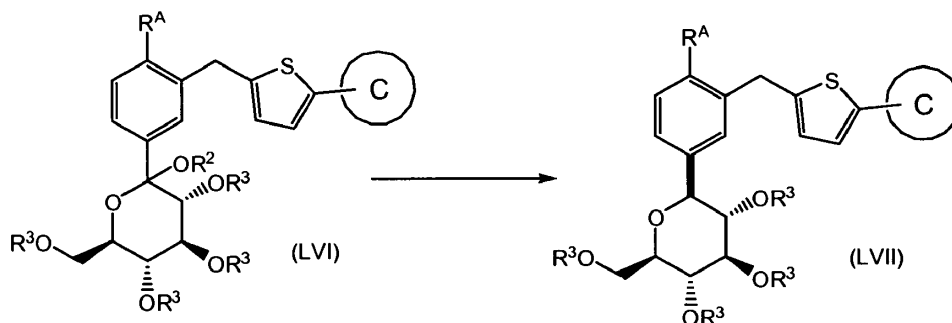
- omsetning av en forbindelse med formel (L) hvor X^0 er valgt fra gruppen bestående av
 Cl, Br, I og $Cl \bullet LiCl$ eller en forbindelse med formel (LI) med en forbindelse med formel
 (LII), hvor R^1 er tri-lavere alkyl silyl, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel
 (LIII),



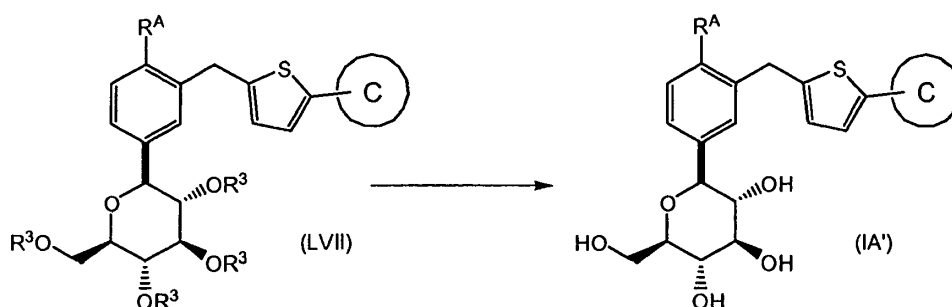
omsetning av forbindelsen med formel (LIII) med en alkohol med formel (LIV), hvor R^2 er lavere alkyl, i nærvær av en syre, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LV),



- 5 beskyttelse av hydroksylgruppene på forbindelsen med formel (LV), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LVI), hvor hver R^3 er en hydroksylbeskyttelsesgruppe,

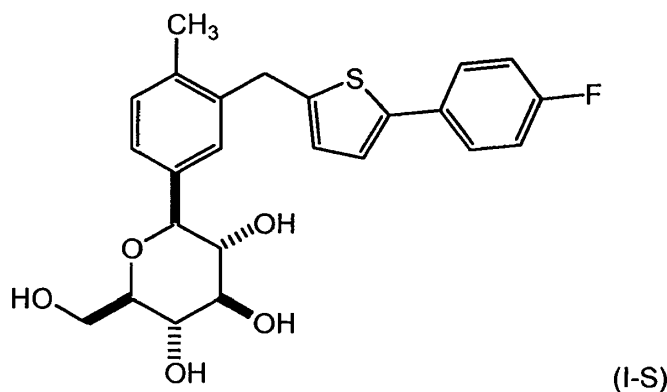


- 10 reduksjon av forbindelsen med formel (LVI), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LVII),

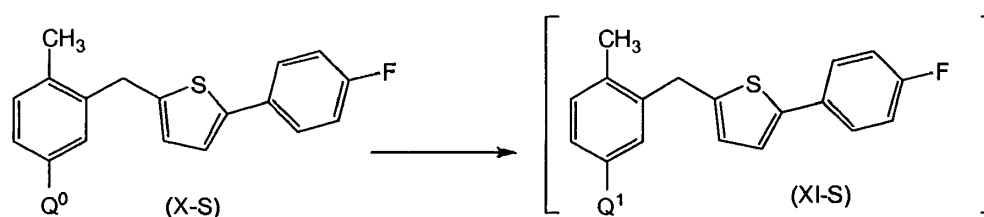


fjerning av beskyttelsesgruppene på hydroksylgruppene i forbindelsen med formel (LVII), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (IA').

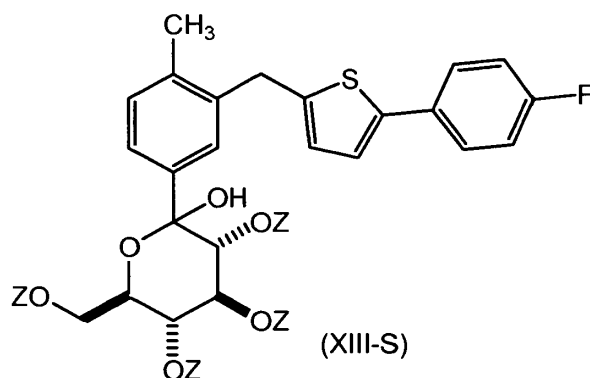
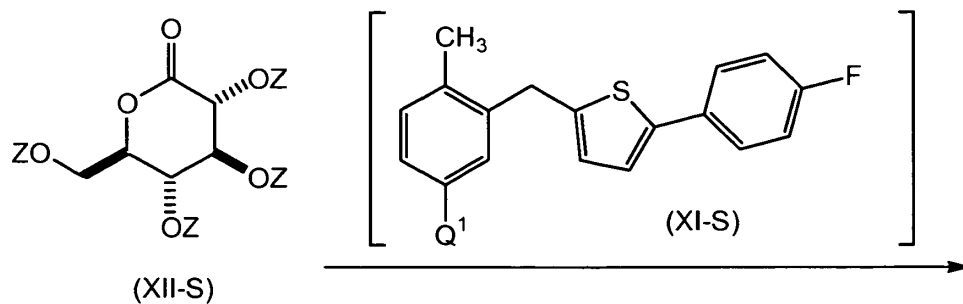
- 15 **[0012]** Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er mellomprodukter anvendelige for syntese av forbindelser anvendt i en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S)



eller solvat derav, (også kjent som 1-β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen) som omfatter

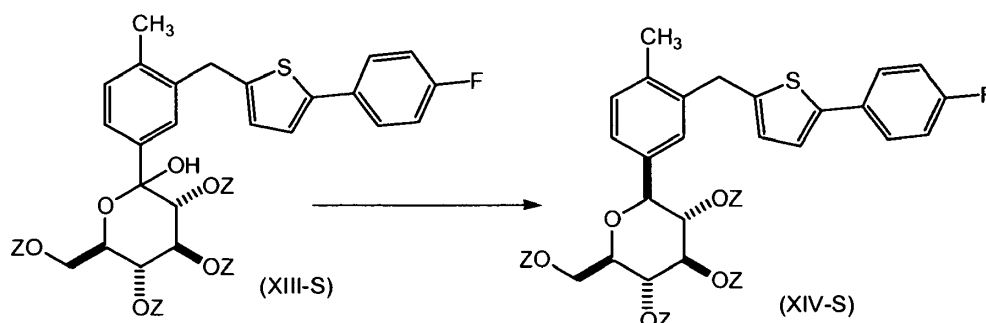


- 5 omsetning av en forbindelse med formel (X-S) hvor Q^0 er brom eller jod, med et kompleks av di(C_{1-4} alkyl)magnesium med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumbromid med litiumklorid, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent -78°C , hvilket gir den
- 10 tilsvarende forbindelse med formel (XI-S), hvor Q^1 er det tilsvarende MgCl eller MgBr,

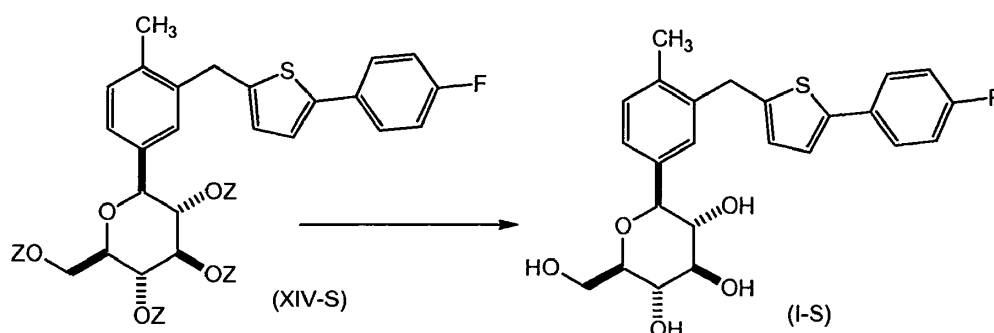


omsetning av forbindelsen med formel (XI-S) med en forbindelse med formel (XII-S),

hvor Z er en oksygen-beskyttelsesgruppe, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent - 78°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIII-S),



- 5 omsetning av forbindelsen med formel (XIII-S) med en Lewis-syre i nærvær av et silanreagens, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent tilbakeløpstemperatur, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIV-S),



- 10 avbeskyttelse av forbindelsen med formel (XIV-S), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (I-S).

[0013] Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel (X-S) som beskrevet mer detaljert i Skjema 4.

15

[0014] Foreliggende beskrivelse omhandler videre et produkt fremstilt i henhold til hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet her.

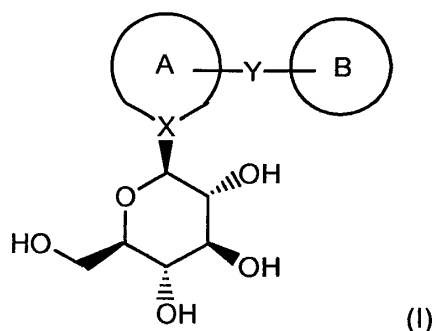
- [0015]** Beskrevet her er et farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og produktet fremstilt i henhold til hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet her. Beskrevet her er et farmasøytisk preparat fremstilt ved å blande produktet fremstilt i henhold til hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet her og en farmasøytisk akseptabel bærer. Beskrevet her er en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat omfattende blanding av produktet fremstilt i henhold til hvilken som helst av prosessene beskrevet her med en
- 25 farmasøytisk akseptabel bærer.

[0016] Beskrevet her er metoder for behandling av en lidelse mediert av SGLT (omfattende behandling av eller utsettelse av progresjonen eller inntreden av diabetes mellitus, diabetisk retinopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati, forsinket sårheling, insulinresistens, hyperglykemi, hyperinsulinemi, forhøyede blodnivåer av fettsyrer, forhøyede blodnivåer av glycerol, hyperlipidemi, fedme, hypertriglyceridemi, Syndrom X, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose eller hypertensjon) omfattende administrering til individet med behov for dette av en terapeutisk effektiv mengde av hvilken som helst av forbindelsene eller de farmasøytiske preparater beskrevet ovenfor.

[0017] Beskrevet her er metoder for behandling av type 1 og type 2 diabetes mellitus, omfattende administrering til et individ med behov for behandling av en terapeutisk effektiv mengde av en terapeutisk effektiv mengde av hvilken som helst av forbindelsene eller de farmasøytiske preparater beskrevet ovenfor, alene eller i kombinasjon med minst ett antidiabetisk middel, middel for behandling av diabetiske komplikasjoner, anti-fedme middel, antihypertensivt middel, anti-blodplatemiddel, anti-aterosklerosemiddel og/eller hypolipidemimiddel.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

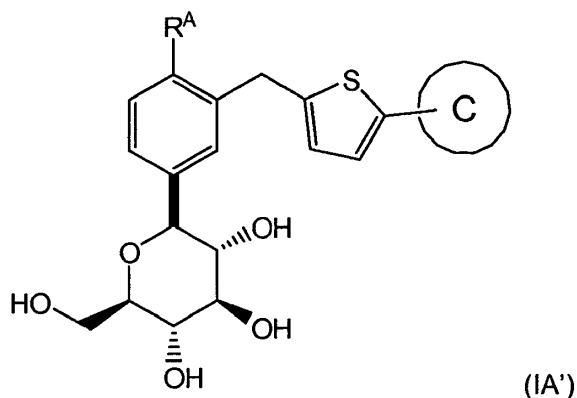
[0018] Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er mellomprodukter som er anvendelige for syntese av forbindelser anvendt i en fremgangsmåte for fremstilling av visse forbindelser med formel (I)



hvor X, Y, ring A og ring B er som definert her, og farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav som beskrevet mer detaljert her. Forbindelsene med formel (I) oppviser en hemmende aktivitet mot natriumavhengig glukose transportere som er til stede i tarmen og nyrene hos pattedyrarter og er anvendelige ved behandling av diabetes mellitus eller diabetiske komplikasjoner så som diabetisk retinopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati, fedme og forsinket sårheling. I en utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S), som beskrevet mer detaljert her. I en annen utførelsesform angår

foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-K), som beskrevet mer detaljert her.

- 5 **[0019]** Foreliggende oppfinnelse er angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (IA')



hvor R^A og ring C er som definert her, og farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsene med formel (IA') er kjent for å ha aktivitet som inhibitorer av natrium-avhengige glukose transportere og viser utmerket blodglukose nedsettende effekt.

- 10 Forbindelsene med formel (IA') kan derfor anvendes for behandling eller forebygging av diabetes mellitus, diabetiske komplikasjoner (f.eks. diabetisk retinopati, diabetisk neuropati og diabetisk nefropati) og beslektede sykdommer så som fedme.

- 15 **[0020]** Foreliggende oppfinnelse angår videre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel (X-S) som er mellomprodukter for anvendelse i syntesen av forbindelsene med formel (I), mer spesielt i syntesen av forbindelsen med formel (I-S).

- 20 **[0021]** Betegnelsen "**halogen**" skal omfatte klor, brom, fluor og jod. Når det henvises til substituenten på forbindelsen med formel (I), skal betegnelsen "**halogenatom**" eller "**halogen**" bety klor, brom og fluor, og klor og fluor er foretrukne.

- 25 **[0022]** Betegnelsen "**alkylgruppe**" betyr en lineær eller forgrenet mettet monovalent hydrokarbonkjede som har 1 til 12 karbonatomer. Den lineære eller forgrenede alkylgruppe som har 1 til 6 karbonatomer er foretrukket, og den lineære eller forgrenede alkylgruppe som har 1 til 4 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er metylgruppe, etylgruppe, propylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, t-butylgruppe, isobutylgruppe, pentylgruppe, heksylgruppe, isoheksylgruppe, 30 heptylgruppe, 4,4-dimetylpentylgruppe, oktylgruppe, 2,2,4-trimetylpentylgruppe,

nonylgruppe, decylgruppe og forskjellige forgrenede isomerer derav. Videre kan alkylgruppen eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som listet opp nedenfor, hvis nødvendig.

5 **[0023]** Betegnelsen "**lavere alkyl**" betyr en lineær eller forgrenet mettet monovalent hydrokarbonkjede som har 1 til 6 karbonatomer. Fortrinnsvis, betyr "lavere alkyl" en lineær eller forgrenet karbonkjede som har 1 til 4 karbonatomer. Mest foretrukket, betyr "lavere alkyl" en rettkjedet karbonkjede som har ett eller to karbonatomer. Eksempler på "lavere alkyl" omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, 10 isobutyl, pentyl, heksyl og forskjellige forgrenede isomerer derav.

[0024] Betegnelsen "**alkylengruppe**" eller "**alkylen**" betyr en lineær eller forgrenet divalent mettet hydrokarbonkjede som har 1 til 12 karbonatomer. Den lineære eller forgrenede alkylengruppen som har 1 til 6 karbonatomer er foretrukket og den 15 lineære eller forgrenede alkylengruppe som har 1 til 4 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er metylengruppe, etylengruppe, propylengruppe, trimetylengruppe, osv. Hvis nødvendig, kan alkylengruppen eventuelt være substituert på samme måte som ovennevnte "alkylgruppe". Der hvor alkylengrupper som definert ovenfor er festet til to forskjellig karbonatomer i benzenringen, danner de en 20 femleddet, seksleddet eller syvleddet karbocyklus sammen med karbonatomene som de er bundet til og kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten som definert nedenfor.

[0025] Betegnelsen "**alkenylgruppe**" betyr en lineær eller forgrenet monovalent 25 hydrokarbonkjede som har 2 til 12 karbonatomer og som har minst én dobbeltbinding. Den foretrukne alkenylgruppe er en lineær eller forgrenet alkenylgruppe som har 2 til 6 karbonatomer og den lineære eller forgrenede alkenylgruppe som har 2 til 4 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er vinylgruppe, 2-propenylgruppe, 3-butenylgruppe, 2-butenylgruppe, 4-pentenylgruppe, 3-pentenylgruppe, 2- 30 heksenylgruppe, 3-heksenylgruppe, 2-heptenylgruppe, 3-heptenylgruppe, 4-heptenylgruppe, 3-oktenylgruppe, 3-nonenylgruppe, 4-decenylgruppe, 3-undecenylgruppe, 4-dodecenylgruppe, 4,8,12-tetradecatrienylgruppe, osv. Alkenylgruppen kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig.

35

[0026] Betegnelsen "**alkenylengruppe**" betyr en lineær eller forgrenet divalent hydrokarbonkjede som har 2 til 12 karbonatomer og som har minst én dobbeltbinding.

Den lineære eller forgrenede alkenylengruppe som har 2 til 6 karbonatomer er foretrukket og den lineære eller forgrenede alkenylengruppe som har 2 til 4 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er vinylengruppe, propenylengruppe, butadienylengruppe, osv. Hvis nødvendig, alkylengruppen eventuelt kan være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig. Hvor alkenylengrupper som definert ovenfor er feset til to forskjellige karbonatomer i benzenringen, danner de en femleddet, seksleddet eller syvleddet karbocyklus (f.eks. en kondensert benzenring) sammen med karbonatomene som de er bundet til og kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten definert nedenfor.

[0027] Betegnelsen "**alkynylgruppe**" betyr en lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonkjede som har minst én trippelbinding. Den foretrukne alkynylgruppe er en lineær eller forgrenet alkynylgruppe som har 2 til 6 karbonatomer og den lineære eller forgrenede alkynylgruppe som har 2 til 4 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er 2-propynylgruppe, 3-butynylgruppe, 2-butynylgruppe, 4-pentynylgruppe, 3-pentynylgruppe, 2-heksynylgruppe, 3-heksynylgruppe, 2-heptynylgruppe, 3-heptynylgruppe, 4-heptynylgruppe, 3-oktynylgruppe, 3-nonylgruppe, 4-decynylgruppe, 3-undecynylgruppe, 4-dodecynylgruppe, osv. Alkynylgruppen kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig.

[0028] Betegnelsen "**cykloalkylgruppe**" betyr en monocyklisk eller bicyklisk monovalent mettet hydrokarbonring som har 3 til 12 karbonatomer og den monocykliske mettede hydrokarbongruppen som har 3 til 7 karbonatomer er mer foretrukket. Eksempler derav er en monocyklisk alkylgruppe og en bicyklisk alkylgruppe så som syklopropylgruppe, syklobutylgruppe, syklopentylgruppe, sykloheksylgruppe, sykloheptylgruppe, syklooktylgruppe, syklodecylgruppe, osv. Disse grupper kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig. Cykloalkylgruppen kan eventuelt kondenseres med en mettet hydrokarbonring eller en umettet hydrokarbonring (nevnte mettede hydrokarbonring og umettede hydrokarbonring kan eventuelt inneholde et oksygenatom, et nitrogenatom, et svovelatom, SO eller SO₂ innen ringen, hvis nødvendig) og den kondenserte mettede hydrokarbonring og den kondenserte umettede hydrokarbonring kan, eventuelt og uavhengig, være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

[0029] Betegnelsen "**cykloalkylidengruppe**" betyr en monocyklisk eller bicyklisk divalent mettet hydrokarbonring som har 3 til 12 karbonatomer og den monocykliske mettede hydrokarbongruppen som har 3 til 6 karbonatomer er foretrukket. Eksempler derav er en monocyklisk alkylidengruppe og en bicyklisk alkylidengruppe så som
5 cyklopropylidengruppe, cyklobutylidengruppe, cyklopentylidengruppe, cykloheksylidengruppe, osv. Disse grupper kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig. Dessuten, kan cykloalkylidengruppen eventuelt kondenseres med en mettet hydrokarbonring eller en umettet hydrokarbonring (nevnte mettede hydrokarbonring og umettede
10 hydrokarbonring kan eventuelt inneholde et oksygenatom, et nitrogenatom, et svovelatom, SO eller SO₂ innen ringen, hvis nødvendig) og den kondenserte mettede hydrokarbonring og den umettede hydrokarbonring kan, eventuelt og uavhengig, være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

15 [0030] Betegnelsen "**cykloalkenylgruppe**" betyr en monocyklisk eller bicyklisk monovalent umettet hydrokarbonring som har 4 til 12 karbonatomer og som har minst én dobbeltbinding. The foretrukne cykloalkenylgruppe er en monocyklisk umettet hydrokarbongruppe som har 4 til 7 karbonatomer. Eksempler derav er monocykliske alkenylgrupper så som cyklopentenylgruppe, cyklopentadienylgruppe,
20 cykloheksenylgruppe, osv. Disse grupper kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig. Dessuten, kan cykloalkenylgruppen eventuelt kondenseres med en mettet hydrokarbonring eller en umettet hydrokarbonring (nevnte mettede hydrokarbonring og umettede hydrokarbonring kan eventuelt inneholde et oksygenatom, et nitrogenatom, et
25 svovelatom, SO eller SO₂ i ringen, hvis nødvendig) og den kondenserte mettede hydrokarbonring og den umettede hydrokarbonring kan, eventuelt og uavhengig, være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

30 [0031] Betegnelsen "**cykloalkynylgruppe**" betyr en monocyklisk eller bicyklisk umettet hydrokarbonring som har 6 til 12 karbonatomer og som har minst én trippelbinding. Den foretrukne cykloalkynylgruppe er en monocyklisk umettet hydrokarbongruppe som har 6 til 8 karbonatomer. Eksempler derav er monocykliske alkynylgrupper så som cyklooktynylgruppe, cyclodecynylgruppe. Disse grupper kan eventuelt være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis
35 nødvendig. Dessuten, kan cykloalkynylgruppen, eventuelt og uavhengig, være kondensert med en mettet hydrokarbonring eller en umettet hydrokarbonring (nevnte mettede hydrokarbonring og umettede hydrokarbonring kan eventuelt inneholde et

oksygenatom, et nitrogenatom, et svovelatom, SO eller SO₂ i ringen, hvis nødvendig) og den kondensere mettede hydrokarbonring eller den umettede hydrokarbonring kan, eventuelt og uavhengig, være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

5

[0032] Betegnelsen "**arylgruppe**" betyr en monocyklisk eller bicyklisk monovalent aromatisk hydrokarbongruppe som har 6 til 10 karbonatomer. Eksempler derav er fenyylgruppe, naftylgruppe (omfattende 1-naftylgruppe og 2-naftylgruppe). Disse grupper kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som
 10 nevnt nedenfor, hvis nødvendig. Dessuten, kan aarylgruppen eventuelt kondenseres med en mettet hydrokarbonring eller en umettet hydrokarbonring (nevnte mettede hydrokarbonring og umettede hydrokarbonring kan eventuelt inneholde et
 oksygenatom, et nitrogenatom, et svovelatom, SO eller SO₂ i ringen, hvis nødvendig) og den kondenserte mettede hydrokarbonring eller umettede hydrokarbonring kan
 15 eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

[0033] Betegnelsen "**umettet monocyklisk heterocyklisk ring**" betyr en umettet hydrokarbonring inneholdende 1-4 heteroatomer som uavhengig er valgt fra et
 20 nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom og den foretrukne éne er en 4- til 7-leddet mettet eller umettet hydrokarbonring inneholdende 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom. Eksempler derav er pyridin, pyrimidin, pyrazin, furan, tiofen, pyrrol, imidazol, pyrazol, oksazol, isoksazol, 4,5-dihydrooksazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, osv. Blant
 25 dem kan pyridin, pyrimidin, pyrazin, furan, tiofen, pyrrol, imidazol, oksazol og tiazol fortrinnsvis anvendes. Den "umettede monocykliske heterocykliske ring" kan eventuelt og uavhengig være substituert med 1-4 substituenten som nevnt nedenfor, hvis nødvendig.

[0034] Betegnelsen "**umettet kondensert heterobicyklisk ring**" betyr hydrokarbonring omfattene en mettet eller en umettet hydrokarbonring som er kondensert med ovennevnte umettede monocykliske heterocykliske ring, hvor nevnte mettede hydrokarbonring og nevnte umettede hydrokarbonring eventuelt kan
 30 inneholde et oksygenatom, et nitrogenatom, et svovelatom, SO eller SO₂ i ringen, hvis nødvendig. Den "umettede kondenserte heterobicykliske ring" omfatter for eksempel benzotiofen, indol, tetrahydrobenzotiofen, benzofuran, isokinolin, tienotiofen, tienopyridin, kinolin, indolin, isoindolin, benzotiazol, benzoksazol, indazol,

35

dihydroisokinolin, osv. Videre omfatter den "heterocykliske ring" også mulige N- eller S-oksider derav.

5 **[0035]** Betegnelsen "**heterocyklyl**" betyr en monovalent gruppe med ovennevnte umettede monocykliske heterocykliske ring eller umettede kondenserte heterobicykliske ring og en monovalent gruppe med den mettede versjon av ovennevnte umettede monocykliske heterocykliske eller umettede kondenserte heterobicykliske ring. Hvis nødvendig, kan heterocyklyl eventuelt og uavhengig være substituert med 1 til 4 substituenten som nevnt nedenfor.

10

[0036] I en utførelsesform av oppfinnelsen, i forbindelser med formel (IA'), angir betegnelsen "heterocyklyl" en monovalent gruppe med en umettet hydrokarbonring inneholdende 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom og den foretrukne éne er en 4- til 7-leddet mettet eller umettet hydrokarbonring inneholdende 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom. Eksempler på "heterocyklyl" omfatter pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 4,5-dihydrooksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiadiazolyl, triazolyl og tetrazolyl. Foretrukne eksempler på "heterocyklyl" omfatter pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl og tiazolyl.

20

[0037] Betegnelsen "**alkanoylgruppe**" betyr en formylgruppe og dem dannet ved binding av en "alkylgruppe" til en karbonylgruppe.

25 **[0038]** Betegnelsen "**alkoksygruppe**" betyr dem dannet ved binding av en "alkylgruppe" til et oksygenatom.

[0039] Betegnelsen "**lavere alkoksy**" angir den ovenfor lavere alkylgruppe bundet til et oksygenatom. Fortrinnsvis, betyr "lavere alkoksy" en lineær eller forgrenet alkyl-oksylgruppe som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på "lavere alkoksy" omfatter metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, t-butoksy, isobutoksy, pentyloksy, heksyloksy og forskjellige forgrenede isomerer derav.

30

[0040] Substituenten for hver av den ovenfor nevnte gruppe omfatter for eksempel et halogenatom (fluor, klor, brom), en nitrogruppe, en cyanogruppe, en oksogruppe, en hydroksygruppe, en merkaptogruppe, en karboksylgruppe, en sulfogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en

35

cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkynylgruppe, en arylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkoksygruppe, en alkenyloksygruppe, en alkynyloksygruppe, en cykloalkyloksygruppe, en cykloalkenyloksygruppe, en cykloalkynyloksygruppe, en aryloksygruppe, en heterocyklyloksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkenylkarbonylgruppe, en alkynylkarbonylgruppe, en cykloalkylkarbonylgruppe, en cykloalkenylkarbonylgruppe, en cykloalkynylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe, en heterocyklylkarbonylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en alkenyloksykarbonylgruppe, en alkynyloksykarbonylgruppe, en cykloalkyloksykarbonylgruppe, en cykloalkenyloksykarbonylgruppe, en cykloalkynyloksykarbonylgruppe, en aryloksykarbonylgruppe, en heterocyklyloksykarbonylgruppe, en alkanoyloksygruppe, en alkenylkarbonyloksygruppe, en alkynylkarbonyloksygruppe, en cykloalkylkarbonyloksygruppe, en cykloalkenylkarbonyloksygruppe, en cykloalkynylkarbonyloksygruppe, en arylkarbonyloksygruppe, en heterocyklylkarbonyloksygruppe, en alkyltiogruppe, en alkenyltiogruppe, en alkynyltiogruppe, en cykloalkyltiogruppe, en cykloalkenyltiogruppe, en cykloalkynyltiogruppe, en aryltiogruppe, en heterocyklyltiogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en mono- eller di-alkanoylaminogruppe, en mono- eller di-alkoksykarbonylaminogruppe, en mono- eller di-arylkarbonylaminogruppe, en alkylsulfinyllaminogruppe, en alkylsulfonyllaminogruppe, en arylsulfinyllaminogruppe, en arylsulfonyllaminogruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en mono- eller di-arylkarbamoylgruppe, en alkylsulfinyllgruppe, en alkenylsulfinyllgruppe, en alkynylsulfinyllgruppe, en cykloalkylsulfinyllgruppe, en cykloalkenylsulfinyllgruppe, en cykloalkynylsulfinyllgruppe, en arylsulfinyllgruppe, en heterocyklylsulfinyllgruppe, en alkylsulfonyllgruppe, en alkenylsulfonyllgruppe, en alkynylsulfonyllgruppe, en cykloalkylsulfonyllgruppe, en cykloalkenylsulfonyllgruppe, en cykloalkynylsulfonyllgruppe, en arylsulfonyllgruppe og en heterocyklylsulfonyllgruppe. Hver gruppe som nevnt ovenfor kan eventuelt være substituert med disse substituenten.

30

[0041] Videre betyr betegnelsene så som en halogenalkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en halogenfenylgruppe eller en halogenheterocyklylgruppe en alkylgruppe, en lavere alkylgruppe, en alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe eller en heterocyklylgruppe (nedenfor, referert til som en alkylgruppe, osv.) som er substituert med ett eller flere halogenatomer, henholdsvis. Foretrukket er en alkylgruppe, osv. som er substituert med 1 til 7 halogenatomer og mer foretrukket er en alkylgruppe,

35

osv. som er substituert med 1 til 5 halogenatomer. Tilsvarende betyr betegnelse som en hydroksyalkylgruppe, en hydroksy-lavere alkylgruppe, en hydroksyalkoksygruppe, en hydroksy-lavere alkoksygruppe og en hydroksyfenylgruppe, en alkylgruppe, osv. som er substituert med én eller flere hydroksygrupper.

5 Foretrukket er en alkylgruppe, osv. som er substituert med 1 til 4 hydroksygrupper og mer foretrukket er en alkylgruppe, osv. som er substituert med 1 til 2 hydroksygrupper. Videre betyr betegnelse som en alkoksyalkylgruppe, en lavere alkoksyalkylgruppe, en alkoksy-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en lavere alkoksyalkoksygruppe, en alkoksy-lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksy-lavere alkoksygruppe, en alkoksyfenylgruppe og en lavere alkoksyfenylgruppe, en alkylgruppe, osv. som er substituert med én eller flere alkoksygrupper. Foretrukket er en alkylgruppe, osv. som er substituert med 1 til 4 alkoksygrupper og mer foretrukket er en alkylgruppe, osv. som er substituert med 1 til 2 alkoksygrupper.

15

[0042] Betegnelsene "**arylalkyl**" og "**arylalkoksy**" som anvendt alene eller som del av en annen gruppe refererer til alkyl- og alkoksygrupper som beskrevet ovenfor som har en arylsubstituent.

20

[0043] Betegnelsen "**lavere**" anvendt i definisjonene for formlene i den foreliggende beskrivelse betyr en lineær eller forgrenet karbonkjede som har 1 til 6 karbonatomer, hvis ikke definert på annen måte. Mer foretrukket, betyr det en lineær eller forgrenet karbonkjede som har 1 til 4 karbonatomer.

25

[0044] Betegnelsen "**prodrug**" betyr en ester eller et karbonat som blir dannet ved omsetning av én eller flere hydroksygrupper av forbindelsen med formel I med et acyleringsmiddel substituert med en alkyl, en alkoksy eller en aryl ved en konvensjonell metode for å produsere acetat, pivalat, metylkarbonat, benzoat, osv. Videre omfatter prodrugen også en ester eller et amid, som er tilsvarende dannet ved omsetning av én eller flere hydroksygrupper av forbindelsen med formel I med en α -aminosyre eller en β -aminosyre, osv. ved anvendelse av et kondenseringsmiddel ved en konvensjonell metode.

30

35

[0045] Det **farmasøytisk aksepterbare salt** av forbindelsen med formel I omfatter for eksempel et salt med et alkalimetall så som litium, natrium, kalium, osv., et salt med et jordalkalimetall så som kalsium, magnesium, osv., et salt med sink eller aluminium, et salt med en organisk base så som ammonium, cholin, dietanolamin,

lysine, etylendiamin, t-butylamin, t-oktylamin, tris(hydroksymetyl)aminometan, N-metylglukosamin, trietanolin og dehydroabietylamin, et salt med en uorganisk syre så som saltsyre, bromhydrogensen, jodhydrogensen syre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, osv., eller et salt med en organisk syre så som maursyre, eddiksyre, propionsyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, osv., eller et salt med en sur aminosyre så som asparaginsyre, glutaminsyre, osv.

[0046] Forbindelsene ifølge den foreliggende beskrivelse omfatter også en blanding av stereoisomerer eller hver rene eller hovedsakelig rene isomer. For eksempel kan den foreliggende forbindelse eventuelt ha ett eller flere asymmetriske sentre på et karbonatom inneholdende hvilken som helst av substituentene. Derfor kan forbindelsen med formel I eksistere i form av enantiomer eller diastereomer eller en blanding derav. Når den foreliggende forbindelse (I) inneholder en dobbeltbinding, kan den foreliggende forbindelse eksistere i form av en geometrisk isomer (cis-forbindelse, trans-forbindelse), og når den foreliggende forbindelse (I) inneholder en umettet binding så som karbonyl, da kan den foreliggende forbindelse eksistere i form av en tautomer og den foreliggende forbindelse omfatter også disse isomerer eller en blanding derav. Utgangsforbindelsen i form av en racemisk blanding, enantiomer eller diastereomer kan anvendes i fremgangsmåtene for fremstilling av den foreliggende forbindelse. Når den foreliggende forbindelse blir oppnådd i form av en diastereomer eller enantiomer, kan den separeres ved en konvensjonell metode så som kromatografi eller fraksjonert krystallisering.

[0047] I tillegg omfatter den foreliggende forbindelse (I) et intramolekylær salt, hydrat, solvat eller polymorf derav.

[0048] Eksempler på den eventuelt substituerte umettede monocykliske heterocykliske ring i den foreliggende beskrivelse omfatter en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-5 substituentene valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en nitrogruppe, en cyanogruppe, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en merkaptogruppe, en karboksylgruppe, en sulfogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkynylgruppe, en arylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkoksygruppe, en alkenyloksygruppe, en alkynyloksygruppe, en cykloalkyloksygruppe, en cykloalkenyloksygruppe, en cykloalkynyloksygruppe, en aryloksygruppe, en heterocyklyloksygruppe, en

alkanoylgruppe, en alkenylkarbonylgruppe, en alkynylkarbonylgruppe, en
 cykloalkylkarbonylgruppe, en cykloalkenylkarbonylgruppe, en
 cykloalkynylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe, en heterocyklylkarbonylgruppe,
 en alkoksykarbonylgruppe, en alkenyloksykarbonylgruppe, en
 5 alkynyloksykarbonylgruppe, en cykloalkyloksykarbonylgruppe, en
 cykloalkenyloksykarbonylgruppe, en cykloalkynyloksykarbonylgruppe, en
 aryloksykarbonylgruppe, en heterocyklyloksykarbonylgruppe, en alkanoyloksygruppe,
 en alkenylkarbonyloksygruppe, en alkynylkarbonyloksygruppe, en
 cykloalkylkarbonyloksygruppe, en cykloalkenylkarbonyloksygruppe, en
 10 cykloalkynylkarbonyloksygruppe, en arylkarbonyloksygruppe, en
 heterocyklylkarbonyloksygruppe, en alkyltiogruppe, en alkenyltiogruppe, en
 alkynyltiogruppe, en cykloalkyltiogruppe, en cykloalkenyltiogruppe, en
 cykloalkynyltiogruppe, en aryltiogruppe, en heterocyklyltiogruppe, en aminogruppe,
 en mono- eller di-alkylaminogruppe, en mono- eller di-alkanoylaminogruppe, en
 15 mono- eller di-alkoksykarbonylaminogruppe, en mono- eller di-
 arylkarbonylaminogruppe, en alkylsulfinylaminogruppe, en alkylsulfonylaminogruppe,
 en arylsulfinylaminogruppe, en arylsulfonylaminogruppe, en karbamoylgruppe, en
 mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en mono- eller di-arylkarmamoylgruppe, en
 alkylsulfinylgruppe, en alkenylsulfinylgruppe, en alkynylsulfinylgruppe, en
 20 cykloalkylsulfinylgruppe, en cykloalkenylsulfinylgruppe, en cykloalkynylsulfinylgruppe,
 en arylsulfinylgruppe, en heterocyklylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en
 alkenylsulfonylgruppe, en alkynylsulfonylgruppe, en cykloalkylsulfonylgruppe, en
 cykloalkenylsulfonylgruppe, en cykloalkynylsulfonylgruppe, en arylsulfonylgruppe og
 en heterocyklylsulfonylgruppe, hvor hver substituent eventuelt kan være ytterligere
 25 substituert med disse substituenten.

[0049] Eksempler på den eventuelt substituerte umettede kondenserte
 heterobicykliske ring i den foreliggende beskrivelse omfatter en umettet kondensert
 heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-5 substituenten valgt
 30 fra gruppen bestående av et halogenatom, en nitrogruppe, en cyanogruppe, en
 oksogruppe, en hydroksygruppe, en merkaptogruppe, en karboksylgruppe, en sulfo-
 gruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en
 cykloalkyliden- metylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkynylgruppe, en
 arylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkoksygruppe, en alkenyloksygruppe, en
 35 alkynyloksygruppe, en cykloalkyloksygruppe, en cykloalkenyloksygruppe, en
 cykloalkynyloksygruppe, en aryloksygruppe, en heterocyklyloksygruppe, en
 alkanoylgruppe, en alkenylkarbonylgruppe, en alkynylkarbonylgruppe, en

cykloalkylkarbonylgruppe, en cykloalkenylkarbonylgruppe, en cykloalkynylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe, en heterocyklylkarbonylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en alkenyloksykarbonylgruppe, en alkynyloksykarbonylgruppe, en cykloalkyloksykarbonylgruppe, en cykloalkenyloksykarbonylgruppe, en cykloalkynyloksykarbonylgruppe, en aryloksykarbonylgruppe, en heterocyklyloksykarbonylgruppe, en alkanoyloksygruppe, en alkenylkarbonyloksygruppe, en alkynylkarbonyloksygruppe, en cykloalkylkarbonyloksygruppe, en cykloalkenylkarbonyloksygruppe, en cykloalkynylkarbonyloksygruppe, en arylkarbonyloksygruppe, en heterocyklylkarbonyloksygruppe, en alkyltiogruppe, en alkenyltiogruppe, en alkynyltiogruppe, en cykloalkyltiogruppe, en cykloalkenyltiogruppe, en cykloalkynyltiogruppe, en aryltiogruppe, en heterocyklyltiogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en mono- eller di-alkanoylaminogruppe, en mono- eller di-alkoksykarbonylaminogruppe, en mono- eller di-arylkarbonylaminogruppe, en alkylsulfinylaminogruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en arylsulfinylaminogruppe, en arylsulfonylaminogruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en mono- eller di-arylkarbamoylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkenylsulfinylgruppe, en alkynylsulfinylgruppe, en cykloalkylsulfinylgruppe, en cykloalkenylsulfinylgruppe, en cykloalkynylsulfinylgruppe, en arylsulfinylgruppe, en heterocyklylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkenylsulfonylgruppe, en alkynylsulfonylgruppe, en cykloalkylsulfonylgruppe, en cykloalkenylsulfonylgruppe, en cykloalkynylsulfonylgruppe, en arylsulfonylgruppe og en heterocyklylsulfonylgruppe, hvor hver substituent eventuelt kan være ytterligere substituert med disse substituerter.

[0050] Eksempel på den eventuelt substituerte benzenring i den foreliggende beskrivelse omfatter en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-5 substituerter valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en nitrogruppe, en cyanogruppe, en hydroksygruppe, en merkaptogruppe, en karboksylgruppe, en sulfo gruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkynylgruppe, en arylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkoksygruppe, en alkenyloksygruppe, en alkynyloksygruppe, en cykloalkyloksygruppe, en cykloalkenyloksygruppe, en cykloalkynyloksygruppe, en aryloksygruppe, en heterocyklyloksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkenylkarbonylgruppe, en alkynylkarbonylgruppe, en cykloalkylkarbonylgruppe, en cykloalkenylkarbonylgruppe, en cykloalkynylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe, en heterocyklylkarbonylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en alkenyloksykarbonylgruppe, en

alkynyloksykarbonylgruppe, en cykloalkyloksykarbonylgruppe, en
 cykloalkenyloksykarbonylgruppe, en cykloalkynyloksykarbonylgruppe, en
 aryloksykarbonylgruppe, en heterocyklyloksykarbonylgruppe, en alkanoyloksygruppe,
 en alkenylkarbonyloksygruppe, en alkynylkarbonyloksygruppe, en cykloalkyl-
 5 karbonyloksygruppe, en cykloalkenylkarbonyloksygruppe, en cykloalkynyl-
 karbonyloksygruppe, en arylkarbonyloksygruppe, en heterocyklylkarbonyloksygruppe,
 en alkyltiogruppe, en alkenyltiogruppe, en alkynyltiogruppe, en cykloalkyltiogruppe,
 en cykloalkenyltiogruppe, en cykloalkynyltiogruppe, en aryltiogruppe, en
 heterocyklyltiogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en
 10 mono- eller di-alkanoylaminogruppe, en mono- eller di-alkoksykarbonylaminogruppe,
 en mono- eller di-arylkarbonylaminogruppe, en alkylsulfinylaminogruppe, en
 alkylsulfonylaminogruppe, en arylsulfinylaminogruppe, en arylsulfonylaminogruppe, en
 karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en mono- eller di-
 arylkarbamoylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkenylsulfinylgruppe, en
 15 alkynylsulfinylgruppe, en cykloalkylsulfinylgruppe, en cykloalkenylsulfinylgruppe, en
 cykloalkynylsulfinylgruppe, en arylsulfinylgruppe, en heterocyklylsulfinylgruppe, en
 alkylsulfonylgruppe, en alkenylsulfonylgruppe, en alkynylsulfonylgruppe, en
 cykloalkylsulfonylgruppe, en cykloalkenylsulfonylgruppe, en cykloalkynylsulfonyl-
 gruppe, en arylsulfonylgruppe, en heterocyklylsulfonylgruppe, en alkylengruppe, en
 20 alkyleneoksygruppe, en alkylenedioksygruppe og en alkenylengruppe, hvor hver
 substituent eventuelt kan være ytterligere substituert med disse substituerter.

[0051] Videre omfatter eksempler på den eventuelt substituerte benzenring en
 benzenring substituert med en alkylengruppe for å danne en leddet karbocyklus
 25 sammen med karbonatomene som de er bundet til og omfatter også en benzenring
 substituert med en alkenylengruppe for å danne en leddet karbocyklus så som en
 kondensert benzenring sammen med karbonatomene som de er bundet til.

[0052] Foretrukne eksempler på den eventuelt substituerte umettede monocykliske
 30 heterocykliske ring omfatter en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt
 kan være substituert med 1-3 substituerter valgt fra gruppen bestående av et
 halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en
 halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en
 alkoksyalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en
 35 cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en
 cykloalkyloksygruppe, en arylgruppe, en aryloksygruppe, en arylalkoksygruppe, en
 cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe,

en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en
 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
 alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en
 arylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en
 5 arylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe og en oksogruppe.

[0053] Foretrukne eksempler på den eventuelt substituerte umettede kondenserte
 heterobicykliske ring omfatter en umettet kondensert heterobicyklisk ring som
 eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen
 10 bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe,
 en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en
 alkoksyalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en
 cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en
 cykloalkyloksygruppe, en arylgruppe, en arylloksygruppe, en arylalkoksygruppe, en
 15 cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe,
 en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en
 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
 alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en
 arylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en
 20 arylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe og en oksogruppe.

[0054] Foretrukne eksempler på den eventuelt substituerte benzenring omfatter en
 benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra
 gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en
 25 alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en
 hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en
 alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe,
 en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en arylgruppe, en arylloksygruppe,
 en arylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-
 30 eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe,
 en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller
 di-alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en
 arylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en
 arylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkylengruppe, en alkyleneoksygruppe,
 35 en alkylenedioksygruppe og en alkenylengruppe.

[0055] I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er den eventuelt

substituerte umettede monocykliske heterocykliske ring en umettet monocyklisk
 heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten,
 uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en
 cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en
 5 cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en
 alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en
 aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en
 alkoksykarbonylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-
 alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en
 10 karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en
 alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en
 fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe og en
 oksogruppe,
 den eventuelt substituerte umettede kondenserte heterobicykliske ring er en umettet
 15 kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3
 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en
 cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en
 cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en alkyltiogruppe,
 en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-
 20 alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en
 sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkyl- sulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en
 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono-eller di-alkylkarbamoylgruppe,
 en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe,
 en fenylsulfonylaminogruppe, fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe og en
 25 oksogruppe, og
 den eventuelt substituerte benzenring er en benzenring som eventuelt kan være
 substituert med 1-3 substituenten, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et
 halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe,
 en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkyliden-
 30 metylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en
 alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-
 alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en
 sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en
 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoyl-
 35 gruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en
 fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe, en
 alkylengruppe og en alkenylengruppe,

hvor hver av de ovennevnte substituenten på den umettede monocykliske heterocykliske ring, den umettede kondenserte heterobicykliske ring og benzenringen videre kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksygruppe, en halogenalkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en fenylgruppe, en alkyleneoksygruppe, en alkylenedioksygruppe, en oksogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe.

[0056] I en foretrukket utførelsesform er den eventuelt substituerte umettede monocykliske heterocykliske ring en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en fenylgruppe, en heterocyklilgruppe og en oksogruppe,

den eventuelt substituerte umettede kondenserte heterobicykliske ring er en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en fenylgruppe, en heterocyklilgruppe og en oksogruppe, og den eventuelt substituerte benzenring er en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en alkoksykarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en fenylgruppe, en heterocyklilgruppe, en alkylengruppe og en alkenylengruppe,

hvor hver av de ovennevnte substituenten på den umettede monocykliske heterocykliske ring, den umettede kondenserte heterobicykliske ring og benzenringen videre kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksygruppe, en halogenalkoksygruppe, en alkanoylgruppe,

en mono- eller di-alkylaminogruppe, en karboksylgruppe, en hydroksygruppe, en fenylgruppe, en alkylenedioksygruppe, en alkyleneoksygruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe.

5 **[0057]** I en annen foretrukket utførelsesform,

(1) er ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenetylgruppe, 10 en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkylsufonylaminogruppe, en fenylgruppe, en 15 fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocykliskylgruppe og en oksogruppe, og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en benzenring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en 20 hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en 25 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkylsufonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocykliskylgruppe, en alkylengruppe og en alkenylengruppe,

(2) ring A er en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 30 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en 35 alkanoylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkylsufonylaminogruppe, en fenylgruppe, en

- fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkylengruppe og en alkenylengruppe, og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten,
- 5 uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono-
- 10 eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkylengruppe og en oksogruppe, eller
- 15 (3) ring A er en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe,
- 20 en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en
- 25 heterocyklylgruppe og en oksogruppe, og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en benzenring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en alkenylgruppe,
- 30 en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkyliden-metylgruppe, en alkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en alkyltiogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfinylgruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en sulfamoylgruppe, en mono- eller di-alkylsulfamoylgruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
- 35 alkylkarbamoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylgruppe, en heterocyklylgruppe, en alkylengruppe og en oksogruppe,

hvor hver av de ovennevnte substituenten på ring A og ring B eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksygruppe, en halogenalkoksygruppe, en alkanoylgruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en karboksylgruppe, en hydroksygruppe, en fenylgruppe, en alkylendioksygruppe, en alkylenoksygruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe.

[0058] I en mer foretrukket utførelsesform er ring A og ring B:

(1) ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en oksogruppe, og ring B er (a) en benzenring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller en heterocykliskylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, (b) en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, og en heterocykliskylgruppe som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller (c) en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, og en heterocykliskylgruppe som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-

lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe,

- (2) ring A er en benzenring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe eller en lavere alkenylengruppe og ring B er (a) en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe eller en karbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe eller en karbamoylgruppe, (b) en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, og en heterocyklylgruppe som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller
- (3) ring A er en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en oksogruppe, og ring B er (a) en benzenring som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, og en heterocyklylgruppe som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, (b) en umettet

monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller (c) en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, og en heterocyklylgruppe som eventuelt kan være substituert med en gruppe valgt fra et halogenatom, cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe.

[0059] I en annen mer foretrukket utførelsesform, er Y lik $-CH_2-$ og er bundet i 3-stillingen i ring A, med hensyn til at X er i 1-stillingen, ring A er en benzenring som er substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe og en lavere alkenylengruppe og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring, som hver kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe, en halogenfenylgruppe, en cyanofenylgruppe, en lavere alkylfenylgruppe, en halogen-lavere alkylfenylgruppe, en lavere alkoksyfenylgruppe, en halogen-lavere alkoksy fenylgruppe, en lavere alkylenedioksyfenylgruppe, en lavere alkylenoksyfenylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminofenylgruppe, en karbamoyl-fenylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylfenylgruppe, en heterocyklylgruppe, en halogenheterocyklylgruppe, en cyanoheterocyklylgruppe, en lavere alkylheterocyklylgruppe, en lavere alkoksyheterocyklylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminoheterocyklylgruppe, en karbamoylheterocyklylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe.

[0060] I en annen mer foretrukket utførelsesform, er Y lik $-CH_2-$ og er bundet i 3-stillingen i ring A, med hensyn til at X er i 1-stillingen, ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe og en oksogruppe, og ring B er en benzenring som kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en fenyylgruppe, en halogenfenylgruppe, en cyanofenyylgruppe, en lavere alkylfenylgruppe, en halogen-lavere alkylfenylgruppe, en lavere alkoksyfenylgruppe, en heterocyklylgruppe, en halogenheterocyklylgruppe, en cyanoheterocyklylgruppe, en lavere alkylheterocyklylgruppe og en lavere alkoksyheterocyklylgruppe.

[0061] Videre i en annen foretrukket utførelsesform, er Y lik $-CH_2-$ og er bundet i 3-stilling av ring A, med hensyn til at X er i 1-stillingen, ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe og en oksogruppe og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring, som hver kan være substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en fenyylgruppe, en halogenfenylgruppe, en cyanofenyylgruppe, en lavere alkylfenylgruppe, en halogen-lavere alkylfenylgruppe, en lavere alkoksyfenylgruppe, en halogen-lavere alkoksyfenylgruppe, en heterocyklylgruppe, en halogenheterocyklylgruppe, en cyanoheterocyklylgruppe, en lavere alkylheterocyklylgruppe og en lavere alkoksyheterocyklylgruppe.

I en mer foretrukket utførelsesform, er X et karbonatom og Y er $-CH_2-$.

Videre i en annen foretrukket utførelsesform, er ring A og ring B:

(1) ring A er en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe, en fenyylgruppe og en lavere alkenylengruppe, og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituenten,

uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en
5 cykloalkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe eller en karbamoylgruppe, en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere
10 alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe eller en karbamoylgruppe, og en oksogruppe,

(2) ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med en lavere
15 alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe og en oksogruppe, og
ring B er en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en
20 fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe
25 som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, en lavere alkylengruppe,

(3) ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av et
30 halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe og en oksogruppe,
ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert
35 heterobicyklisk ring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent,

uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en
 5 cykloalkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-
 10 lavere alkoksygruppe, og en oksogruppe,

(4) ring A er en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et
 15 halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe og en oksogruppe,
 ring B er en benzenring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en
 20 fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe
 25 som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, og en lavere alkylengruppe, eller

(5) ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et
 30 halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe og en oksogruppe,
 ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring som hver eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som
 35

eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en lavere alkoksygruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, og en oksogruppe.

[0064] I en annen foretrukket utførelsesform er Y bundet i 3-stillingen i ring A, med hensyn til at X er i 1-stillingen, ring A er en benzenring som eventuelt kan være substituert med et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en fenylgruppe og ring B er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring som eventuelt kan være substituert med 1-3 substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, og en oksogruppe.

[0065] I en annen mer foretrukket utførelsesform, er Y bundet i 3-stillingen i ring A, med hensyn til at X er i 1-stillingen, ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring som eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra et halogenatom, en lavere alkylgruppe og en oksogruppe og ring B er en benzenring som eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller en fenylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, og en lavere alkylengruppe.

[0066] Foretrukne eksempler på umettet monocyklisk heterocyklisk ring omfatter en

5- eller 6-leddet umettet heterocyklisk ring inneholdende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom. Mer spesifikt, er det foretrukket furan, tiofen, oksazol, isoksazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, dihydroisoksazol, dihydropyridin og tiazol. Foretrukket umettet kondensert heterobicyklisk ring omfatter en 9- eller 10-leddet umettet kondensert heterocyklisk ring inneholdende 1 til 4 heteroatomer uavhengig valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom. Mer spesifikt, er indolin, isoindolin, benzotiazol, benzoksazol, indol, indazol, kinolin, isokinolin, benzotiofen, benzofuran, tienotiofen og dihydroisokinolin foretrukket.

10

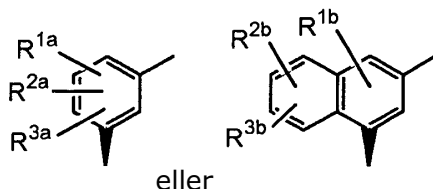
[0067] I en mer foretrukket utførelsesform er ring A en benzenring som eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe og en fenylgruppe, og ring B er en heterocyklisk ring valgt fra gruppen bestående av tiofen, furan, benzofuran, benzotiofen og benzotiazol, hvor den heterocykliske ringen eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra de følgende grupper: et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en fenylgruppe, en halogenfenylgruppe, en lavere alkylfenylgruppe, en lavere alkoksyfenylgruppe, en tienylgruppe, en halogentienylgruppe, en pyridylgruppe, en halogenpyridylgruppe og en tiazolylgruppe.

[0068] I enda en annen foretrukket utførelsesform, er Y lik $-CH_2-$, ring A er en umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en umettet kondensert heterobicyklisk ring valgt fra gruppen bestående av tiofen, dihydroisokinolin, dihydroisoksazol, triazol, pyrazol, dihydropyridin, dihydroindol, indol, indazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, kinolin og et isoindolin, hvor den heterocykliske ringen eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra de følgende grupper: et halogenatom, en lavere alkylgruppe og en oksogruppe, og ring B er en benzenring som eventuelt kan være substituert med en substituent valgt fra de følgende grupper: et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe og en halogen-lavere alkoksygruppe.

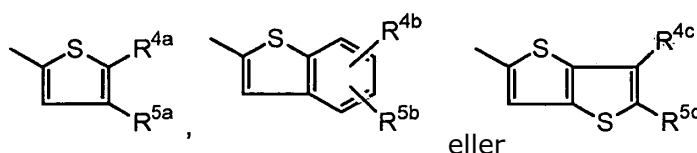
[0069] I en ytterligere foretrukket utførelsesform er ring A en benzenring som er substituert med et halogenatom eller en lavere alkylgruppe, og ring B er tienylgruppe som er substituert med fenylgruppe eller en heterocyklylgruppe hvor nevnte fenylgruppe og heterocyklylgruppe er substituert med 1-3 substituenten valgt fra et

halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe og en halogen-lavere alkoksygruppe.

[0070] Videre foretrukne eksempler på forbindelsen med formel I omfatter en forbindelse hvor ring A er



hvor R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} og R^{3b} hver uafhængig er et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en fenylgruppe, en fenylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono-eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe eller en fenylsulfonylgruppe, og ring B er



hvor R^{4a} og R^{5a} hver uafhængig er et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en fenylalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en hydroksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en fenylloksygruppe, en fenylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en fenylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en fenylsulfonylgruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom,

en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksygruppe, en
 halogenalkoksygruppe, en alkylenedioksygruppe, en alkyleneoksygruppe, en mono-
 eller di-alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-
 alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med
 5 et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en
 alkoksygruppe, en halogenalkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-
 alkylkarbamoylgruppe, eller R^{4a} og R^{5a} er bundet til hverandre i terminalene derav for
 å danne en alkylengruppe, og
 R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} og R^{5c} er hver uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en
 10 hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en
 halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en
 fenylalkylgruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en hydroksyalkoksygruppe, en
 alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe,
 en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en fenyloksygruppe, en
 15 fenylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller
 di-alkylaminogruppe, en alkanoylaminogruppe, en karboksylgruppe, en
 alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
 alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en
 fenylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinyllgruppe, en alkylsulfonylgruppe, en
 20 fenylsulfonylgruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom,
 en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksygruppe, en
 halogenalkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe eller en mono-
 eller di-alkylaminogruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert
 med et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en
 25 alkoksygruppe eller en halogenalkoksygruppe.

[0071] Mer foretrukket er en forbindelse hvor R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} og R^{3b} hver
 uavhengig er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-
 lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en fenylgruppe,
 30 R^{4a} og R^{5a} er hver uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere
 alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en
 fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en
 lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en
 halogen-lavere alkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe, en
 35 mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-
 lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert
 med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere

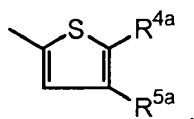
alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere

alkylkarbamoylgruppe, eller R^{4a} og R^{5a} er bundet til hverandre i terminalene derav for
å danne en lavere alkylengruppe, og

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} og R^{5c} er hver uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere

5 alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe.

[0072] Ytterligere foretrukket er en forbindelse hvor ring B er



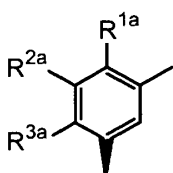
10 hvor R^{4a} er en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som
15 eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, og

R^{5a} er et hydrogenatom, eller

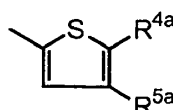
R^{4a} og R^{5a} er bundet til hverandre terminalene derav for å danne en lavere

20 alkylengruppe.

[0073] Ytterligere mere foretrukket er en forbindelse hvor ring A er



25 hvor R^{1a} er et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe og R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer, og ring B er



hvor R^{4a} er en fenylgruppe som eventuelt er substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere

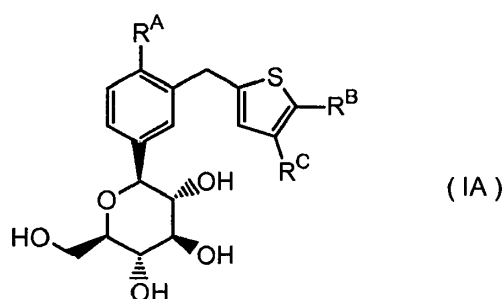
30 alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt

er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, og R^{5a} er et hydrogenatom, og Y er $-CH_2-$.

- 5 **[0074]** I en mer foretrukket utførelsesform, er R^{4a} en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, eller en heterocyklylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe.

10

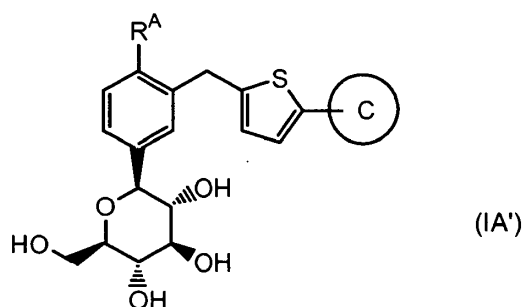
[0075] I en annen foretrukket utførelsesform kan en foretrukket forbindelse være representert ved den følgende formel IA:



- 15 hvor R^A er et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, R^B er en fenylgruppe som eventuelt er substituert med 1-3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe som
- 20 eventuelt er substituert med 1-3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, og R^C er hydrogenatom, eller R^B og R^C danner sammen en
- 25 kondensert benzenring som kan være substituert med et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe.

- 30 **[0076]** I en foretrukket utførelsesform, er R^A et halogenatom eller en lavere alkylgruppe, R^C er hydrogenatom og R^B er fenylgruppe substituert med 1-3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere

alkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe. Den kjemiske struktur til slike forbindelser er representert ved den følgende formel (IA'):



hvor R^A er et halogenatom eller en lavere alkylgruppe, ring C er en fenylgruppe substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en metylendioksygruppe, en etylenoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, eller en heterocyklylgruppe substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe.

[0077] I en mer foretrukket utførelsesform, er ring C en fenylgruppe substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe og en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, eller en heterocyklylgruppe substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe og en halogen-lavere alkoksygruppe.

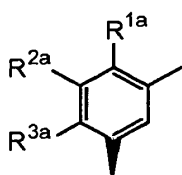
[0078] Blant dem, er en forbindelse hvor ring C er en fenylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe, eller en

heterocyklylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe foretrukket.

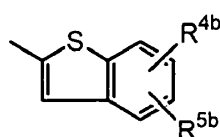
- [0079]** En foretrukket heterocyklylgruppe omfatter en 5- eller 6-leddet heterocyklylgruppe inneholdende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom eller en 9- eller 10-leddet heterocyklylgruppe inneholdende 1 til 4 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom. Spesifikt er en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, en tetrazolylgruppe og en oksazolylgruppe foretrukket.

- [0080]** I en ytterligere foretrukket utførelsesform, er ring C en fenylgruppe substituert med et halogenatom eller en cyanogruppe eller en pyridylgruppe substituert med et halogenatom.

[0081] I en annen foretrukket utførelsesform er en forbindelse foretrukket hvor ring A er

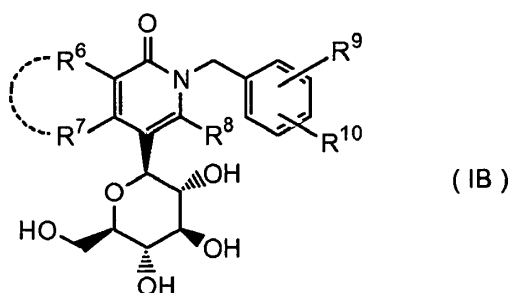


- hvor R^{1a} er et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe og R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer, og ring B er

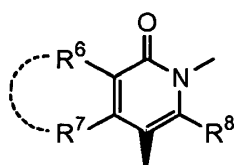


- hvor R^{4b} og R^{5b} hver uavhengig er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe eller en halogen-lavere alkoksygruppe.

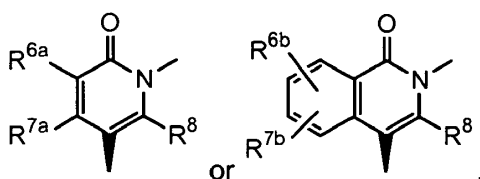
[0082] I et annet aspekt omfatter foretrukne eksempler på forbindelsen I en forbindelse representert ved den følgende formel IB:



hvor R^8 , R^9 og R^{10} hver uafhængig er et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en
 5 alkoksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en arylloksygruppe, en arylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkylkarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
 10 alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en arylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe eller en arylsulfonylgruppe, og
 en gruppe representert ved:



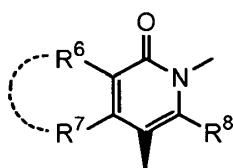
15 er



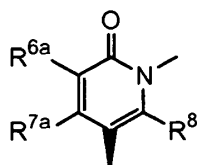
hvor R^{6a} og R^{7a} hver uafhængig er et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en halogenalkoksygruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en
 20 alkoksyalkoksygruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en cykloalkylgruppe, en cykloalkylidenmetylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en cykloalkyloksygruppe, en arylloksygruppe, en arylalkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di-alkylaminogruppe, en alkylkarbonylaminogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-
 25 alkylkarbamoylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en arylsulfonylaminogruppe, en alkylsulfinylgruppe, en alkylsulfonylgruppe eller en

arylsulfonylgruppe, og R^{6b} og R^{7b} er hver uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe eller en alkoksygruppe.

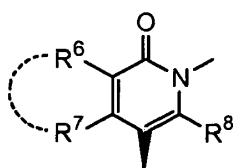
- [0083]** Blant forbindelsene representert ved formelen IB, er en forbindelse mer foretrukket hvor R^8 , R^9 og R^{10} hver uavhengig er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en hydroksy-lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en cykloalkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe eller en lavere alkoksy-lavere alkoksygruppe, og
- en gruppe representert ved:



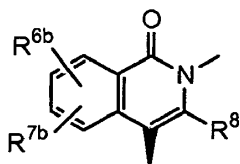
er



- hvor R^{6a} , R^{7a} hver uavhengig er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en hydroksy-lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en cykloalkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe eller en lavere alkoksy-lavere alkoksygruppe eller en gruppe representert ved:

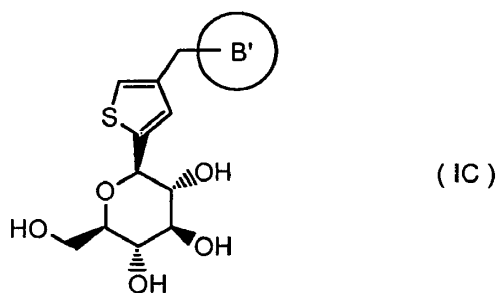


- er



hvor R^{6b} og R^{7b} hver uavhengig er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe.

- [0084]** I et annet aspekt omfatter foretrukne eksempler på forbindelsen I en forbindelse representert ved den følgende formel IC:



hvor ring B' er en eventuelt substitueret benzenring, en eventuelt substitueret umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en eventuelt substitueret umettet kondensert heterobicyklisk ring.

5

[0085] Foretrukne eksempler på ring B' omfatter en benzenring og en heterocyklisk ring, som begge kan ha en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkanoylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substitueret med en eller flere substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkanoylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, en heterocykliskylgruppe som eventuelt er substitueret med en eller flere substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkanoylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe, en alkylengruppe, og en oksogruppe.

[0086] Mer foretrukne eksempler på ring B' omfatter en benzenring som kan være substitueret med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en fenylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en heterocykliskylgruppe som eventuelt er substitueret med et

30

halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom, en lavere alkoksygruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom.

5 **[0087]** Forbindelser kan velges fra den følgende gruppe:

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-etylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(5-tiazolyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-fenyl-2-tienyl- metyl)benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

10 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(2-pyrimidinyI)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(2-pyrimidinyI)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(4-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)- 2-tienylmetyl]benzen,

15 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)- 2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-difluormetyl- fenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-3-pyridyl)- 2-tienylmetyl]benzen,

20 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-fluor-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl)benzen,

det farmasøytisk aksepterbare salt derav, og prodrug derav.

[0088] Spesielt foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter:

25 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-cyano- fenyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-cyano- fenyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluor- fenyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(3-cyano- fenyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

5 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-fluor- 2-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor- 2-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav,

10 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor- 3-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav, og

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-fluor-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl)benzen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav.

15 **[0089]** Forkortelser anvendt i beskrivelsen, spesielt i skjemaene og eksemplene, er som følger:

Ac = Acetyl

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ = Bortrifluorid-dietylaterat

$\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ = Kompleks av bortrifluorid og tetrahydrofuran

$\text{t-Bu}_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ = Tri-(t-butyl)fosfin-tetrafluorborsyreaddukt

20 DCE = Dikloretan

DCM = Diklormetan

DMAP = 4-dimetylaminopyridin

DME = 1,2-dimetoksyetan

DMF = N,N-dimetylformamid

25 Dppb = 1,4-bis(difenylfosfino)butan

Dppe = 1,2-bis(difenylposhino)etan

Dppf = 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen

Dppp = 1,3-bis(difenylposhino)propan

Et = Etyl

30 EtOAc = Etylacetat

Et_3SiH = Trietylsilan

HPLC = Høyytelsevæskekromatografi

i- Pr_3SiH = Triisopropylsilan

Me = Metyl

2-Me-THF = 2-metyltetrahydrofuran

Ms = Metansulfonyl

MTBE = Metyl-t-butyleter

Ni(TORSK)₂ = Bis(1,5-cyklooktadien)nikkel(0)

5 NiCl₂(dppe) = Nikkel 1,2-bis(difenylfosfino)etandiklorid

NiCl₂(dppf) = Nikkel 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocendiklorid

NiCl₂(dppp) = Nikkel 1,3-bis(difenylfosfino)propandiklorid

Ni(OAc)₂ / dppe = Nikkel acetat og 1,2-bis(difenylfosfino)etan

NMM = N-metylmorfolin

10 Pd/C = Palladium på karbon

PdCl₂(PPh₃)₂ Bis(trifenylfosfin)palladium(II)diklorid

Pd(OAc)₂ = Palladiumacetat

Pd(OAc)₂/dppp = Palladiumacetat og 1,3-bis(difenylfosfino)propan kompleks

Pd(OAc)₂ / Et₃SiH = Palladiumacetat og trietylsilan kompleks

15 Pr = Propyl

RaNi = RANEY[®] nikkel (aluminium-nikkel legering)

TFA = Trifluoreddiksyre

THF = Tetrahydrofuran

TMDSO = Tetrametyldisiloksan

20 TMS = Trimetylsilyl

TOF = Turnover frekvens (antallet reaktant-mol omdannet til det ønskede produkt pr. mol av katalysator anvendt pr. time).

[0090] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen **"isolert form"** bety at forbindelsen er til stede i en form som er separat fra hvilken som helst faststoff blanding med en eller flere andre forbindelser, løsningsmiddelsystem eller biologisk omgivelse. I en utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), hvor forbindelsen med formel (I) blir fremstilt som en isolert form. I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IA'), hvor forbindelsen med formel (IA') blir fremstilt som en isolert form. I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S), hvor forbindelsen med formel (I-S) blir fremstilt som en isolert form. I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-K), hvor forbindelsen med formel (I-S) blir fremstilt som en isolert form.

[0091] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen "hovedsakelig ren" bety at molprosent av urenheter i den isolerte forbindelse er mindre enn omtrent 5 molprosent, fortrinnsvis mindre enn omtrent 2 molprosent, mer foretrukket, mindre enn omtrent 0,5 molprosent, mest foretrukket, mindre enn omtrent 0,1 molprosent.

[0092] Foreliggende beskrivelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), hvor forbindelsen med formel (I) er hovedsakelig ren. Foreliggende beskrivelse angår også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IA'), hvor forbindelsen med formel (IA') er hovedsakelig ren. Foreliggende beskrivelse angår også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S), hvor forbindelsen med formel (I-S) er hovedsakelig ren. Foreliggende beskrivelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-K), hvor forbindelsen med formel (I-K) er hovedsakelig ren.

[0093] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen "hovedsakelig fri for en eller flere tilsvarende saltformer" når anvendt for å beskrive forbindelsen med formel (I), bety at molprosent av den eller de tilsvarende saltformer i den isolerte base med formel (I) er mindre enn omtrent 5 molprosent, fortrinnsvis mindre enn omtrent 2 molprosent, mer foretrukket mindre enn omtrent 0,5 molprosent, mest foretrukket mindre enn omtrent 0,1 molprosent

[0094] Foreliggende beskrivelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), hvor forbindelsen med formel (I) er hovedsakelig fri for tilsvarende saltformer. Også beskrevet er en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IA'), hvor forbindelsen med formel (IA') er hovedsakelig fri for tilsvarende saltformer. Også beskrevet er en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S), hvor forbindelsen med formel (I-S) er hovedsakelig fri for tilsvarende saltformer. Også beskrevet er fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-K), hvor forbindelsen med formel (I-K) er hovedsakelig fri for tilsvarende saltformer.

[0095] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsene "behandling av", "behandling" og lignende omfatte håndtering og omsorg for et individ eller pasient (fortrinnsvis pattedyr, mer foretrukket menneske) for det formål å bekjempe en sykdom, tilstand eller lidelse, og omfatter administrering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for å forhindre begynnelse av symptomer

eller komplikasjoner, lindre symptomene eller komplikasjonene eller eliminere sykdommen, tilstanden eller lidelsen.

- 5 **[0096]** Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen "**forebygging**" omfatte (a) reduksjon i hyppighet av ett eller flere symptomer, (b) reduksjon i alvorlighetsgraden av ett eller flere symptomer, (c) forsinke eller unngå utviklingen av ytterligere symptomer, og/eller (d) forsinke eller unngå utviklingen av lidelsen eller tilstanden.
- 10 **[0097]** Fagfolk på området vil forstå at det foreliggende beskrivelse angår metoder for forebygging, skal et individ med behov for derfor (dvs. et individ med behov for forebygging) omfatte et hvilket som helst individ eller pasient (fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske) som har erfart eller vist minst ett symptom på lidelsen, sykdommen eller tilstandensom skal forebygges. Videre kan et individ med behov
- 15 derfor i tillegg være et individ (fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske) som ikke har utvist noen symptomer på lidelsen, sykdommen eller tilstandensom skal forebygges, men som av en lege, kliniker eller andre medisinsk fagkyndig er ansett for å ha en risiko for å utvikle nevnte lidelse, sykdom eller tilstand. Individet kan for eksempel bli ansett til å ha en risiko for å utvikle en lidelse, sykdom eller tilstand (og
- 20 har derfor behov for forebygging eller forebyggende behandling) som en følge av individets medisinske historie som omfatter, men som ikke begrenset til, familiehistorie, predisposisjon, sameksisterende (komorbide) lidelser eller tilstander, genetisk testing og lignende.
- 25 **[0098]** Betegnelsen "**individ**" som anvendt her, angir et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mest foretrukket et menneske, som er formålet for behandling, observasjon eller forsøk. Fortrinnsvis, har individet erfart og/eller vist minst ett symptom på sykdommen eller lidelsen som skal behandles og/eller forhindres.
- 30 **[0099]** Betegnelsen "**terapeutisk effektive mengde**" som anvendt her, betyr en mengde av aktiv forbindelse eller farmasøytiske middel som fremkaller den biologiske eller medisinske respons i et vevsystem, et dyr eller menneske som søkes av en forsker, veterinær, medisinsk lege eller annen kliniker, og som omfatter lindring av symptomene på sykdommen eller lidelsen som behandles.
- 35 **[0100]** Som anvendt her, skal betegnelsen "**preparat**" omfatte et produkt omfattende de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder, så vel som hvilket

som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinasjoner av de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder.

[0101] Forbindelsen med formel (I) oppviser en utmerket hemmende aktivitet mot natrium-avhengig glukose transporter og en utmerket blodglukosenedsettende effekt. Derfor er forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelig for behandling av eller for utsettelse av progresjon eller inntreden av diabetes mellitus, diabetisk retinopati, diabetisk nevropati, diabetisk nefropati, forsinket sårheling, insulinresistens, hyperglykemi, hyperinsulinisme, forhøyede blodnivåer av fettsyrer, forhøyede blodnivåer av glycerol, hyperlipidemi, fedme, hypertriglyceridemi, Syndrom X, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose eller hypertensjon. Spesielt er forbindelsen med formel (I) anvendelig i behandlingen eller forebygging av diabetes mellitus (type 1 og type 2 diabetes mellitus, osv.), diabetiske komplikasjoner (så som diabetisk retinopati, diabetisk nevropati, diabetisk nefropati) eller fedme eller er anvendelig ved behandling av postprandial hyperglykemi.

[0102] Forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres enten oralt eller parenteralt og kan anvendes i form av et egnet farmasøytisk preparat. Egnet farmasøytisk preparat for oral administrering omfatter for eksempel et fast preparat så som tabletter, granuler, kapsler, pulvere, osv., eller løsningspreparater, suspensjonspreparater eller emulsjonspreparater osv. Egnet farmasøytisk preparat for parenteral administrering omfatter for eksempel stikkpiller, injeksjonspreparater og intravenøst drypp preparater ved anvendelse av destillert vann for injeksjon, fysiologisk saltløsning eller vandig glukoseløsning, eller inhalasjonspreparater.

[0103] Dosen av den foreliggende forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan variere i henhold til administreringsruter, alder, kroppsvekt, pasientens tilstand eller type og alvorlighetsgrad av en sykdom som skal behandles, og den er vanligvis i området fra omtrent 0,01 til omtrent 300 mg/kg/dag eller en hvilken som helst mengde eller område deri, fortrinnsvis i området fra omtrent 0,1 til omtrent 50 mg/kg/dag eller i hvilken som helst mengde eller område deri, fortrinnsvis i området fra omtrent 0,1 til omtrent 30 mg/kg/dag eller i hvilken som helst mengde eller område deri.

35

[0104] Forbindelsen med formel I kan anvendes, hvis nødvendig, i kombinasjon med én eller flere andre antidiabetiske midler, ett eller flere midler for behandling av

diabetiske komplikasjoner og/eller ett eller flere midler for behandling av andre sykdommer. Foreliggende forbindelse og disse andre midler kan administreres i samme doseform eller i en separat oral doseform eller ved injeksjon.

5 **[0105]** De andre antidiabetiske midler omfatter for eksempel antidiabetiske eller antihyperglykemi midler omfattende insulin, insulin sekretagoger eller insulin sensibiliserende midler eller andre antidiabetiske midler som har en virkningsmekanisme forskjellig fra SGLT inhibering, og 1, 2, 3 eller 4 av disse andre antidiabetiske midler kan fortrinnsvis anvendes. Konkrete eksempler derpå er biguanid
10 forbindelser, sulfonylurea forbindelser, α -glukosidase inhibitorer, PPAR γ agonister (f.eks. tiazolidindion forbindelser), PPAR α/γ dobbel-agonister, dipeptidylpeptidase IV (DPP4) inhibitorer, mitiglinid forbindelser og/eller nateglinid forbindelser og insulin, glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1), PTP1 B inhibitorer, glykogen-fosforylase inhibitorer, RXR modulatorer og/eller glukose 6-fosfatase inhibitorer.

15 **[0106]** Midlene for behandling av andre sykdommer omfatter for eksempel en anti-fedme middel, en antihypertensivt middel, en antiplate middel, en anti-aterosklerotisk middel og/eller en hypolipidemi middel.

20 **[0107]** SGLT inhibitorene med formel I kan anvendes i kombinasjon med midler for behandling av diabetiske komplikasjoner, hvis nødvendig. Disse midler omfatter for eksempel PKC inhibitorer og/eller ACE inhibitorer.

25 **[0108]** Dosen av disse midler kan variere i henhold til alder, kroppsvekt og tilstand hos pasienter og administreringsruter, doseformer, osv.

30 **[0109]** Disse farmasøytiske preparater kan administreres oralt til pattedyr-arter omfattende mennesker, aper, hunder, osv., for eksempel i doseformen som tablett, kapsel, granul eller pulver eller kan administreres parenteralt i form av injeksjonspreparat eller intranasalt eller i form av transdermalt plaster.

[0110] Fagfolk på området vil forstå at, hvor ikke på annen måte spesifisert, utføres reaksjonstrinnet/trinnene under egnede betingelser i henhold til kjente metoder for å gi det ønskede produkt.

35 **[0111]** Fagfolk på området vil videre være klar over at, i beskrivelsen og kravene som presentert her, hvor et reagens eller reagens klasse/type (f.eks. base,

løsningsmiddel, osv.) er angitt i mer enn ett trinn av en fremgangsmåte, er de individuelle reagenser uavhengig valgt for hvert reaksjonstrinn og kan være like eller forskjellige fra hverandre. For eksempel der hvor to trinn i en fremgangsmåte nevner en organisk eller uorganisk base som et reagens, kan den organiske eller uorganiske basen valgt for det første trinn være lik eller forskjellig fra den organiske eller uorganiske basen i det andre trinnet. Videre vil fagfolk på området forstå at der hvor et reaksjonstrinn ifølge foreliggende oppfinnelse eller beskrivelse kan utføres i en rekke løsningsmidler eller løsningsmiddelsystemer, kan nevnte reaksjonstrinn også utføres i en blanding av de egnede løsningsmidler eller løsningsmiddelsystemer.

10

[0112] Eksempler på egnede løsningsmidler, baser, reaksjonstemperaturer og andre reaksjonsparametere og komponenter er gitt i den detaljerte beskrivelsen som følger her. Fagfolk på området vil forstå at angivelsen av de nevnte eksempler ikke er ment som og ikke på noen som helst måte bør oppfattes som begrensende på oppfinnelsen som angitt i de etterfølgende kravene.

15

[0113] For å gi en mer nøyaktig, er noen av de kvantitative uttrykk her angitt som et område fra omtrent mengde X til omtrent mengde Y. Det vil forstås at der hvor et område er angitt, er området ikke begrenset til de angitte øvre og nedre grenser, men omfatter heller hele området fra omtrent mengde X gjennom omtrent mengde Y eller hvilket som helst område deri.

20

[0114] For å gi en mer nøyaktig beskrivelse, er noen av de kvantitative uttrykk angitt her ikke kvalifisert med betegnelsen "omtrent". Det vil forstås at hvorvidt betegnelsen "omtrent" blir anvendt eksplisitt eller ikke, er hver mengde angitt her ment å referere til den relle gitte verdi og er også ment til å referere til den tilnærmede verdi til en slik angitt verdi som rimelig vil være konkludert til å være innlemmet deri basert på gjennomsnittsfagmannen på området, omfattende tilnærmede verdier på grunn av de eksperimentelle betingelser og/eller målebetingelser for en slik gitt verdi.

25

30

[0115] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen "**nitrogenbeskyttelsesgruppe**" bety en gruppe som kan være bundet til et nitrogenatom for å beskytte nevnte nitrogenatom fra å delta i en reaksjon og som lett kan fjernes etter reaksjonen. Egnede nitrogenbeskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, karbamater - grupper med formelen $-C(O)O-R$ hvor R er for eksempel metyl, etyl, t-butyl, benzyl, fenyletyl, $CH_2=CH-CH_2-$ og lignende, amider - grupper med formelen $-C(O)-R'$ hvor R' er for eksempel metyl, fenyl, trifluormetyl og

35

lignende, N-sulfonyl-derivater - grupper med formelen $\text{-SO}_2\text{-R''}$ hvor R'' er for eksempel tolyl, fenyl, trifluormetyl, 2,2,5,7,8-pentametylkroman-6-yl-, 2,3,6-trimetyl-4-metoksybenzen og lignende. Andre egnede nitrogenbeskyttelsesgrupper finner man i tekster så som T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

[0116] Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte, skal betegnelsen "**oksygenbeskyttelsesgruppe**" bety en gruppe som kan være bundet til et oksygenatom for å beskytte nevnte oksygenatom fra å delta i en reaksjon og som lett kan fjernes etter reaksjonen. Egnede oksygenbeskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, acetyl, benzoyl, t-butyl-dimetylsilyl, trimetylsilyl (TMS), MOM, THP og lignende. Andre egnede oksygenbeskyttelsesgrupper kan finnes i tekster så som T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

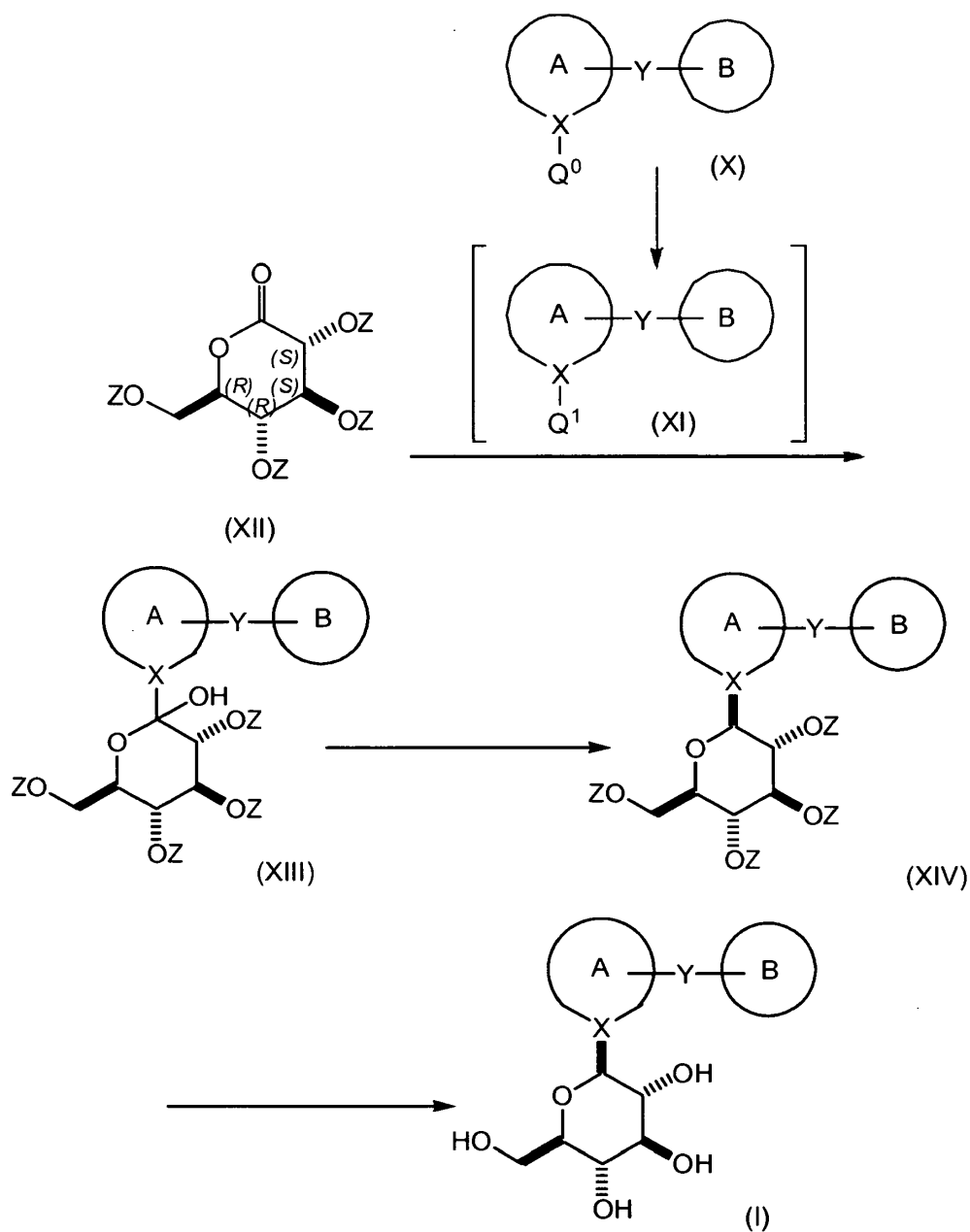
[0117] Hvor prosessene for fremstilling av forbindelsene i henhold til beskrivelsen gir opphav til blanding av stereoisomerer, kan disse isomerer separeres ved konvensjonelle metoder så som preparativ kromatografi. Forbindelsene kan fremstilles i racemisk form eller individuelle enantiomerer kan fremstilles, enten ved enantiospesifikk syntese eller ved spaltning. Forbindelsene kan for eksempel være oppløst i deres komponent enantiomerer ved standard teknikker, så som dannelsen av diastereomere par ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, så som (-)-di-p-toluoyl-D-vinsyre og/eller (+)-di-p-toluoyl-L-vinsyre fulgt av fraksjonert krystallisering og regenerering av den frie basen. Forbindelsene kan oppløses ved dannelsen av diastereomere estere eller amider, fulgt av kromatografisk separering og fjerning av den chirale hjelper. Alternativt, kan forbindelsene spaltes ved anvendelse av en chiral HPLC kolonne.

[0118] Under hvilken som helst av fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på hvilket som helst av de angjeldende molekyler. Dette kan oppnås ved hjelp av konvensjonelle beskyttelsesgrupper, så som dem beskrevet i *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, og T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Beskyttelsesgruppene kan fjernes i et hensiktsmessig påfølgende trinn ved anvendelse av metoder kjent innen teknikken.

[0119] Fagfolk på området vil forstå at i hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet her, er reaktive substituentter på forbindelsene med formel (I), så som hydroksygrupper, oksogrupper, karboksygrupper og lignende, fortrinnsvis beskyttet og deretter avbeskyttet i henhold til kjente metoder på egnede punkter langs synteseruten.

5

[0120] Foreliggende beskrivelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) som beskrevet i Skjema 1 nedenfor.



Skjema 1

[0121] Følgelig, blir en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (X), hvor Q^0 er brom eller jod, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, omsatt med et kompleks av di(C_{1-4} alkyl) magnesium med litiumklorid så som di(sec-butyl)magnesium med litiumklorid og lignende, eller et kompleks av C_{1-4} alkyl-magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks of C_{1-4} alkyl-magnesiumbromid med litiumklorid, hvor C_{1-4} alkyl fortrinnsvis er isopropyl eller sec-butyl, mer foretrukket sec-butyl, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor komplekset of di(C_{1-4} alkyl)magnesium med litiumklorid eller komplekset of C_{1-4} alkyl-magnesiumklorid med litiumklorid eller komplekset av C_{1-4} alkyl-magnesiumbromid med litiumklorid fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til 1,5 molekvivalenter (i forhold til mol av forbindelsen med formel (X)) eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde på omtrent 1,2 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding av THF og toluen, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent -78°C eller hvilket som helst område deri, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 2°C til omtrent 5°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XI), hvor Q^1 er det tilsvarende MgCl eller MgBr.

20

[0122] Forbindelsen med formel (XI) omsettes med en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (XII), hvor Z er en hensiktsmessig valgt oksygen-beskyttelsesgruppe, for eksempel kan Z velges fra gruppen bestående av acetyl, benzyl, benzoyl, pivaloyl og isobutyryl, og fortrinnsvis er Z acetyl, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XII) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 1,3 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding av toluen og THF, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent -78°C eller hvilken som helst område deri, fortrinnsvis ved omtrent -35°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIII).

35

[0123] Fortrinnsvis tilsettes forbindelsen med formel (XI) til en blanding av

forbindelsen med formel (XII) i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, hvilket gir forbindelsen med formel (XIII).

[0124] Forbindelsen med formel (XIII) omsettes med en hensiktsmessig valgt Lewis-syre, så som $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, aluminiumklorid, sinkklorid, jernklorid og lignende, fortrinnsvis, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ eller aluminiumklorid, mer foretrukket aluminiumklorid, hvor Lewis-syren fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,5 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 0,8 molekvivalenter, i nærvær av et hensiktsmessig valgt silanreagens så som triisopropylsilan, trietylsilan, tetrametyldisiloksan og lignende, fortrinnsvis trietylsilan eller tetrametyldisiloksan, mer foretrukket tetrametyldisiloksan, hvor silanreagenset fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 6,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalent hvor, i en utførelsesform av oppfinnelsen, forholdet mellom aluminiumkloridet og tetrametyldisiloksanet er omtrent 1:1,25, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som DCM, DCE, acetonitril, toluen og lignende eller i en blanding av nevnte organiske løsningsmidler, fortrinnsvis i acetonitril, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent tilbakeløp eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket ved omtrent 45°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIV).

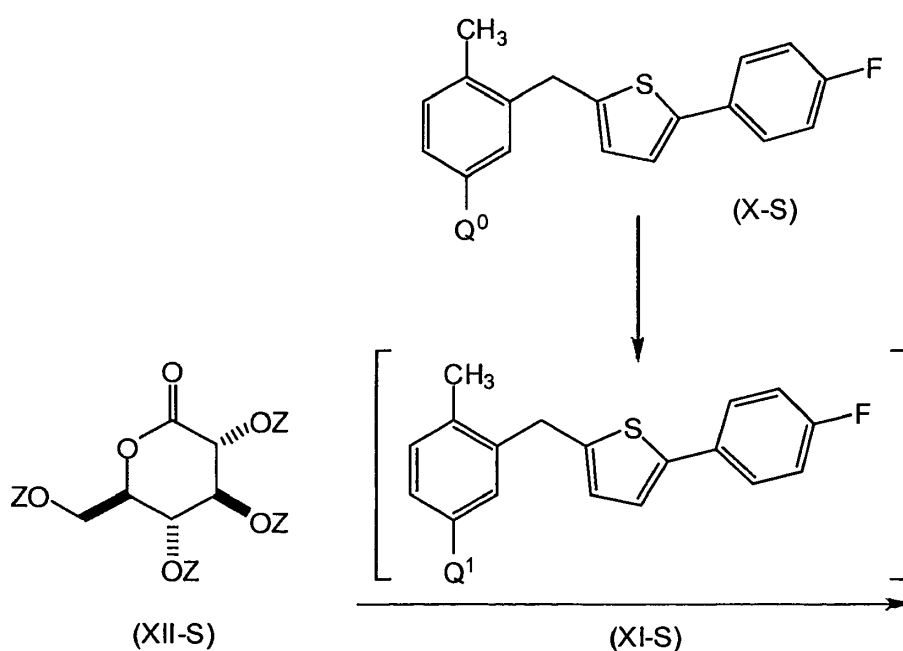
[0125] Forbindelsen med formel (XIV) er fortrinnsvis oppslemmet eller oppløst i et løsningsmiddel, mer foretrukket oppslemmet, og filtreres deretter, fortrinnsvis ved en forhøyet temperatur for å fjerne urenheter og/eller biprodukter.

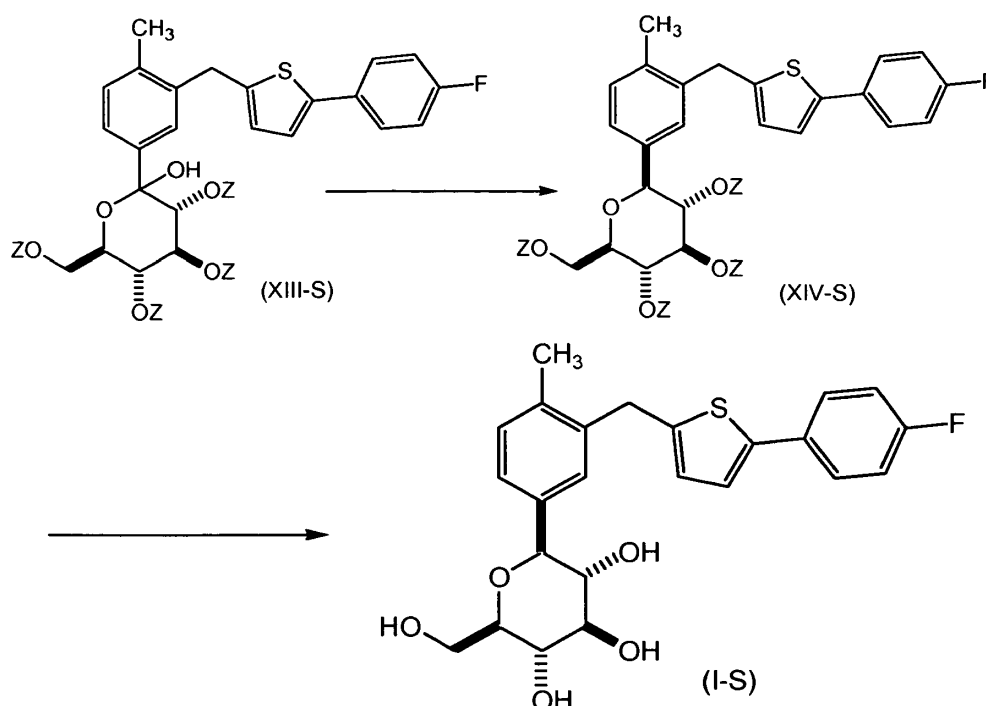
[0126] Forbindelsen med formel (XIV) avbeskyttes i henhold til kjente metoder. Forbindelsen med formel (XIV) omsettes for eksempel med en hensiktsmessig valgt base så som LiOH , NaOH , NaOCH_3 og lignende, fortrinnsvis NaOCH_3 , hvor basen fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,1 til omtrent 2,0 molekvivalent eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 1,5 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som metanol, etanol, THF og lignende, fortrinnsvis i metanol, og fortrinnsvis ved omtrent romtemperatur hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (I).

- [0127]** Fagfolk på området vil videre erkjenne at, avhengig av den spesielle beskyttelsesgruppe Z, kan andre reagenser anvendes i avbeskyttelsestrinnet omfattende, men ikke begrenset til, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH og RaNi. Disse reagenser kan anvendes ved anvendelse av forskjellige løsningsmiddelsystemer og/eller ytterligere syre- eller base-kombinasjoner kjent for en fagmann.

[0128] Forbindelsen med formel (I) blir fortrinnsvis isolert og/eller omkrystallisert i henhold til kjente metoder.

- [0129]** Foreliggende beskrivelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S), som beskrevet i Skjema 2 nedenfor.





Skjema 2

[0130] Følgelig blir en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (X-S), hvor

5 Q^0 er brom eller jod, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, omsatt med et kompleks av $\text{di}(C_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid så som $\text{di}(\text{sec-butyl})$ magnesium med litiumklorid og lignende, eller et kompleks C_{1-4} alkyl magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl-magnesiumbromid med litiumklorid, hvor C_{1-4} alkyl fortrinnsvis er isopropyl eller sec-butyl, mer

10 foretrukket sec-butyl, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor komplekset av $\text{di}(C_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid eller komplekset av C_{1-4} alkyl-magnesiumklorid med litiumklorid eller komplekset av C_{1-4} alkyl-magnesiumbromid med litiumklorid fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til 1,5 molekvivalenter (i forhold til antall mol av forbindelsen med formel (X-S)) eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde

15 på omtrent 1,2 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding av THF og toluen, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent -78°C eller hvilket

20 som helst område deri, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 2°C til omtrent 5°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XI-S), hvor Q^1 er det tilsvarende MgCl eller MgBr .

- [0131]** Forbindelsen med formel (XI-S) omsettes med en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (XII-S), hvor Z er en hensiktsmessig valgt oksygen-beskyttelsesgruppe, for eksempel kan Z velges fra gruppen bestående av acetyl, benzyl, benzoyl, pivaloyl og isobutyryl, fortrinnsvis er Z acetyl, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder,
- hvor forbindelsen med formel (XII-S) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 1,3 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri,
- i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding av toluen og THF, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til omtrent -78°C eller som helst område deri, fortrinnsvis ved omtrent -35°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIII-S).
- [0132]** Fortrinnsvis tilsettse forbindelsen med formel (XI-S) til en blanding av forbindelsen med formel (XII-S) i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, hvilket gir forbindelsen med formel (XIII-S).
- [0133]** Forbindelsen med formel (XIII-S) omsettes med en hensiktsmessig valgt Lewis-syre, så som $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, aluminiumklorid, sinkklorid, jernklorid og lignende, fortrinnsvis $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ eller aluminiumklorid, mer foretrukket aluminiumklorid, hvor Lewis-syren fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,5 molekvivalenter, mest foretrukket omtrent 0,8 molekvivalenter,
- i nærvær av et hensiktsmessig valgt silanreagens så som iPr_3SiH , trietylsilan, tetrametyldisiloksan og lignende, fortrinnsvis trietylsilan eller tetrametyldisiloksan, mer foretrukket tetrametyldisiloksan, hvor silanreagentet fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 6,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalent hvor, i en utførelsesform av oppfinnelsen, forholdet mellom aluminiumkloridet og tetrametyldisiloksanet er omtrent 1:1,25,
- i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som DCM, DCE, acetonitril, toluen og lignende eller i en blanding av nevnte organiske løsningsmidler, fortrinnsvis i acetonitril, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent

tilbakebøl eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket ved omtrent 45°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIV-S).

5 **[0134]** Forbindelsen med formel (XIV-S) blir fortrinnsvis oppslemmet eller oppløst i et løsningsmiddel, mer foretrukket oppslemmet og deretter filtrert, fortrinnsvis filtrert ved en forhøyet temperatur, for å fjerne urenheter og/eller biprodukter.

[0135] Forbindelsen med formel (XIV-S) avbeskyttes i henhold til kjente metoder. Forbindelsen med formel (XIV-S) omsettes for eksempel med en hensiktsmessig valgt base så som LiOH, NaOH, NaOCH₃ og lignende, fortrinnsvis NaOCH₃, hvor basen 10 fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,1 til omtrent 2,0 molekvivalent eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 1,5 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som 15 metanol, etanol, THF og lignende, fortrinnsvis i metanol, fortrinnsvis ved omtrent romtemperatur, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (I-S).

[0136] Fagfolk på området vil videre gjenkjenne at, avhengig av den spesielle beskyttelsesgruppen Z, kan andre reagenser anvendes i avbeskyttelsestrinnet 20 omfattende, men ikke begrenset til, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH og RaNi. Disse reagenser kan anvendes ved anvendelse av forskjellige løsningsmiddelsystemer og/eller ytterligere syre- eller base-kombinasjoner kjent for en fagmann.

[0137] Forbindelsen med formel (I-S) blir fortrinnsvis isolert og/eller omkrystallisert i 25 henhold til kjente metoder.

[0138] Foreliggende beskrivelse tilveiebringer en fremgangsmåte for omkrystalliseringen av forbindelsen med formel (I-S) omfattende:

30 TRINN A: oppløsning av forbindelsen med formel (I-S) i et organisk løsningsmiddel så som etylacetat, isopropylacetat, metanol, etanol og lignende, fortrinnsvis etylacetat, deretter eventuelt filtering av den resulterende blanding,

TRINN B: oppvarmning blandingen av TRINN A til en temperatur i området fra omtrent 25°C til omtrent 45°C, fortrinnsvis til en temperatur i området fra 35 omtrent 30°C til omtrent 35°C, deretter eventuelt filtering av den resulterende blanding,

TRINN C: tilsetning av vann til blandingen fremstilt i TRINN B, hvor mengden av vann tilsatt er fortrinnsvis i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter (i forhold til the mol av forbindelsen med formel (I-S) anvendt i TRINN A), mer foretrukket, mengden av vann tilsatt er omtrent 1,5 molekvivalenter,

TRINN D: tilsetning av et anti-løsningsmiddel så som heptan og lignende, fortrinnsvis heptan, til blandingen fremstilt i TRINN C (hvor anti-løsningsmiddelet tilsettes for å initiere utfelling), hvor mengden av anti-løsningsmiddel som tilsettes fortrinnsvis er en tilstrekkelig mengde, hvilket gir et endelig volum:volum forhold av organisk løsningsmiddel (som valgt i TRINN A):anti-løsningsmiddel fra omtrent 1: til omtrent 1:5, mer foretrukket en tilstrekkelig mengde, hvilket gir et endelig volum:volum forhold på omtrent 1:2, hvilket gir et presipitat av forbindelsen med formel (I-S), hvis presipitat fortrinnsvis isoleres ved filtrering og som videre fortrinnsvis tørkes i henhold til kjente metoder.

[0139] I en utførelsesform blir blandingen fremstilt i TRINN C ytterligere podet med tidligere fremstilte krystaller av den ønskede polymorf av forbindelsen med formel (I-S).

[0140] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende beskrivelse en alternativ fremgangsmåte for omkrystalliseringen av forbindelsen med formel (I-S) omfattende:

TRINN A: oppløsning av forbindelsen med formel (I-S) i et organisk løsningsmiddel så som etylacetat, isopropylacetat, metanol, etanol og lignende, fortrinnsvis isopropylacetat, deretter eventuelt filtering av den resulterende blanding,

TRINN B: tilsetning av vann til blandingen fremstilt i TRINN A, hvor mengden av vann som tilsettes fortrinnsvis er en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter (i forhold til mol av forbindelsen med formel (I-S) anvendt i TRINN A), mer foretrukket er mengden av vann som tilsettes omtrent 1,5 molekvivalenter,

TRINN C: oppvarmning av blandingen i TRINN B til en temperatur i området fra omtrent 40°C til omtrent 65°C, fortrinnsvis til en temperatur i området fra omtrent 60°C til omtrent 65°C, deretter eventuelt filtering av den resulterende blanding,

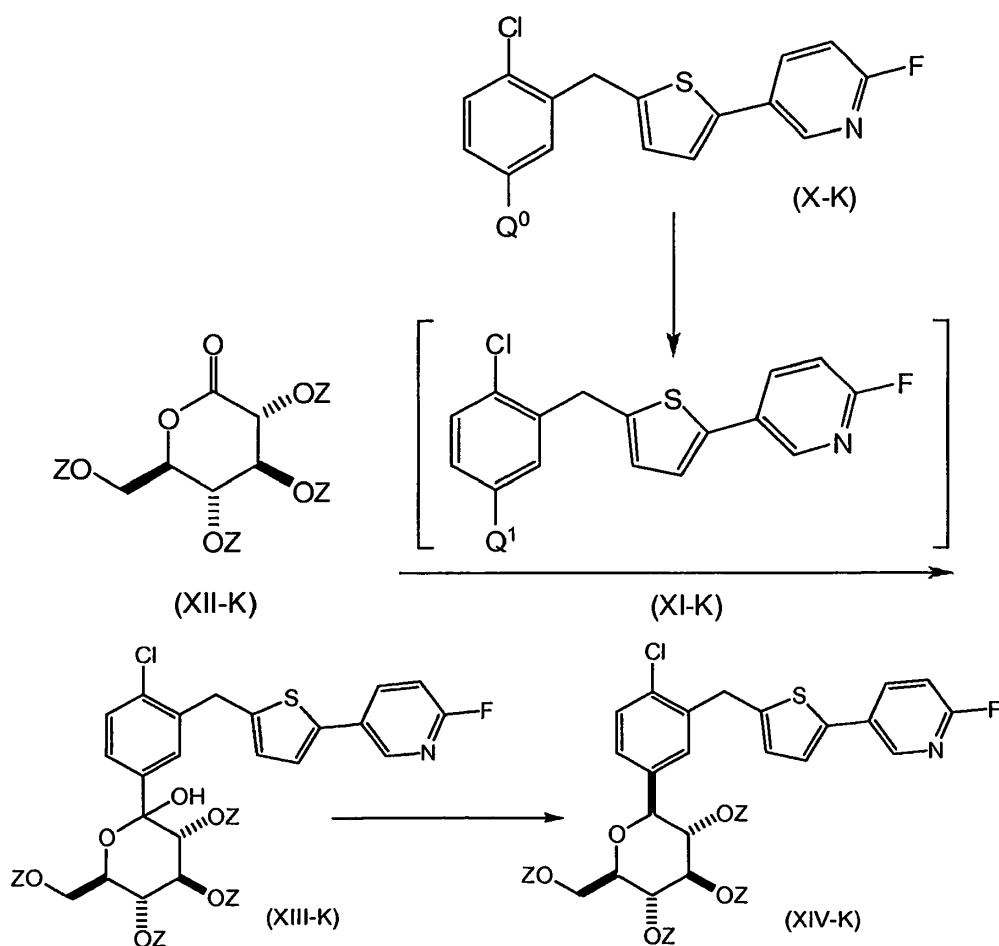
TRINN D: avkjøling blandingen fremstilt i TRINN C, hvilket gir et presipitat av forbindelsen med formel (I-S), hvilket presipitat fortrinnsvis isoleres ved filtrering og videre tørkes fortrinnsvis i henhold til kjente metoder.

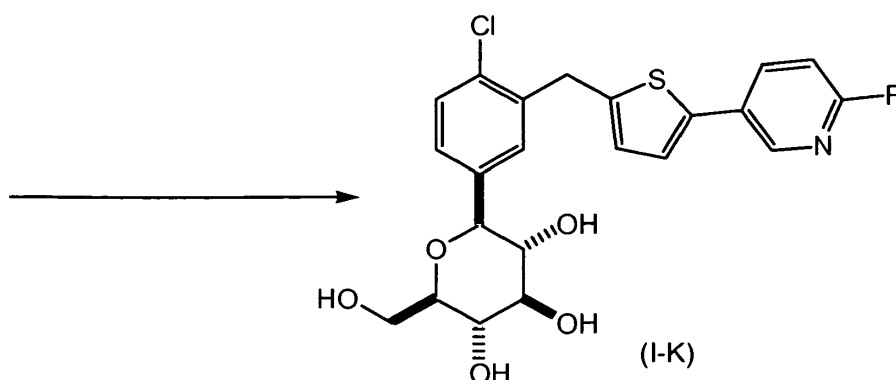
5

[0141] I en utførelsesform blir blandingen fremstilt i TRINN C videre podet med tidligere fremstilte krystaller av den ønskede polymorf av forbindelsen med formel (I-S).

10

[0142] I en annen utførelsesform, tilveiebringer foreliggende beskrivelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-K), som beskrevet i Skjema 3 nedenfor.





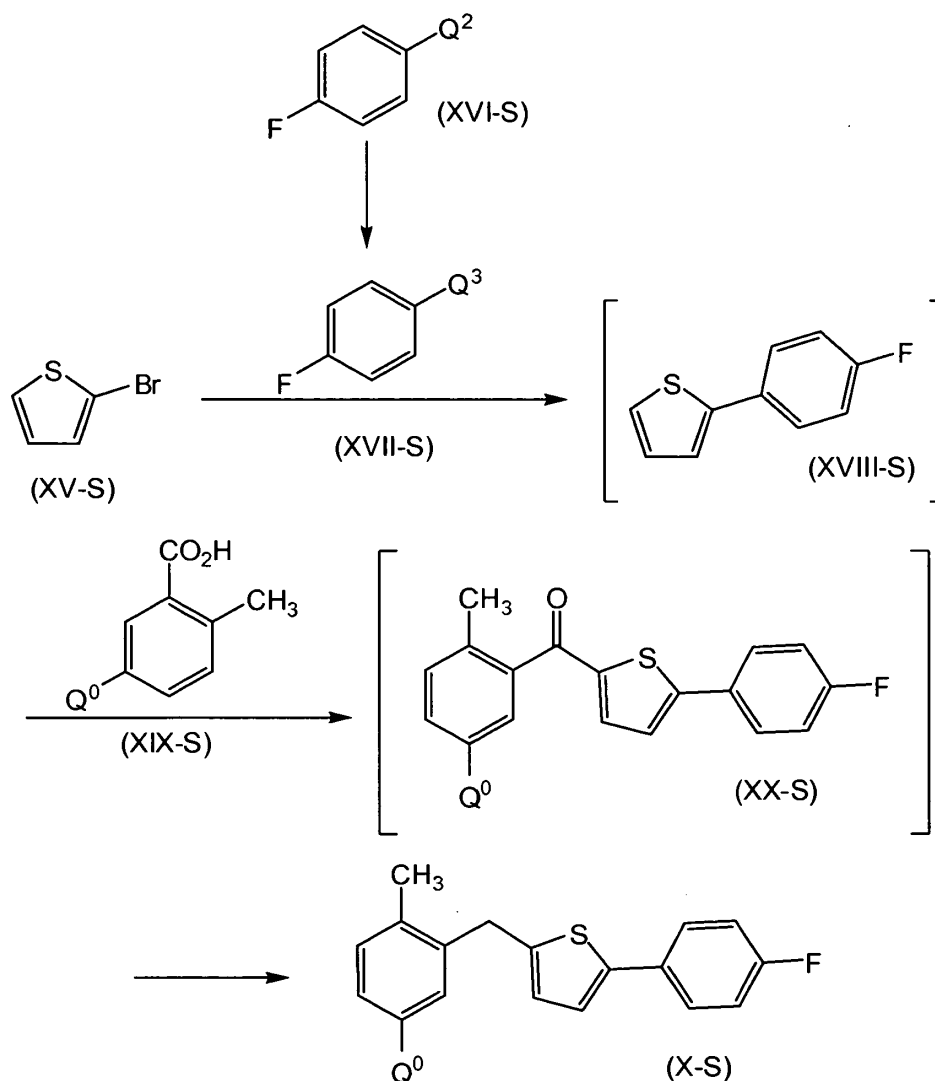
Skjema 3

5 **[0143]** Følgelig, omsetes en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (X-K),
hvor Q^0 er brom eller jod, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente
metoder, med et kompleks av $\text{di}(C_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid så som $\text{di}(\text{sec-}$
butyl)magnesium med litiumklorid og lignende, eller et kompleks av C_{1-4} alkyl-
magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl-magnesiumbromid
10 med litiumklorid, hvor C_{1-4} alkyl fortrinnsvis er isopropyl eller sec-butyl, mer
foretrukket sec-butyl, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente
metoder, hvor komplekset av $\text{di}(C_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid eller
komplekset av C_{1-4} alkyl-magnesiumklorid med litiumklorid eller komplekset av C_{1-4}
alkyl-magnesiumbromid med litiumklorid fortrinnsvis er til stede i en mengde i
15 området fra omtrent 1,0 til 1,5 molekvivalenter (i forhold til mol av forbindelsen med
formel (X-K)) eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde på
omtrent 1,2 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som
toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding
av THF og toluen, ved en temperatur i området fra omkring omgivelsestemperatur til
20 omtrent -78°C eller hvilket som helst område deri, fortrinnsvis ved en temperatur i
området fra omtrent 2°C til omtrent 5°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med
formel (XI-K), hvor Q^1 er det tilsvarende MgCl eller MgBr .

25 **[0144]** Forbindelsen med formel (XI-K) omsettes med en hensiktsmessig substituert
forbindelse med formel (XII-K), hvor Z er en hensiktsmessig valgt oksygen-
beskyttelsesgruppe, for eksempel kan Z velges fra gruppen bestående av acetyl,
benzyl, benzoyl, pivaloyl og isobutyryl, fortrinnsvis er Z acetyl, en kjent forbindelse
eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XII-K) er

- fortrinnsvis til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 1,3 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, så som toluen, THF, heksan, pentan, MTBE, 1,4-dioksan og lignende, fortrinnsvis en blanding av toluen og THF, ved en temperatur i området fra omtrent omgivelsestemperatur til omtrent -78°C eller hvilket som helst område deri, fortrinnsvis ved omtrent -35°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIII-K)
- 10 **[0145]** Fortrinnsvis, tilsettes forbindelsen med formel (XI-K) til en blanding av forbindelsen med formel (XII-K) i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav, hvilket gir forbindelsen med formel (XIII-K).
- 15 **[0146]** Forbindelsen med formel (XIII-K) omsettes med en hensiktsmessig valgt Lewis-syre, så som $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, aluminiumklorid, sinkklorid, jernklorid og lignende, fortrinnsvis $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ eller aluminiumklorid, mer foretrukket aluminiumklorid, hvor Lewis-syren fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,5 molekvivalenter, mest foretrukket omtrent 0,8 molekvivalenter,
- 20 i nærvær av et hensiktsmessig valgt silanreagens så som triisopropylsilan, trietylsilan, tetrametyldisiloksan og lignende, fortrinnsvis trietylsilan eller tetrametyldisiloksan, mer foretrukket tetrametyldisiloksan, hvor silanreagenset fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 10,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 6,0 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalent hvor, i en utførelsesform av oppfinnelsen, forholdet mellom aluminiumklorid og tetrametyldisiloksan er omtrent 1:1,25, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som DCM, DCE, acetonitril, toluen og lignende
- 25 eller i en blanding av nevnte organiske løsningsmidler, fortrinnsvis i acetonitril, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent tilbakeløp eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket ved omtrent 45°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XIV-K).
- 30 **[0147]** Forbindelsen med formel (XIV-K) er fortrinnsvis oppslemmet eller oppløst i et løsningsmiddel, mer foretrukket oppslemmet, og deretter filtrert, fortrinnsvis filtrert ved en forhøyet temperatur for å fjerne urenheter og/eller biprodukter.
- 35

- [0148]** Forbindelsen med formel (XIV-K) avbeskyttes i henhold til kjente metoder. For eksempel omsettes forbindelsen med formel (XIV-K) med en hensiktsmessig valgt base så som LiOH, NaOH, NaOCH₃ og lignende, fortrinnsvis NaOCH₃, hvor basen fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,1 til omtrent 2,0 molekvivalent eller hvilket som helst område deri, mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 1,5 molekvivalenter eller hvilket som helst område deri, mest foretrukket omtrent 1,0 molekvivalenter, i et organisk løsningsmiddel eller blanding derav så som metanol, etanol, THF og lignende, fortrinnsvis i metanol, fortrinnsvis ved omtrent romtemperatur, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (I-K).
- [0149]** Fagfolk på området vil videre gjenkjenne at, avhengig av den spesielle beskyttelsesgruppe Z, kan andre reagenser anvendes i avbeskyttelsestrinnet omfattende, men ikke begrenset til, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH og RaNi. Disse reagenser kan anvendes ved anvendelse av forskjellige løsningsmiddelsystemer og/eller ytterligere syre- eller base-kombinasjoner kjent for en fagmann.
- [0150]** Forbindelsen med formel (I-K) blir fortrinnsvis isolert og/eller omkrystallisert, i henhold til kjente metoder.
- [0151]** I en utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsen med formel (X-S) som beskrevet mer detaljert i Skjema 4 nedenfor.



Skjema 4

- [0152]** Følgelig, omsettes en forbindelse med formel (XV-S) også kjent som 2-bromtiofen, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med en forbindelse med formel (XVII-S), hvor Q^3 er $-B(OH)_2$, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, under Suzuki koblingsbetingelser, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S) også kjent som 2-(4-fluorfenyl)tiofen. Mer spesielt, omsettes forbindelsen med formel (XV-S) omsettes med forbindelsen med formel (XVII-S), hvor Q^3 er $-B(OH)_2$, hvor forbindelsen med formel (XVII-S) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,1 molekvivalenter, i nærvær av en hensiktsmessig valgt palladiumkatalysator som $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$,

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ og lignende, i nærvær av en hensiktsmessig valgt base så som Na_2CO_3 , K_3PO_4 og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk løsningsmiddel så som DME og lignende, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 60°C til omtrent 85°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S).

5 **[0153]** Alternativt, omsettes en forbindelse med formel (XVI-S) hvor Q^2 er brom, klor, jod og lignende, fortrinnsvis brom, med et hensiktsmessig valgt magnesium-reagens så som Mg, isopropyl MgCl, isopropyl $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$, sec-butyl $\text{MgCl}\cdot\text{Li}$, di-(sec-butyl)Mg, tri-(n-butyl)MgLi og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk løsningsmiddel så som THF, 2-metyl-THF, dibutyleter, dietyleter og lignende, hvilket
10 gir det tilsvarende Grignard derivat, en forbindelse med formel (XVII-S), hvor Q^3 er de tilsvarende Grignard arter, mer spesielt det tilsvarende MgBr, MgCl, MgI eller tilsvarende LiCl addukt ($\text{MgBr}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgI}\cdot\text{LiCl}$).

[0154] Forbindelsen med formel (XVII-S) blir deretter omsatt med forbindelsen med
15 formel (XV-S) også kjent som 2-bromtiofen, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XVII-S) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,2 molekvivalenter, i nærvær av en hensiktsmessig valgt Ni eller Pd katalysator så som $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$,
20 $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk løsningsmiddel så som 2-metyl-THF, THF, dibutylether, dietyleter og lignende, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til omtrent 60°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S) også kjent som 2-(4-fluorfenyl)tiofen. Fortrinnsvis isoleres ikke forbindelsen med formel (XVIII-S).
25

[0155] I en utførelsesform av oppfinnelsen omsettes forbindelsen med formel (XVII-S), hvor Q^3 er MgBr, MgCl, MgI eller det tilsvarende LiCl addukt (mer spesielt $\text{MgBr}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ eller $\text{MgI}\cdot\text{LiCl}$), med forbindelsen med formel (XV-S) også kjent
30 som 2-bromtiofen, hvor forbindelsen med formel (XVII-S) er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,8 til omtrent 3,0 molekvivalent, fortrinnsvis i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,05 til omtrent 1,2 molekvivalenter, i nærvær av en hensiktsmessig valgt Pd eller Ni katalysator, for eksempel $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
35 palladium(II) pivalat, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), bis(acetonitril)diklorpalladium(II), diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) kompleks med diklormetan,

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) - kloroform addukt, palladium(II) klorid, $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Ni}(1,10\text{-fenantrolin})_2$, $\text{NiCl}_2(1,10\text{-fenantrolin})$ og $\text{Ni}(\text{COD})_2$, hvor $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,0001 mol% til omtrent 10 mol% (basert på mengden av forbindelsen med formel (XV-S)), mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,001 mol% til omtrent 1 mol%, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,01 mol% til omtrent 0,1 mol%, eventuelt i nærvær av en hensiktsmessig valgt ligand så som trimetylfosfin, trifenyolfosfin, tricykloheksylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, 2-(dicykloheksylfosfino)-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-bifenyl (XPhos), 2-(dicykloheksylfosfino)-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-di-i-propoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl, butyldi-1-adamantylfosfin, 2-(di-t-butylfosfino)bifenyl, 2-(dicykloheksylfosfino)bifenyl, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenyolfosfino)ferrocenyl]-etyldicykloheksylfosfin, 1,2-bis(difenyolfosfino)benzen (dppbenzen), 2,2'-bis(difenyolfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), bis(2-difenyolfosfinofenyl)ether (DPEphos), 4,5-bis(difenyolfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos), dppb, dppe, dppf, dppp eller t-Bu₃P•HBF₄, fortrinnsvis dppf, dppp, t-Bu₃P•HBF₄, Xantphos, tricykloheksylfosfin eller XPhos, mer foretrukket dppp eller Xphos, hvor liganden fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,0001 mol% til omtrent 10 mol% (basert på mengden av forbindelsen med formel (XV-S)), mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,001 mol% til omtrent 1 mol%, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,01 mol% til omtrent 0,1 mol%, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som THF, dimetoksyetan, dietyleter, diisopropyleter, cyklopentyl metyleter, tert-butyl metyleter, dioksan, xylen og toluen, ved lavere temperatur, omgivelses temperatur eller forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent -20°C til omtrent 150°C, mer foretrukket ved en temperatur i området fra omtrent 30°C til omtrent 80°C, mer foretrukket ved en temperatur i området fra omtrent 40°C til omtrent 60°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S).

30

[0156] Fortrinnsvis tilsettes forbindelsen med formel (XVII-S) langsomt, for eksempel ved en hastighet hvor TOF er under 12000, preferebly under 2000, til en blanding av forbindelsen med formel (XV-S), katalysator og ligand i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel.

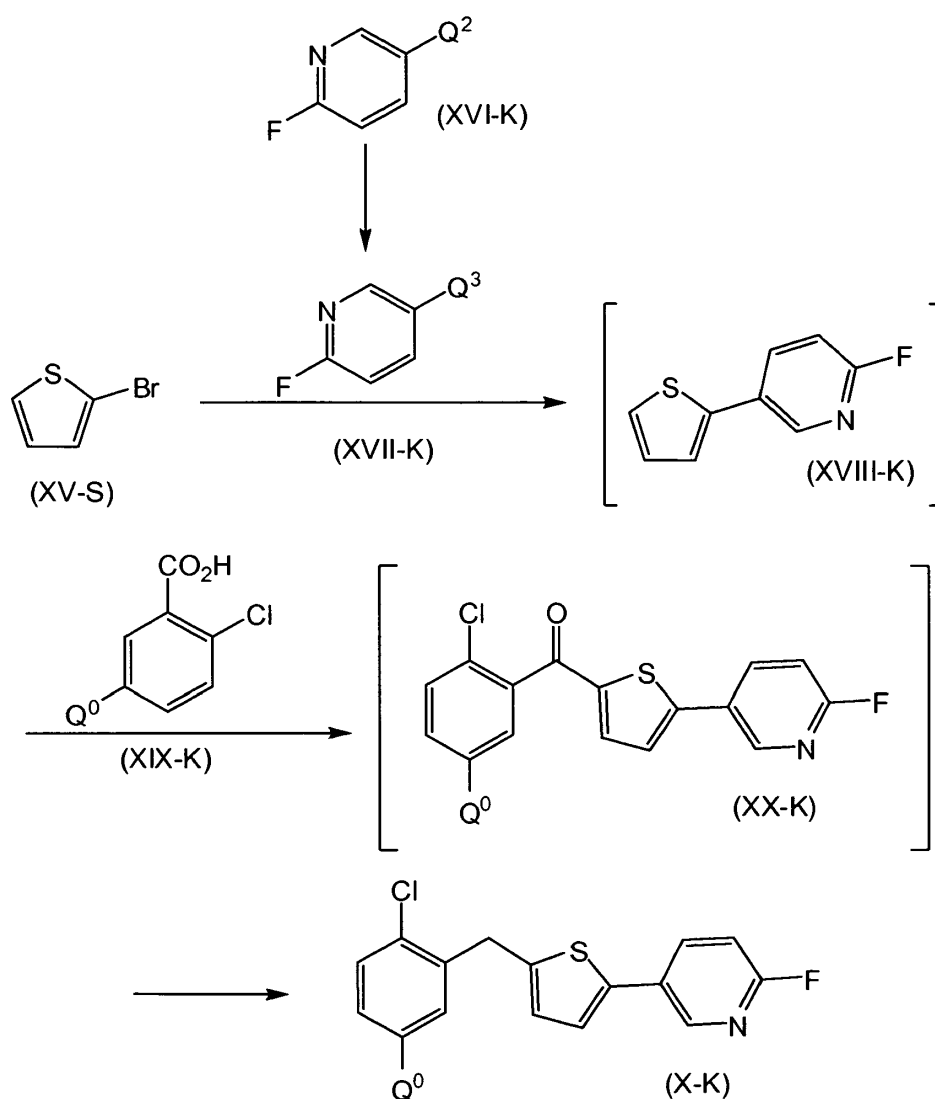
35

[0157] Forbindelsen med formel (XVIII-S) omsettes med en forbindelse med formel (XIX-S), hvor Q⁰ er brom eller jod, fortrinnsvis jod, en kjent forbindelse eller

forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XVIII-S) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,1 molekvivalenter, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som diklormetan, kloroform og lignende, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XX-S).
Fortrinnsvis isoleres ikke forbindelsen med formel (XX-S).

[0158] Forbindelsen med formel (XX-S) omsettes med et hensiktsmessig valgt reduksjonsmiddel så som Et_3SiH , tetrametyldisiloksan, NaBH_4 og lignende, i nærvær av en Lewis-syre så som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 og lignende, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som diklormetan, kloroform, acetonitril og lignende eller blanding derav, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (X-S).

[0159] Foreliggende beskrivelse tilveiebringer fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsen med formel (X-K) som beskrevet mer detaljert i Skjema 5 nedenfor.



Skjema 5

- 5 **[0160]** Følgelig omsettes en forbindelse med formel (XV-S) også kjent som 2-bromtiofen, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med en forbindelse med formel (XVII-K), hvor Q^3 er $-B(OH)_2$, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, under Suzuki koblingsbetingelser, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-K) også kjent som 2-(4-fluorfenyl)tiofen. Mer spesielt, omsettes forbindelsen med formel (XV-S) med
- 10 forbindelsen med formel (XVII-K), hvor Q^3 er $-B(OH)_2$, hvor forbindelsen med formel (XVII-K) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,1 molekvivalenter,

i nærvær av en hensiktsmessig valgt palladiumkatalysator som $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ og lignende, i nærvær av en hensiktsmessig valgt base så som Na_2CO_3 , K_3PO_4 og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk løsningsmiddel så som DME og lignende, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 60°C til omtrent 85°C ,
 5 hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-K).

[0161] Alternativt omsettes en forbindelse med formel (XVI-K), hvor Q^2 er brom, klor, jod og lignende, fortrinnsvis brom, med et hensiktsmessig valgt magnesium-reagens så som Mg, isopropyl MgCl, isopropyl $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$, sec-butyl $\text{MgCl}\cdot\text{Li}$, di-(sec-butyl)Mg, tri-(n-butyl)MgLi og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk
 10 løsningsmiddel så som THF, 2-metyl-THF, dibutyleter, dietyleter og lignende, hvilket gir det tilsvarende Grignard derivat, en forbindelse med formel (XVII-K), hvor Q^3 er de tilsvarende Grignard arter, mer spesielt, det tilsvarende MgBr, MgCl, MgI eller tilsvarende LiCl addukt ($\text{MgBr}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgI}\cdot\text{LiCl}$).

[0162] Forbindelsen med formel (XVII-K) omsettes deretter med forbindelsen med formel (XV-S) også kjent som 2-bromtiofen, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XVII-K) fortrinnsvis er til
 20 stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,2 molekvivalenter, i nærvær av en hensiktsmessig valgt Ni eller Pd katalysator så som $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ og lignende, i et hensiktsmessig valgt organisk løsningsmiddel så som 2-metyl-THF, THF, dibutyleter, dietyleter og lignende, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent 0°C til
 25 omtrent 60°C , hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-K) også kjent som 2-fluor-5-(tiofen-2-yl)pyridin. Fortrinnsvis isoleres ikke forbindelsen med formel (XVIII-K).

[0163] I en utførelsesform omsettes forbindelsen med formel (XVII-K) hvor Q^3 er MgBr, MgCl, MgI eller det tilsvarende LiCl addukt (mer spesielt $\text{MgBr}\cdot\text{LiCl}$, $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ eller $\text{MgI}\cdot\text{LiCl}$), med forbindelsen med formel (XV-K) også kjent som 2-bromtiofen, hvor forbindelsen med formel (XVII-K) er til stede i en mengde i området fra omtrent
 30 0,8 til omtrent 3,0 molekvivalenter, fortrinnsvis i en mengde i området fra omtrent 1,0 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,05 til omtrent 1,2 molekvivalenter,
 35 i nærvær av en hensiktsmessig valgt Pd eller Ni katalysator, for eksempel $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, palladium(II) pivalat, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), bis(acetonitril)-

diklorpalladium(II), diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II), [1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen]diklorpalladium(II) kompleks med diklormetan, tris(dibenzylideneaceton)-dipalladium(0) - kloroform addukt, palladium(II) klorid, $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Ni}(1,10\text{-fenantrolin})_2$, $\text{NiCl}_2(1,10\text{-fenantrolin})$ og $\text{Ni}(\text{COD})_2$, hvor the $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,0001 mol% til omtrent 10 mol% (basert på mengden av forbindelsen med formel (XV-K)), mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,001 mol% til omtrent 1 mol%, mer foretrukket, i en mengde i området fra omtrent 0,01 mol% til omtrent 0,1 mol%,

eventuelt i nærvær av en hensiktsmessig valgt ligand så som trimetylfosfin, trifenylfosfin, tricykloheksylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, 2-(dicykloheksylfosfino)-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-bifenyl (XPhos), 2-(dicykloheksylfosfino)-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-di-i-propoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl, butyl-di-1-adamantylfosfin, 2-(di-t-butylfosfino)bifenyl, 2-(dicykloheksylfosfino)bifenyl, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenylfosfino)ferrocenyl]-etyldicykloheksylfosfin, 1,2-bis(difenylfosfino)benzen (dppbenzen), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), bis(2-difenylfosfinofenyl)ether (DPEphos), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos), dppb, dppe, dppf, dppp eller t-Bu₃P•HBF₄, fortrinnsvis dppf, dppp, t-Bu₃P•HBF₄, Xantphos, tricykloheksylfosfin eller XPhos, mer foretrukket dppp eller Xphos, hvor liganden fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,0001 mol% til omtrent 10 mol% (basert på mengden av forbindelsen med formel (XV-S)), mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,001 mol% til omtrent 1 mol%, mer foretrukket, i en mengde i området fra omtrent 0,01 mol% til omtrent 0,1 mol%,

i en hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som THF, dimetoksyetan, dietyleter, diisopropyleter, cyklopentyl metyleter, tert-butyl-metyleter, dioksan, xylene og toluen, ved lavere temperatur, omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra omtrent -20°C til omtrent 150°C, mer foretrukket ved en temperatur i området fra omtrent 30°C til omtrent 80°C, mer foretrukket ved en temperatur i området fra omtrent 40°C til omtrent 60°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-K).

[0164] Fortrinnsvis tilsettes forbindelsen med formel (XVII-K) langsomt, for eksempel ved en hastighet hvor TOF er under 12000, preferebly under 2000, til en blanding av forbindelsen med formel (XV-K), katalysator og ligand i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel.

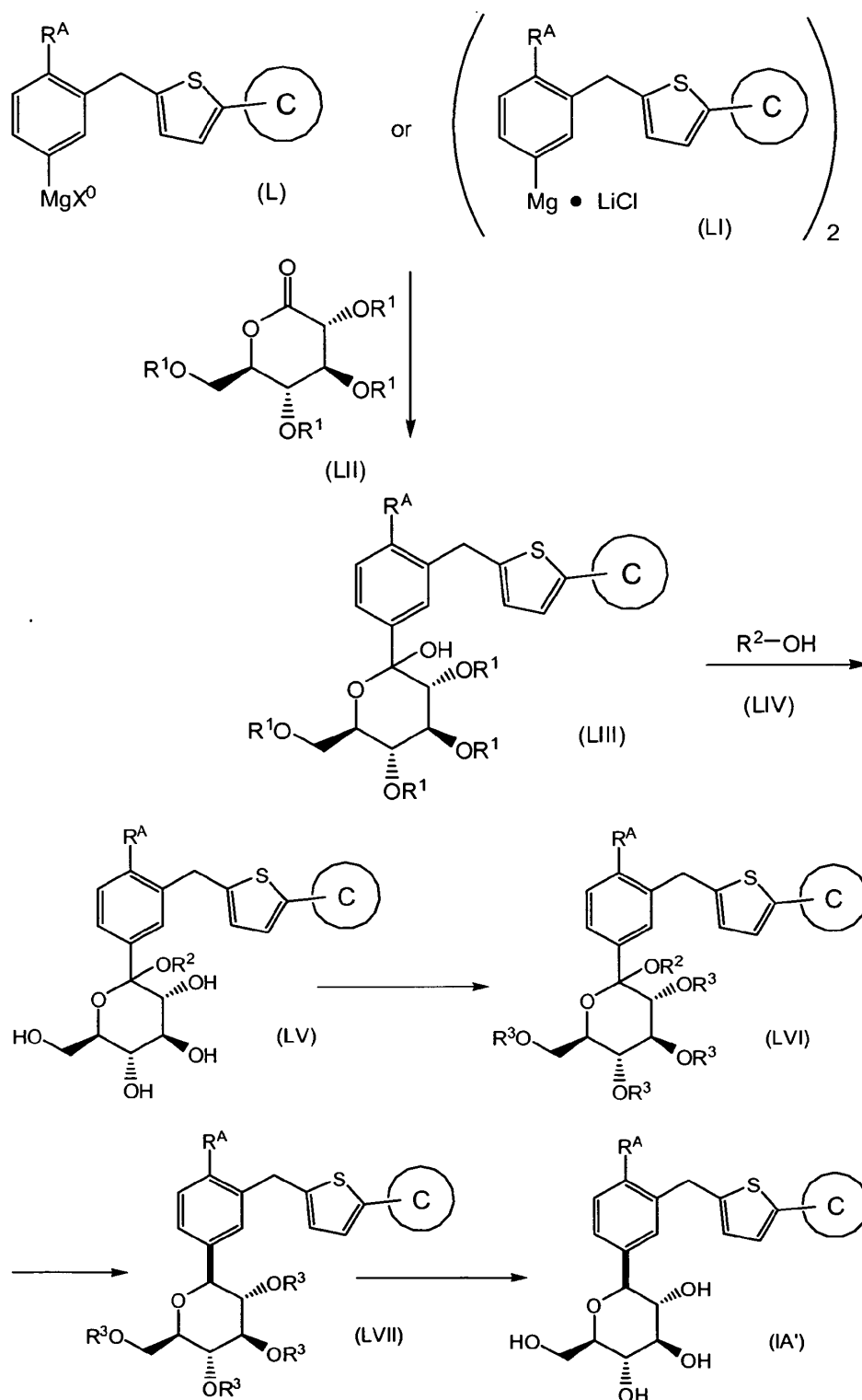
[0165] Forbindelsen med formel (XVIII-K) omsettes med en forbindelse med formel (XIX-K), hvor Q^0 er brom eller jod, fortrinnsvis brom, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, hvor forbindelsen med formel (XVIII-K) 5 fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,5 til omtrent 2,0 molekvivalenter, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 0,9 til omtrent 1,1 molekvivalenter, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som diklormetan, kloroform og lignende, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XX-K). Fortrinnsvis isoleres ikke forbindelsen med formel (XX-K).

10

[0166] Forbindelsen med formel (XX-K) omsettes med et hensiktsmessig valgt reduksjonsmiddel så som Et_3SiH , tetrametyldisiloksan, $NaBH_4$ og lignende, i nærvær av en Lewis-syre så som $BF_3 \cdot Et_2O$, $BF_3 \cdot THF$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$ og lignende, i et 15 hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som diklormetan, kloroform, acetonitril og lignende eller blanding derav, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (X-K).

[0167] Foreliggende beskrivelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (IA'), som beskrevet i Skjema 6 nedenfor.

73



Skjema 6

- 5 **[0168]** Følgelig omsettes en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (L), hvor X^0 er valgt fra gruppen bestående av Cl, Br, I og $\text{Cl} \bullet \text{LiCl}$, fortrinnsvis $\text{Cl} \bullet \text{LiCl}$, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder eller en hensiktsmessig

substituert forbindelse med formel (LI), en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LII), hvor hver R^1 er tri-lavere alkylsilyl, så som trimetylsilyl, trietylsilyl og lignende, hvor fortrinnsvis hver R^1 er like og er trimetylsilyl, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (som ikke påvirker reaksjonen) så som en eter (så som dietyleter, tetrahydrofuran, dimetoksyetan og lignende), et hydrokarbon (så som n-pentan, n-heksan, c-heksan, n-heptan, n-oktan og lignende), et aromatisk hydrokarbon (så som benzen, toluen og lignende) eller en blanding av disse løsningsmidler, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LIII). Fagfolk på området vil videre erkjenne at reaksjonen kan utføres ved omgivelsestemperatur eller en temperatur lavere enn omgivelsestemperatur, selv om reaksjonen ikke behøver å utføres ved ekstremt lav temperatur. Reaksjonen kan for eksempel utføres ved en temperatur i området fra omtrent -40°C til omtrent 20°C , fortrinnsvis i området fra omtrent -20°C til omtrent 10°C .

[0169] Forbindelsen med formel (LIII) omsettes med en hensiktsmessig substituert alkohol med formel (LIV), så som en lavere-alkylalkohol som ikke forstyrrer reaksjonen, så som metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol og lignende, hvor R^2 er det tilsvarende lavere alkyl, fortrinnsvis er R^2 metyl, etyl eller isopropyl, i nærvær av en hensiktsmessig valgt syre så som en uorganisk syre så som, saltsyre, salpetersyre, svovelsyre og lignende eller en organisk syre så som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre og trifluoreddiksyre og lignende, ublandet eller i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (som ikke påvirker reaksjonen) så som et hydrokarbon (så som n-pentan, n-heksan, c-heksan, n-heptan og lignende), et aromatisk hydrokarbon (så som benzen, toluen og lignende), en eter (så som dietyleter, tetrahydrofuran og lignende), et halogenert hydrokarbon (så som diklormetan, karbontetraklorid og lignende), en ester (så som etylacetat, metylacetat og lignende), et keton (så som aceton, 2-butanon og lignende), acetonitril eller en blanding av disse løsningsmidler, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LV).

[0170] Fagfolk på området vil videre forstå at reaksjonen kan utføres ved lavere temperatur, omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur. Fortrinnsvis kan reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra omtrent -20°C til omtrent 40°C , mer foretrukket i området fra omtrent -20°C til omtrent 10°C .

[0171] I en utførelsesform av oppfinnelsen er alkoholen med formel (LIV) metanol eller etanol og syren er en organisk syre så som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre

eller trifluoreddiksyre. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen anvendes alkoholen med formel (LIV) som løsningsmidlet, hvor reaksjonen derved kjøres ublandet.

[0172] Forbindelsen med formel (LV) er beskyttet i henhold til kjente metoder, 5
hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LVI), hvor hver R^3 er en
hensiktsmessig valgt oksygenbeskyttelsesgruppe, fortrinnsvis er hver R^3 like og er
acetyl. Beskyttelsen kan utføres med konvensjonelle metoder velkjent for fagfolk på
området. For en generell beskrivelse av beskyttelsesgrupper og anvendelse av dem,
se T. W. Greene et al., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons,
10 New York, 1999. Beskyttelsesreaksjonen kan utføres ved lavere temperatur,
omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur. Fortrinnsvis utføres reaksjonen ved
en temperatur i området fra omtrent -10°C til omtrent 100°C , mer foretrukket i
området fra omtrent 5°C til omtrent 35°C .

[0173] Fortrinnsvis er oksygenbeskyttelsesgruppen valgt fra dem som konvensjonelt 15
anvendes som oksygenbeskyttelsesgrupper. Egnede eksempler på oksygen-
beskyttelsesgrupper omfatter alkanoyl (så som acetyl og lignende), arylalkyl (så som
benzyl, tolyl, anisyl og lignende), alkylsilyl (så som trimetylsilyl, t-butyldimetylsilyl,
trietylsilyl og lignende). Videre kan oksygenbeskyttelsesgruppen danne acetal eller
20 silylacetal sammen med en eller flere hydroksylgrupper i nabostilling. Eksempler på
slike beskyttelsesgrupper omfatter alkyliden så som isopropyliden, s-butyliden,
benzyliden, eller dialkylsilylen så som di-tert-butylsilylen.

[0174] Forbindelsen med formel (LVI) reduseres i henhold til kjente metoder, 25
ublandet eller i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel, hvilket gir den tilsvarende
forbindelse med formel (LVII). Fagfolk på området vil videre forstå at reaksjonen kan
utføres ved lavere temperatur, omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur.
Fortrinnsvis utføres reduksjonen ved en temperatur i området fra omtrent -40°C til
omtrent 40°C , mer foretrukket i området fra omtrent 0°C til omtrent 25°C , hvilket gir
30 den tilsvarende forbindelse med formel (LVII).

[0175] For eksempel kan forbindelsen med formel (LVI) reduseres ved omsetning
med et hensiktsmessig valgt silanreagens så som tri-lavere alkyl silaner (så som
trietylsilan, triisopropylsilan og lignende) eller polyalkyl-silaner (så som
35 poly(metylhydrosiloksan) og lignende), i nærvær av en hensiktsmessig valgt syre, så
som en hensiktsmessig valgt Lewis-syre (så som bortrifluorid-dietyleterkompleks,
aluminiumklorid, titantetraklorid og lignende) eller hensiktsmessig valgte organiske

syre (så som trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre og lignende), i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som acetonitril, diklormetan, en blanding av acetonitril og diklormetan og lignende.

5 **[0176]** Alternativt kan forbindelsen med formel (LVI) reduseres ved omsetning med et hensiktsmessig valgt boranreagens så som et hensiktsmessig valgt borankompleks (så som boran-tetrahydrofuran, pyridin-boran, boran-dimetylsulfid, t-butylamin-boran, boran-morfolin og lignende) eller en hensiktsmessig valgt borhydrid (så som natrium-borhydrid, natrium-triacetoksyborhydrid og lignende), i nærvær av en hensiktsmessig
10 valgt syre, så som en hensiktsmessig valgt Lewis-syre (så som bortrifluorid-dietyleter-kompleks, aluminiumklorid, titantetraklorid og lignende) eller hensiktsmessig valgte organiske syrer (så som trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre og lignende), ublandet eller i et egnet løsningsmiddel så som en eter, så som dietyleter, tetrahydrofuran og lignende.

15

[0177] Alternativt kan forbindelsen med formel (LVI) reduseres under katalytisk reduksjonsbetingelser ved anvendelse av en hensiktsmessig valgt palladium-katalysator så som palladium-karbon, palladiumhydroksid og lignende, under en hydrogenatmosfære eller i nærvær av et hensiktsmessig valgt reduksjonsmiddel (så
20 som ammoniumformiat, maursyre og lignende), i et egnet valgt løsningsmiddel så som en karboksylsyre (så som eddiksyre og lignende), en alkohol (så som metanol og etanol og lignende) eller en ester (så som etylacetat og lignende).

[0178] Fortrinnsvis reduseres forbindelsen med formel (LVI) ved omsetning med et
25 hensiktsmessig valgt silanreagens, mer foretrukket trietylsilan, i nærvær av en hensiktsmessig valgt syre, mer foretrukket en Lewis-syre, mer foretrukket, bortrifluorid-eterat, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel, mer foretrukket i acetonitril.

30 **[0179]** Forbindelsen med formel (LVI) avbeskyttes i henhold til kjente metoder, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (IA'). Mer spesielt omsettes forbindelsen med formel (LVI) for å fjerne oksygenbeskyttelsesgruppene, ved reduksjon, hydrolyse, syrebehandling eller fluoridbehandling. Fagfolk på området vil forstå at avbeskyttelsesreaksjonen kan utføres ved lavere temperatur, omgivelses-
35 temperatur eller forhøyet temperatur. Fortrinnsvis utføres avbeskyttelsesreaksjonen ved en temperatur i området fra omtrent -20°C til omtrent 150°C, mer foretrukket i området fra omtrent 20°C til omtrent 50°C.

[0180] I et eksempel, avbeskyttes forbindelsen med formel (LVI) ved omsetning med en hensiktsmessig valgt base, så som et alkalimetallhydroksid (så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid og lignende) eller et alkalimetallalkoksid (så som natriummetoksid, natriumetoksid og lignende), i et
 5 hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som en eter (så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende), alkohol (så som metanol, etanol og lignende), vann eller en blanding av disse løsningsmidler.

[0181] I et annet eksempel, avbeskyttes forbindelsen med formel (LVI) ved
 10 omsetning med en hensiktsmessig valgt syre så som saltsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre og lignende, i en hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som en alkohol, så som metanol, etanol og lignende.

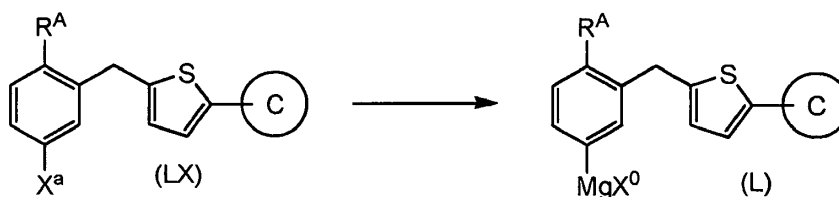
[0182] I et annet eksempel, avbeskyttes forbindelsen med formel (LVI) ved
 15 omsetning med et hensiktsmessig valgt fluoridreagens så som hydrogenfluorid, hydrogenfluorid-pyridin, tetrabutylammoniumfluorid og lignende, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som eddiksyre, en alkohol så som metanol eller etanol, acetonitril eller en eter så som tetrahydrofuran.

[0183] I en utførelsesform av oppfinnelsen, er hver R^3 beskyttelsesgruppe på
 20 forbindelsen med formel (LVI) benzyl. Hvor, i forbindelsen med formel (LVI), hver av beskyttelsesgruppene er benzyl, avbeskyttes forbindelsen med formel (LVI) ved (a) katalytisk reduksjon ved anvendelse av en hensiktsmessig valgt metallkatalysator (så som palladium-karbon, palladiumhydroksid, platinaoksid, rhodium-karbon og
 25 lignende) under en hydrogenatmosfære i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (så som eddiksyre, metanol, etanol, etylacetat og lignende), (b) omsetning med et hensiktsmessig valgt dealkyleringsmiddel så som borttribromid, bortriklorid, bortriklorid • dimetylsulfid kompleks eller jodtrimetylsilan i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (så som acetonitril, diklormetan og lignende), eller ved (3) omsetning med en
 30 hensiktsmessig valgt lavere alkyltiol så som etantiole i nærvær av en hensiktsmessig valgt Lewis-syre (så som borttrifluorid-dietyleter kompleks og lignende) i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (så som diklormetan og lignende).

[0184] I en utførelsesform er R^1 lik trimetylsilyl, R^2 er metyl, etyl eller isopropyl og R^3
 35 er acetyl.

[0185] Forbindelser med formel (L) er kjente forbindelser eller forbindelser fremstilt i

henhold til kjente metoder. I et eksempel, kan forbindelsene med formel (L) fremstilles som beskrevet i Skjema 7 nedenfor.



Skjema 7

5

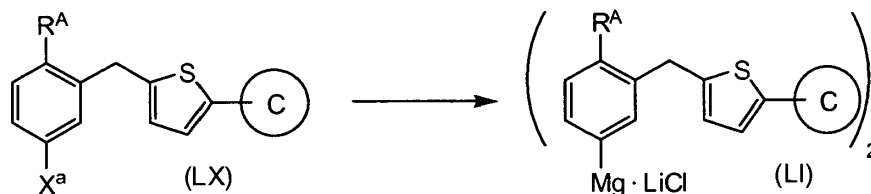
[0186] Følgelig omsettes en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LX), hvor X^a er brom eller jod, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med et hensiktsmessig valgt alkylmagnesiumhalogenid, så som et alkylmagnesiumklorid så som metylmagnesiumklorid, i-propylmagnesiumklorid, s-butylmagnesiumklorid og lignende, et alkylmagnesiumbromid så som metylmagnesiumbromid, i-propylmagnesiumbromid, s-butylmagnesiumbromid og lignende, eller et alkylmagnesiumjodid så som metylmagnesiumklorid, i-propylmagnesiumklorid, s-butylmagnesiumklorid og lignende, eller med et hensiktsmessig valgt alkylmagnesiumklorid/litiumklorid reagens så som i-propylmagnesiumklorid/litiumklorid, s-butylmagnesiumklorid/litiumklorid og lignende, hvor i-propyl-magnesiumklorid/litiumklorid anvendes for fremstilling av forbindelsene med formel (L) hvor X^0 er $\text{Cl} \cdot \text{LiCl}$, hvor i-propylmagnesiumkloridet/litiumkloridet fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,95 til omtrent 1,6 molekvivalent, mer foretrukket i en mengde i området fra omtrent 1,05 til omtrent 1,10 molekvivalent, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel (som ikke forstyrrer reaksjonen) så som en hensiktsmessig valgt eter, så som tetrahydrofuran, dietyler og lignende, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (L).

[0187] Fagfolk på området vil forstå at forbindelsen med formel (LX) kan omsettes, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (L) ved lavere temperatur, omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur. Fortrinnsvis utføres reaksjonen ved en temperatur i området fra omtrent -20°C til omtrent 40°C , fortrinnsvis i området fra omtrent -10°C til omtrent 10°C .

30

[0188] Forbindelser med formel (LI) er kjente forbindelser eller forbindelser fremstilt

i henhold til kjente metoder. I et eksempel, kan forbindelsene med formel (LI) fremstilles som beskrevet i Skjema 8 nedenfor.



Skjema 8

5

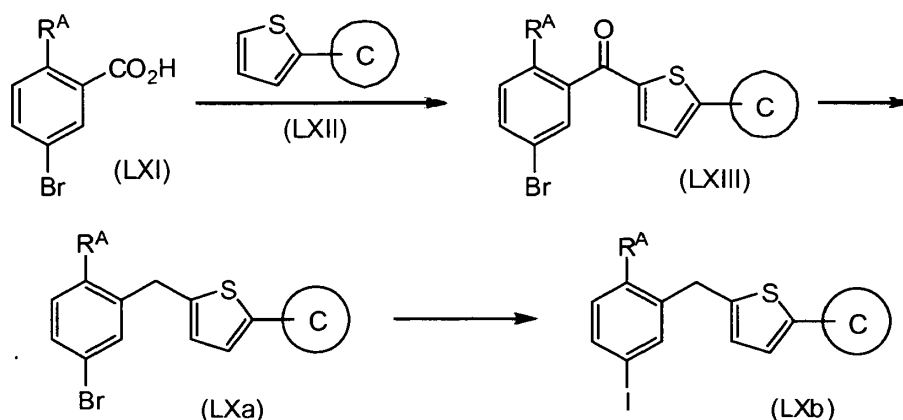
[0189] Følgelig, omsettes en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LX), hvor X^a er brom eller jod, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med et hensiktsmessig valgt dialkylmagnesium/litiumklorid så som di(i-propyl)magnesiumklorid/litiumklorid, di(s-butyl)magnesiumklorid/litiumklorid og lignende, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel.

10

[0190] Fagfolk på området vil forstå at forbindelser med formel (L) og forbindelser med formel (LI), fremstilt som beskrevet ovenfor, kan anvendes uten ytterligere rensning.

15

[0191] Forbindelser med formel (LX) er kjente forbindelser eller forbindelser fremstilt i henhold til kjente metoder. I et eksempel, kan forbindelsene med formel (LX) fremstilles som beskrevet i Skjema 9 nedenfor.



20

Skjema 9

[0192] Følgelig, omsettes en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LXI), en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, med en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LXII), en kjent forbindelse eller

forbindelse fremstilt ved kjente metoder, under acyleringsbetingelser, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LXIII).

[0193] I en utførelsesform, omsettes forbindelsen med formel (LXI) med et
5 hensiktsmessig valgt halogeneringsreagens så som tionylklorid, oksalyklorid og
lignende, eventuelt i nærvær av en katalytisk mengde av en hensiktsmessig valgt
aktivator (så som dimetylformamid og lignende), ublandet eller i et hensiktsmessig
valgt løsningsmiddel så som en hensiktsmessig valgt halogenert hydrokarbon så som
diklormetan, klorbenzen, karbontetraklorid og lignende, ved lavere temperatur,
10 omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur, for eksempel ved en temperatur i
området fra omtrent 0°C til omtrent 50°C, etterfulgt av omsetning med forbindelsen
med formel (LXIII).

[0194] I en annen utførelsesform, omsettes forbindelsen med formel (LXI) med en
15 hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LXII), i nærvær av en
hensiktsmessig valgt Lewis-syre så som AlCl_3 , TiCl_4 , FeCl_3 og lignende, i henhold til
kjente Friedel-Crafts acyleringsmetoder, i en hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så
som en hydrokarbon (så som n-pentan, n-heksan, c-heksan, n-heptan og lignende),
en etere (så som dietyleter, tetrahydrofuran og lignende), et halogenert hydrokarbon
20 (så som diklormetan, karbontetraklorid og lignende), en ester (så som etylacetat,
metylacetat og lignende) eller en blanding av disse løsningsmidler, ved lavere
temperatur, omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved en
temperatur på fra omtrent 0°C til omtrent 50°C.

25 **[0195]** Forbindelsen med formel (LXIII) reduseres ved omsetning med et
hensiktsmessig valgt reduksjonsmiddel i henhold til kjente metoder, hvilket gir den
tilsvarende forbindelse med formel (LXa).

[0196] Forbindelsen med formel (LXIII) kan reduseres ved omsetning med et
30 hensiktsmessig valgt silanreagens så som et tri-lavere alkylsilan (så som trietylsilan,
triisopropylsilan og lignende) eller et polyalkylsilan (så som poly(metylhydrosiloksan)
og lignende), i nærvær av en hensiktsmessig valgt syre, så som en hensiktsmessig
valgt Lewis-syre (så som bortrifluorid-dietyleter-kompleks, aluminiumklorid,
titanetetraklorid og lignende) eller hensiktsmessig valgte organiske syrer (så som
35 trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre og lignende), i et
hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som acetonitril, diklormetan, en blanding av
acetonitril og diklormetan og lignende.

[0197] Alternativt, kan forbindelsen med formel (LXIII) reduseres ved omsetning med et hensiktsmessig valgt boranreagens så som et hensiktsmessig valgt boran-kompleks (så som boran-tetrahydrofuran, pyridin-boran, boran-dimetylsulfid og t-butylamin-boran, boran-morfolin og lignende) eller et hensiktsmessig valgt borhydrid (så som natrium-borhydrid, natrium-triacetoksyborhydrid og lignende), i nærvær av en hensiktsmessig valgt syre, så som en hensiktsmessig valgt Lewis-syre (så som bortrifluorid-dietyleter-kompleks, aluminiumklorid, titantetraklorid og lignende) eller hensiktsmessig valgte organiske syrer (så som trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre og lignende), ublandet eller i et egnet løsningsmiddel så som en eter, så som dietyleter, tetrahydrofuran og lignende.

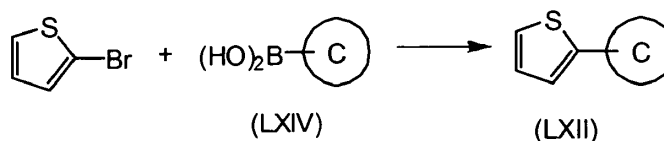
[0198] Alternativt, kan forbindelsen med formel (LXIII) reduseres under katalytiske reduksjonsbetingelser, ved anvendelse av en hensiktsmessig valgt palladium-katalysator så som palladium-karbon, palladiumhydroksid og lignende, under en hydrogenatmosfære eller i nærvær av et hensiktsmessig valgt reduksjonsmiddel (så som ammoniumformiat, maursyre og lignende), i et egnet valgt løsningsmiddel så som en karboksylsyre (så som eddiksyre) og lignende, en alkohol (så som metanol, etanol og lignende) eller en ester (så som etylacetat og lignende).

20

[0199] Forbindelsen med formel (LXa) kan videre eventuelt omsettes med et hensiktsmessig valgt joderingsreagens så som et alkalimetalljodid, så som natriumjodid, kaliumjodid og lignende, i nærvær av en katalytisk mengde av kopper (I) jodid, i et hensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som et halogenert hydrokarbon så som diklormetan, klorbenzen, karbontetraklorid og lignende, ved omgivelsestemperatur eller ved en forhøyet temperatur, for eksempel ved en temperatur i området fra omtrent 50°C til omtrent 150°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LXb). (Se for eksempel Klapars, EN., et al., "Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction", J. Am. Chem. Soc., (2002), 124(50), pp14844-14845).

30

[0200] Forbindelser med formel (LXII) er kjente forbindelser eller forbindelser fremstilt i henhold til kjente metoder. I et eksempel, kan forbindelsene med formel (LXII) fremstilles som beskrevet i Skjema 10 nedenfor.



Skjema 10

- [0201]** Følgelig omsettes 2-bromtiofen, en kjent forbindelse, med en hensiktsmessig substituert forbindelse med formel (LXIV), en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder,
- i nærvær av en hensiktsmessig valgt palladiumkatalysator så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), palladium(II) acetat, bis(acetonitril)diklorpalladium(II), diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]-diklorpalladium(II) kompleks med diklormetan, tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) - kloroform addukt, palladium(II) klorid og lignende, i nærvær av en hensiktsmessig valgt base så som et alkalimetallkarbonat (så som kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumbikarbonat og lignende), et alkalimetall fosfat (så som kaliumfosfat tribasisk, natriumfosfat, natriumhydrogenfosfat og lignende), en organisk base (så som *N,N*-diisopropyletylamin og lignende) eller et alkalimetallfluorid (så som cesiumfluorid, kaliumfluorid og lignende), eventuelt i nærvær av en hensiktsmessig valgt ligand så som tricykloheksylfosfin, tri(*o*-tolyl)fosfin og lignende, eventuelt i nærvær av et hensiktsmessig valgt additiv så som kobber(I) jodid og lignende,
- i entensiktsmessig valgt løsningsmiddel så som et aromatiskhydrokarbon (så som benzen, toluen og lignende), en eter (så som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan og lignende), et amid (så som dimetylformamid, dimetylacetamid, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, *N*-metylpyrrolidon og lignende), en alkohol (så som metanol, etylalkohol, 2-propanol og lignende), vann eller en blanding av disse løsningsmidler, ved omgivelsestemperatur eller ved en forhøyet temperatur, for eksempel ved en temperatur i området fra omtrent 25°C til omtrent 150°C, fortrinnsvis i området fra omtrent 80°C til omtrent 150°C, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (LXII).
- [0202]** Fagfolk på området vil forstå at ytterligere utgangsforbindelser og/eller reagenser er kommersielt tilgjengelige eller kan lett fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder velkjent for fagfolk på området.

[0203] Foreliggende beskrivelse omfatter videre farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse fremstilt i henhold til hvilken som helst av prosessene beskrevet her med en farmasøytisk akseptabel bærer. Farmasøytiske preparater inneholdende én eller flere av forbindelsene i beskrivelsen som beskrevet her som den aktive bestanddel, kan fremstilles ved inngående blanding av forbindelsen eller forbindelser med en farmasøytiske bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske formuleringsteknikker. Bæreren kan ha en rekke former avhengig av den ønskede administreringsrute (f.eks. oral, parenteral). Således, for flytende orale preparater så som suspensjoner, eliksirer og løsninger, vil egnede bærere og additiver omfatte vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksgivende midler, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fargemidler og lignende; for faste orale preparater, så som pulvere, kapsler og tabletter, omfatter egnede bærere og additiver stivelser, sukkere, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende. Faste orale preparater kan også belegges med substanser så som sukkere eller være enterisk-belagt for å modulere det viktigste stedet for absorpsjon. For parenteral administrering, vil bæreren vanligvis bestå av sterilt vann og andre bestanddeler kan tilsettes for å øke oppløselighet eller preserving. Injiserbar suspensjoner eller løsninger kan også fremstilles ved anvendelse av vandig bærere sammen med passende additiver.

[0204] For å fremstille de farmasøytiske preparater ifølge denne beskrivelsen, blir én eller flere forbindelser i den foreliggende beskrivelse som den aktive bestanddel blandet inngående med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske formuleringsteknikker, hvis bærer kan ha en rekke former avhengig av formen av preparatet ønsket for administrering, f.eks. oralt eller parenteralt, så som intramuskulært. For fremstilling av preparatene i oral doseform, kan hvilken som helst av de vanlige farmasøytiske medier anvendes. Således, for flytende orale preparater, så som for eksempel suspensjoner, eliksirer og løsninger, omfatter egnede bærere og additiver vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksgivende midler, konserveringsmidler, fargemidler og lignende, for faste orale preparater så som for eksempel pulvere, kapsler, caplets, gelcaps og tabletter, omfatter egnede bærere og additiver stivelser, sukkere, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende. På grunn av deres letthet med hensyn til administrering, representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseenhetsform, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. Om ønsket, kan tabletter være sukkerbelagt eller enterisk belagt ved standard teknikker.

For parenterale preparater, kan bæreren som vanligvis omfatter sterilt vann, gjennom andre bestanddeler, for eksempel for formålet å understøtte oppløselighet eller for preserving, være inkludert. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspenderingsmidler og lignende kan anvendes. De

5 farmasøytiske preparater her vil inneholde, pr. doseenhhet, f.eks. tablett, kapsel, pulver, injeksjon, teaspoonful og lignende, en mengde av den aktive bestanddel som er nødvendig for å levere en effektiv dose som beskrevet ovenfor. De farmasøytiske preparater her kan inneholde, pr. enhetsdoseenhhet, f.eks. tablett, kapsel, pulver, injeksjon, suppositorium, teskje full og lignende, fra omtrent 0,01 til omtrent 1000 mg

10 eller hvilken som helst mengde eller område deri og kan være gitt i en dose på fra omtrent 0,01 til omtrent 300 mg/kg/dag eller hvilken som helst mengde eller område deri, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 50 mg/kg/dag eller hvilken som helst mengde eller område deri. Dosene kan imidlertid varieres avhengig av kravet til pasientene, alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles og forbindelsen som

15 anvendes. Anvendelse av enten daglig administrering eller post-periodisk dosering kan anvendes.

[0205] Fortrinnsvis er disse preparater i enhetsdoseformer fra så som tabletter, piller, kapsler, pulvere, granuler, sterile parenterale løsninger eller suspensjoner,

20 oppmålt aerosol eller væske spray-preparater, dryppepreparater, ampuller, autoinjektor-anordninger eller stikkpiller, for oral, parenteral, intranasal, sublingval eller rektal administrering eller for administrering ved inhalering eller insufflasjon. Alternativt kan preparatet presenteres i en form egnet for én gang-ukentlig eller én gang-månedlig administrering, og et uoppløselig salt av den aktive forbindelse, så som

25 dekanotsaltet, kan for eksempel tilpasses for å tilveiebringe et depotpreparat for intramuskulær injeksjon. For fremstilling av faste preparater så som tabletter, blir den viktigste aktive bestanddel blandet med en farmasøytiske bærer, f.eks. konvensjonelle tabletteringsbestanddeler så som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller gummier og andre farmasøytiske

30 fortynningsmidler, f.eks. vann, for å danne et fast preformuleringspreparat inneholdende en homogen blanding av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Når det henvises til disse preformuleringspreparater som homogene, menes det at den aktive bestanddel er dispergert jevnt gjennom hele preparatet slik at preparatet lett kan deles opp i like

35 effektive doseformer så som tabletter, piller og kapsler. Dette faste preformuleringspreparatet blir deretter delt opp i enhetsdoseformer av typen beskrevet ovenfor inneholdende fra 0,1 til omtrent 500 mg den aktive bestanddel ifølge foreliggende

oppfinnelse. Tablettene eller pillene av det nye preparatet kan belegges eller på annen måte formuleres for å gi en doseform for å gi fordelene med forlenget virkning. For eksempel kan tablettene eller pillene omfatte en indre-dose og en ytre-dose komponent, idet den sistnevnte er i form av et hylster over førstnevnte. De to komponenter kan separeres ved et enterisk belegg som tjener til å motstå desintegrering i magen og tillater den indre komponent å passere intakt inn i duodenum eller ha forsinket frigjøring. En rekke materialer kan anvendes for slike enteriske lag eller belegg, og slike materialer omfatter flere polymere syrer med slike materialer som skjellakk, cetylalkohol og celluloseacetat.

[0206] Flytende former hvor de nye preparater beskrevet her kan innføres for administrering oralt eller ved injeksjon omfatter vandige løsninger, hensiktsmessig smakstilsatt siruper, vandige eller olje suspensjoner og emulsjoner smakstilsatt med spiselige oljer så som bomullsfrøolje, sesamolje, kokosnøttolje eller jordnøttolje, så vel som eliksirer og lignende farmasøytiske bestanddeler. Egnede dispergerings- eller suspenderingsmidler for vandige suspensjoner omfatter syntetisk og naturlige gummier så som tragant, akasie, alginat, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinyl-pyrrolidon eller gelatin.

[0207] Metodene of behandling beskrevet her kan også utføres ved anvendelse av et farmasøytisk preparat omfattende hvilken som helst av forbindelsene som definert her og en farmasøytisk akseptabel bærer. Det farmasøytiske preparatet kan inneholde mellom omtrent 0,01 mg og omtrent 1000 mg eller hvilken som helst mengde eller område deri, fortrinnsvis omtrent 10 til omtrent 500 mg eller hvilken som helst mengde eller område deri, av forbindelsen og kan være i en hvilken som helst form egnet for den valgte administreringsmetoden. Bærere omfatter nødvendige og inerte farmasøytiske tilsetningsmidler omfattende, men ikke begrenset til, bindemidler, suspenderingsmidler, smøremidler, smaksmidler, søtningsmidler, konserveringsmidler, fargemidler og belegg. Preparater egnet for oral administrering omfatter faste former så som piller, tabletter, caplets, kapsler (hver omfattende formulering med umiddelbar frigjøring, tidsregulert frigjøring og forlenget frigjøring), granuler og pulvere og flytende former så som løsninger, siruper, eliksirer, emulsjoner og suspensjoner. Former anvendelige for parenteral administrering omfatter sterile løsninger, emulsjoner og suspensjoner.

[0208] Fordelaktig kan forbindelser beskrevet her administreres i en enkel daglig dose eller den totale daglige dose kan administreres i oppdelte doser av to, tre eller

fire ganger daglig. Videre kan forbindelser for foreliggende oppfinnelse kan administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale bestanddeler eller via transdermale hudplastre velkjent for fagfolk på området. For administrering i form av et transdermalt avleveringssystem, vil doseadministreringen
5 selvfølgelig være kontinuerlig heller enn intermitterende gjennom hele doseregimet.

[0209] For eksempel for oral administrering i form av en tablett eller kapsel, kan den aktive komponenten i medikamentet kombineres med en oral, ikke-toksisk farmasøytisk akseptabel inert bærer så som etanol, glycerol, vann og lignende. Videre,
10 når ønsket eller nødvendig, kan egnede bindemidler, smøremidler, desintegreringsmidler og fargemidler også innføres i blandingen. Egnede bindemidler omfatter, uten begrensning, stivelse, gelatin, naturlig sukkere så som glukose eller beta-laktose, mais søtningsmidler, naturlig og syntetisk gummier så som akasie, tragant eller natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat,
15 natriumklorid og lignende. Desintegrerende midler omfatter, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende.

[0210] De flytende former kan hensiktsmessig være smakssatte suspensjons- eller dispergeringsmidler så som de syntetiske og naturlige gummier, for eksempel tragant,
20 akasie, metylcellulose og lignende. For parenteral administrering, er sterile suspensjoner og løsninger ønsket. Isotonisk preparater som generelt inneholder egnede konserveringsmidler blir anvendt når intravenøs administrering er ønskelig.

[0211] For å fremstille et farmasøytisk preparat ifølge foreliggende beskrivelse kan en forbindelse fremstilt i henhold til hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet
25 her som den aktive bestanddel blandes inngående med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske formuleringsteknikker, hvis bærer kan være i en rekke former avhengig av formen på preparatet ønsket for administrering (f.eks. oral eller parenteral). Egnede farmasøytisk akseptable bærere er velkjent på området.
30 Beskrivelser av noen av disse farmasøytisk akseptable bærere kan man finne i The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association og the Pharmaceutical Society of Great Britain.

[0212] Metoder for å formulere farmasøytiske preparater er beskrevet i en rekke publikasjoner så som Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised
35 and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; og Pharmaceutical

Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.

5 **[0213]** Forbindelser ifølge denne beskrivelsen kan administreres i hvilket som helst av de foregående preparater og i henhold til doseregimer etablert på området når behandling av lidelser som beskrevet her er nødvendig.

10 **[0214]** Optimale doser som skal administreres kan lett bestemmes av fagfolk på området og vil variere med den spesielle forbindelsen som anvendes, administreringsmetoden, styrken på preparatet, administreringsmetoden og utviklingen av sykdomstilstanden. I tillegg vil faktorer forbundet med den spesielle pasienten som behandles, omfattende pasientens alder, vekt, diett og tid for administrering, resultere i behovet for å regulere doser.

15 **[0215]** Fagfolk på området vil forstå at både *in vivo* og *in vitro* forsøk ved anvendelse av egnede, kjente og generelt akseptert celle- og/eller dyremodeller forutsier testforbindelsens evne til å behandle eller forhindre en gitt lidelse.

20 **[0216]** Fagfolk på området vil videre forutsette at humane kliniske forsøk omfattende "first-in-human", doseområde og effektivitetsforsøk i friske pasienter og/eller dem som lider av en gitt lidelse, kan fullføres i henhold til metoder som er velkjente innen det kliniske og medisinske fagområdet.

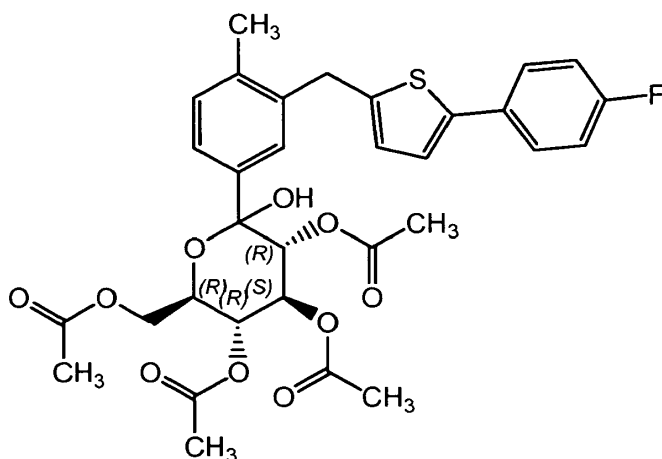
25 **[0217]** De etterfølgende eksempler er angitt for å understøtte forståelsen av oppfinnelsen og er ikke tilsiktet og skal ikke på noen måte anses som begrensende for oppfinnelsen angitt i kravene som følger.

30 **[0218]** I eksemplene som følger er noen synteseprodukter listet opp til å ha blitt isolert som en rest. Det vil forstås av en fagmann på området at betegnelsen "**rest**" ikke begrenses til den fysiske tilstand som produktet ble isolert i, og kan for eksempel omfatte et fast stoff, en olje, et skum, en gummi, en sirup og lignende. Hvis ikke på annen måte angitt, ble identiteten og/eller renheten av produktene fremstilt i Eksempler 1 til og med 6 bestemt ved HPLC.

35 **[0219]** Eksempler 1-7, 9, 11-14 og 17 er illustrative eksempler,

Eksempel 1: 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6-hydroksy-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre

5 **[0220]**



TRINN A: Fremstilling av Grignard Reagens

10 **[0221]** 2-(4-fluor-fenyl)-5-(5-jod-2-metyl-benzyl)-tiofen (122,48 g, 0,3 mol) ble omrørt i toluen (0,75 L/mol) ved omgivelsestemperatur, deretter avkjølt til -10°C. Til den resulterende blandingen ble deretter tilsatt, via tilsetningstrakt, under argon og over omtrent 45 minutter ved -5°C til -7°C, sec-butyl MgCl•LiCl (omtrent 15% i THF, 269,70 g, 0,36 mol) og den resulterende mørke grønne løsning ble omrørt i 1 time ved mellom -5°C og 0°C.

15

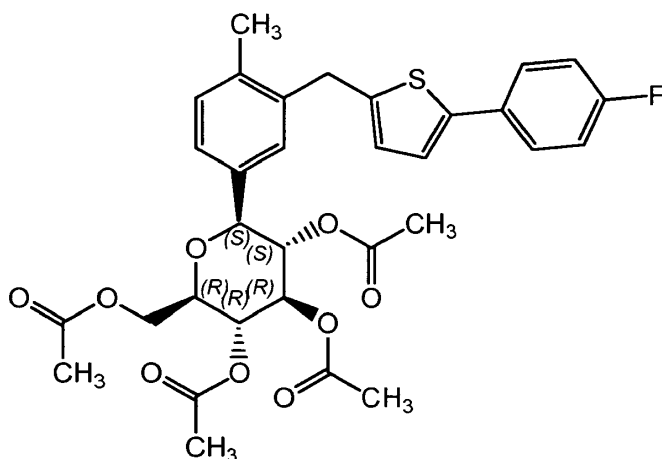
TRINN B:

20 **[0222]** 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-okso-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (ca 50% i toluen, 0,39 mol) ble fortynnet med THF (0,25 L/mol) og den resulterende blandingen ble avkjølt til -35°C. Til blandingen deretter tilsatt, via sprøyte/tilsetningstrakt, under argon og over omtrent 1 time ved mindre enn omtrent -35°C, løsningen fremstilt i TRINN A ovenfor. Etter 15 minutters omrøring ved -35°C, ble en blanding av eddiksyre (23 ml) og vann (225 ml) tilsatt over omtrent 5 minutter. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet til 25°C. Lagene av den resulterende bifasiske blanding ble separert og det øvre organiske laget ble vasket to
25 ganger med vann (100 ml). Det organiske laget ble deretter konsentrert ved avdestillering av løsningsmidlet, hvilket gir en rest. Til resten ble deretter tilsatt

acetonitril (420 ml) og den resulterende blandingen ble vasket med metylcykloheksan (300 ml). Den resulterende blandingen omfattet to organisk lag som separerte raskt. Acetonitrilløsningen inneholdende tittelforbindelsen ble deretter anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning eller isolering av tittelforbindelsen.

5 **Eksempel 2: 3(R),4(R),5(S)-triacetoksy-6(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre**

[0223]



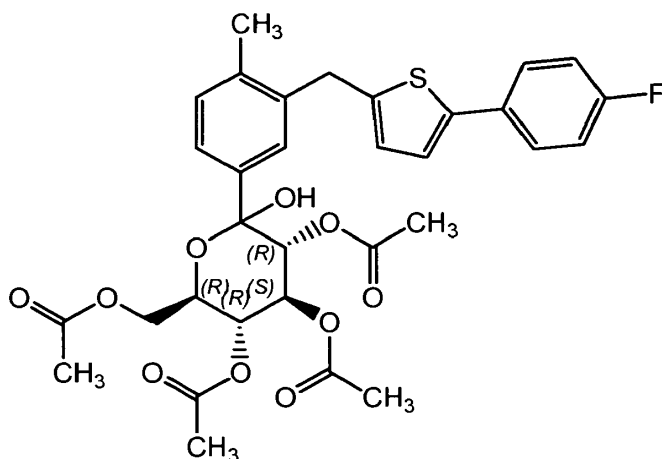
10

[0224] Trietylsilan (87,2 g, 0,75 mol) ble tilsatt til en acetonitrilløsning inneholdende 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6-hydroksy-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (fremstilt som i Eksempel 1 ovenfor, 0,30 mol) og den resulterende brunaktige løsning ble avkjølt til 2°C.

15 Bortrifluorideterat (46,84 g, 0,33 mol) ble deretter tilsatt i løpet av omtrent 30 minutter via en sprøyte og den resulterende blandingen ble omrørt i is-vannbadet i 1 time. Til den resulterende blandingen ble det deretter tilsatt 10% vekt/vekt vandig Na₂CO₃ (330 ml) via en tilsetningstrakt i løpet av omtrent 20 minutter. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet inntil fullstendig oppløsning ble observert ved omtrent 45°C. Lagene til den resulterende tre-lags blandingen ble separert, det midtre organiske lag fikk avkjøle seg til omgivelsestemperatur med omrøring i 16 timer, under hvilken tid krystallisering ble observert. Den resulterende blandingen ble deretter avkjølt i et isbad til 2°C og omrørt i ytterligere 4 timer. Presipitatet ble filtrert, vasket én gang med metanol (75 ml) og deretter en andre
25 gang med metanol (30 ml). Det resulterende gråhvite presipitatet ble tørket ved 50°C i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen.

Eksempel 3: 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6-hydroksy-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre

5 **[0225]**



TRINN A: Fremstilling av Grignard Reagens

10 **[0226]** 2-(4-fluor-fenyl)-5-(5-jod-2-metyl-benzyl)-tiofen (204,14 g, 0,5 mol) ble oppslemmet i toluen (0,3L/mol) ved omgivelsestemperatur og den resulterende blandingen ble avkjølt til 2°C. Sec-butyl MgCl•LiCl (ca 15% i THF, 1,2 mol/mol-ren LR) ble tilsatt via en tilsetningstrakt over 1 time ved 2-5°C. Den resulterende mørke brune løsning ble deretter omrørt ved 2°C i 2 timer.

TRINN B:

15

[0227] 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-okso-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (omtrent 50% i toluen, 0,65 mol) ble fortynnet med THF (0,2 l/mol) og den resulterende blandingen ble avkjølt til -40°C. Til blandingen ble deretter, via en sprøyte over 1/2 time ved -35° til -40°C, blandingen fremstilt i TRINN A ovenfor tilsatt. Den resulterende blandingen ble deretter avkjølt til -40°C og omrørt i 30 minutter. En blanding av HCl (59,8 ml) i vann (100 ml) ble deretter tilsatt ved -40°C over 10 minutter. Den resulterende blandingen ble oppvarmet over 15 minutter til 20°C og deretter ytterligere fortynnet med vann (150 ml). Den resulterende bifasiske blanding ble separert og toluen (100 ml) ble tilsatt til det organiske laget. Det
25 organiske laget ble deretter vasket med vann (250 ml), lagene ble separert og det organiske laget ble konsentrert på en rotavap, under minimum trykk på 50 mbar,

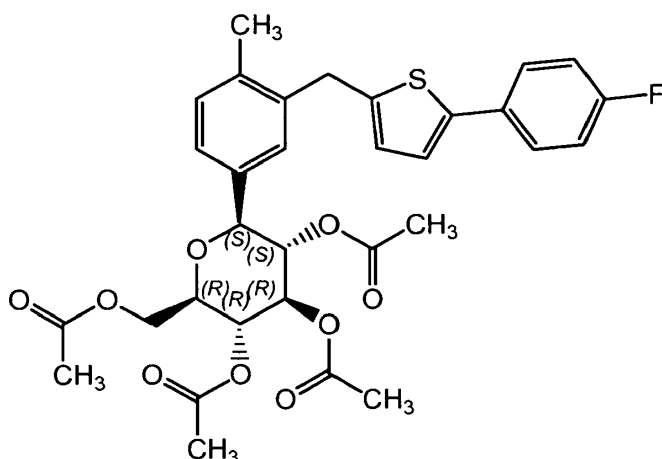
70°C, hvilket gir tittelforbindelsen som en rest (som ble anvendt i neste syntesetrinn uten ytterligere rensning).

5 **[0228]** En prøve av den fremstilte forbindelsen ble oppløst i deuterert kloroform og the ¹H og ¹³C NMR spektra ble registrert. Et Bruker AVANCE-400 MHz NMR spektrometer utstyrt med en Bruker 5 mm BBO 400 MHz Z-gradient høy-oppløsning-probe og løpende TOPSPIN 2,0 programvare, ble anvendt for å samle 1-dimensjonale proton- og karbon-spektra.

10 **[0229]** ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 1,82 (s, 3 H) 1,96 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 (br, s., 1 H) 4,11 (d, *J*=3,02 Hz, 2 H) 4,19 (dd, *J*=12,34, 2,52 Hz, 1 H) 4,31 (dd, *J*=12,34, 4,28 Hz, 1 H) 4,38 - 4,43 (m, 1 H) 5,08 (d, *J*=9,82 Hz, 1 H) 5,27 (t, *J*=9,82 Hz, 1 H) 5,59 (t, *J*=9,82 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=3,53 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 3 H) 7,18 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=7,81, 2,01 Hz, 1 H)
15 H) 7,39 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H)

[0230] ¹³C NMR (101 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 19,23 (s, 1 C) 20,35 (s, 1 C) 20,59 (s, 1 C) 20,61 (s, 1 C) 20,73 (s, 1 C) 34,11 (s, 1 C) 62,24 (s, 1 C) 68,64 (s, 1 C) 68,80 (s, 1 C) 71,60 (s, 1 C) 73,59 (s, 1 C) 97,11 (s, 1 C) 115,70 (d, *J*=22,01 Hz, 2 C) 122,65 (s, 1 C) 124,12 (s, 1 C) 125,90 (s, 1 C) 126,73 (s, 1 C) 127,06 (d, *J*=8,07 Hz, 2 C) 130,66 (s, 1 C) 130,72 (s, 1 C) 137,68 (s, 1 C) 137,80 (s, 1 C) 138,08 (s, 1 C) 141,62 (s, 1 C) 142,95 (s, 1 C) 162,08 (d, *J*=246,49 Hz, 1 C) 168,96 (s, 1 C) 169,61 (s, 1 C) 170,16 (s, 1 C) 170,82 (s, 1 C)

25 **Eksempel 4: 3(R),4(R),5(S)-triacetoksy-6(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre**

[0231]

[0232] Triethylsilan (132,27 g, 1,14 mol) ble tilsatt til en acetonitrilløsning
 5 inneholdende 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6-hydroksy-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (fremstilt som i eksempel 3 ovenfor, 0,455 mol) og den resulterende løsning ble omrørt ved 22°C. Bortrifluorid-THF kompleks (76,39 g, 0,55 mol) ble tilsatt via tilsetningstrakt i løpet av omtrent 3 minutter, hvilket gir en homogen mørkebrun blanding. Blandingen ble
 10 deretter oppvarmet til 40°C, omrørt kraftig ved 40°C i 2,5 timer, deretter avkjølt til 20°C. Metanol (910 ml) ble tilsatt til den resulterende blandingen i løpet av 15 minutter og blandingen ble omrørt ved 20°C i 0,5 time. Vandig ammoniumhydroksid (31,8 ml) ble tilsatt til den resulterende blandingen (ved ≤ 20°C, til en pH 7,2) og deretter omrørt i 16 timer ved 20°C. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert, vasket
 15 med metanol (3 X 114 ml) og tørket i vakuum ved 60°C, hvilket gir tittelforbindelsen som et fast stoff.

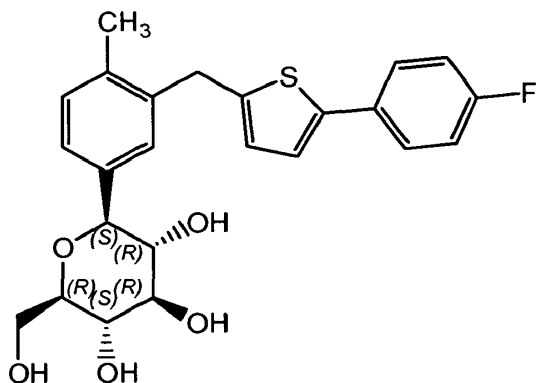
[0233] En prøve av den fremstilte forbindelsen ble oppløst i deuterert DMSO og ¹H og ¹³C NMR spektra ble registrert. Et Bruker AVANCE-400 MHz NMR spektrometer
 20 utstyrt med en Bruker 5 mm BBO CPDUL 1H/2H-¹³C Z-GRD høy-oppløsning-probe og løpende XWIN-NMR 3,5,6 programvare, ble anvendt for å samle 1-dimensjonale proton- og karbon-spektra.

[0234] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72 (s, 3 H) 1,93 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H)
 25 2,02 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 4,04 - 4,09 (m, 2 H) 4,10 - 4,16 (m, 3 H) 4,65 (d, *J*=9,82 Hz, 1 H) 4,98 (t, *J*=9,63 Hz, 1 H) 5,06 (t, *J*=9,63 Hz, 1 H) 5,36 (t, *J*=9,63 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J*=3,40 Hz, 1 H) 7,17 (s, 3 H) 7,20 (t, *J*=8,69 Hz, 2 H) 7,29 (d, *J*=3,78 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,50, 5,48 Hz, 2 H)

[0235] ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 18,81 (s, 1 C) 20,12 (s, 1 C) 20,30 (s, 1 C) 20,42 (s, 1 C) 20,52 (s, 1 C) 33,14 (s, 1 C) 62,34 (s, 1 C) 68,48 (s, 1 C) 72,37 (s, 1 C) 73,44 (s, 1 C) 74,54 (s, 1 C) 77,90 (s, 1 C) 115,91 (d, $J=20,86$ Hz, 2 C) 123,42 (s, 1 C) 125,37 (s, 1 C) 126,41 (s, 1 C) 126,89 (d, $J=8,78$ Hz, 2 C) 128,40 (s, 1 C) 130,29 (s, 1 C) 130,48 (d, $J=3,29$ Hz, 1 C) 134,76 (s, 1 C) 136,21 (s, 1 C) 137,97 (s, 1 C) 140,36 (s, 1 C) 143,32 (s, 1 C) 161,39 (d, $J=244,80$ Hz, 1 C) 168,42 (s, 1 C) 169,40 (s, 1 C) 169,62 (s, 1 C) 170,08 (s, 1 C)
Smeltepunkt = 161,8°C

Eksempel 5: 2(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6(R)-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-3(R),4(R),5(S)-triol

[0236]

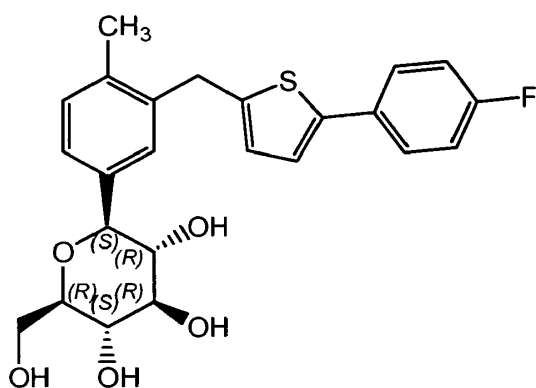


[0237] Til en 3-halset rundbunnet kolbe ble det tilsatt metanol (244,80 ml, 3 L/mol-ren-LR), natriummetoksid (15,31 ml, 81,60 mmol) og 3(R),4(R),5(S)-triacetoksy-6(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (fremstilt som i for eksempel Eksempel 4 ovenfor, 49,99 g, 81,60 mmol) og den resulterende tykke homogene blanding ble omrørt ved 20-25°C i 1 time. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløpstemperatur, omtrent 82 ml løsningsmiddel ble avdestillert og deretter avkjølt til 2°C i løpet av 30 minutter. Til den resulterende blandingen ble det tilsatt eddiksyre (4,68 ml, 81,60 mmol). Vann (114 ml) ble deretter tilsatt med avkjøling i løpet av omtrent 15 minutter og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 22°C. Den resulterende blandingen ble krystallisert med tidligere fremstilt materiale (300 mg) og deretter omrørt ved 22°C i 19 timer. Ytterligere vann (49 ml) ble tilsatt i løpet av 2,5 timer (til et metanol:vann forhold på 50:50), den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C i løpet av 15 minutter og deretter omrørt ved 0°C i 2 timer. Den resulterende suspensjonen

ble filtrert, det faste stoffet ble vasket med 50:50 blanding av metanol:vann (20 ml totalt) og deretter tørket ved 50°C under vakuum i 18 timer, hvilket gir tittelforbindelsen som et fast stoff.

5 **Eksempel 6: Omkrystallisering av 2(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6(R)-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-3(R),4(R),5(S)-triol**

[0238]



10

[0239] Til en 3-halset rundbunnet kolbe ble det tilsatt 2(S)-{3-[5-(4-fluorfenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6(R)-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-

3(R),4(R),5(S)-triol (25,0 g, 55,15 mmol), isopropylacetat (også kjent som 1-

15 metyletylester eddiksyre, 110 ml) og vann (1,25 ml, 69,39 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 65°C. Til den resulterende blandingen ble det deretter tilsatt trekull (1 NORIT A SUPRA®, 0,5 g) og blandingen ble omrørt ved 60-65°C i 15 minutter. Trekullet ble filtrert fra og deretter vasket med isopropylacetat (15 ml).

Filtratet ble avkjølt til 50°C, krystallisert med tidligere fremstilt materiale (0,25 g) og
20 deretter omrørt ved 50°C i 4 timer. Den resulterende blandingen ble deretter avkjølt til 0°C i løpet av 12 timer og deretter omrørt ved 0°C i 2 timer. Den resulterende suspensjonen ble filtrert, det faste stoffet ble vasket med isopropylacetat, deretter tørket ved 50°C, under vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen som et fast stoff.

25 [0240] En prøve av den fremstilte forbindelse ble oppløst i deuterert DMSO og the ^1H NMR og ^{13}C NMR spektra ble registrert. Et Bruker AVANCE-600 MHz NMR spektrometer utstyrt med en Bruker 5 mm BBO CPDUL 1H/2H-13C Z-GRD høy-oppløsning-probe og løpende XWIN-NMR 3,5,6 programvare, ble anvendt.

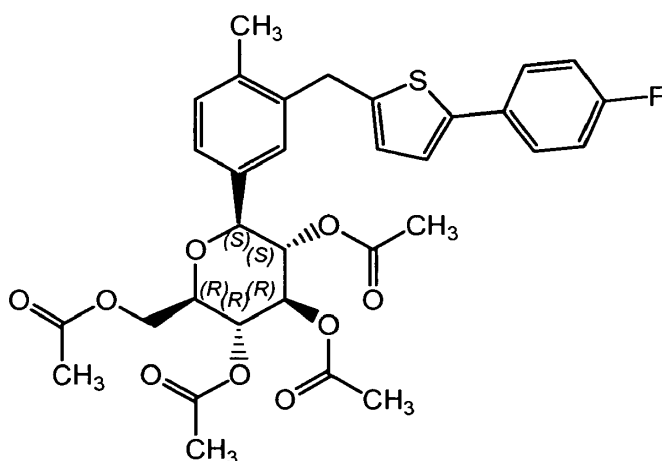
[0241] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,14 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,19 (m, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 1 H) 3,42 - 3,47 (m, 1 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,97 (d, $J=9,44$ Hz, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 2 H) 4,44 (t, $J=6,04$ Hz, 1 H) 4,73 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 4,93 (d, $J=4,91$ Hz, 2 H) 6,80 (d, $J=3,78$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=7,55, 1,51$ Hz, 1 H) 7,20 (t, $J=8,69$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=1,13$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=3,40$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H)

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 18,81 (s, 1 C) 33,44 (s, 1 C) 61,43 (s, 1 C) 70,42 (s, 1 C) 74,67 (s, 1 C) 78,48 (s, 1 C) 81,21 (s, 1 C) 81,32 (s, 1 C) 115,88 (d, $J=21,96$ Hz, 2 C) 123,39 (s, 1 C) 126,25 (s, 1 C) 126,36 (s, 1 C) 126,95 (d, $J=7,68$ Hz, 2 C) 129,06 (s, 1 C) 129,65 (s, 1 C) 130,52 (d, $J=3,29$ Hz, 1 C) 134,93 (s, 1 C) 137,36 (s, 1 C) 138,24 (s, 1 C) 140,22 (s, 1 C) 143,63 (s, 1 C) 161,37 (d, $J=243,70$ Hz, 1 C)

15

Eksempel 7: 3(R),4(R),5(S)-triacetoksy-6(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre

[0242]



20

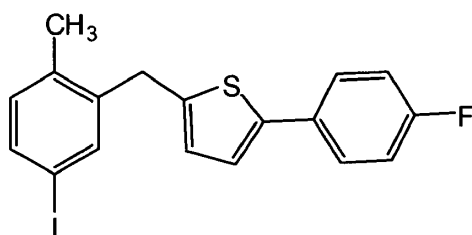
[0243] Under en nitrogenatmosfære ble acetonitril (112,50 ml, 88,12 g) avkjølt til 2°C . Aluminiumtriklorid (13,33 g) ble tilsatt i én porsjon og den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min og avkjølt til 15°C . $((\text{CH}_3)_2\text{SiH})_2\text{O}$ (22,13 ml, 16379 g) ble tilsatt i én porsjon ved 15°C og den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min. Til blandingen ble det deretter tilsatt, ved 15°C i løpet av omtrent 3 timer, 3(R),4(S),5(R)-triacetoksy-6-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-6-

25

hydroksy-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester eddiksyre (1,0 ekv. 146,46 MI (145,26 g, 54,10 % vekt/vekt i acetonitril)). Etter tilsetning, ble den resulterende blandingen omrørt ved 15°C i 15 min og deretter oppvarmet til 45°C i løpet av omtrent 30 min. 4-metyl-2-pentanon (32,92 ml, 26,29 g) ble tilsatt til den resulterende blandingen i løpet av omtrent 15 min, som deretter oppvarmes til 50°C og ble omrørt ved 50°C i 1 time. Vandig NH₄Cl ble deretter tilsatt via tilsetningstrakt og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 65°C i løpet av omtrent 15 min og deretter omrørt ved 65°C i 15 min. Den resulterende lag ble separert, hvor det fargeløse laget mellom det organiske og vandige lag ble beholdt sammen med det øvre organiske lag. Det organiske laget ble vasket ved 65°C med en løsning av ammoniumklorid (3,21 g) i vann (20,00 ml) og de resulterende tre lag ble separert. Det organiske laget ble oppvarmet til 65°C i løpet av omtrent 15 min, avkjølt til 55°C i løpet av 15 min, deretter krystallisert med 3(R),4(R),5(S)-triacetoksy-6(S)-{3-[5-(4-fluor-fenyl)-tiofen-2-ylmetyl]-4-metyl-fenyl}-tetrahydro-pyran-2(R)-ylmetylester-eddiksyre (1,15 g). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 55°C i 6 timer, avkjølt i løpet av omtrent 15 timer til 1°C og deretter omrørt ved 1°C i 5 timer. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert, vasket med metanol (2X, 46,88 ml) og deretter tørket i vakuum ved 60°C, hvilket gir tittelforbindelsen som et fast stoff.

Eksempel 8: 2-(4-fluorfenyl)-5-(5-jod-2-metylbenzyl)tiofen

[0244]



[0245] De følgende reaksjoner ble utført under en argonatmosfære.

TRINN A: 4-fluor-fenylmagnesiumbromid

[0246] 2-Me-THF (80 ml, 0,1 L/mol) ble tilsatt til Mg (19,44 g, 0,8 mol) og den resulterende blandingen ble langsomt omrørt. 1-brom-4-fluor-benzen (142,8 g, 0,816 mol) ble oppløst i 2-Me-THF (200 ml, 0,25 L/mol) og 25 ml av denne løsningen ble tilsatt til Mg blandingen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til omtrent 43°C, den gjenværende 1-brom-4-fluorbenzen-løsningen ble tilsatt i løpet av omtrent 40 minutter, mens man opprettholder blandingen ved tilbakeløpstemperatur. Tilsetnings-

trakten anvendt forå tilsette 1-brom-4-fluorbenzen ble skyllet med 2-metyl-THF (40 ml) og skyllingen ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 90°C i 1 time og deretter avkjølt til 20°C, hvilket gir en brun-grønn løsning inneholdende 4-fluor-fenylmagnesiumbromid.

5 **TRINN B: 2-(4-fluorfenyl)tiofen**

[0247] 2-bromtiofen (130,4 g, 0,8 mol) ble oppløst i 2-Me-THF (240 ml, 0,3 L/mol) og den resulterende blandingen ble avkjølt til 2°C. NiCl₂(dppe) (2,11 g, 4,0 mmol) ble tilsatt fulgt av tilsetning, i løpet av omtrent 40 min. ved ≤ 30°C, av the 4-fluor-
10 fenylmagnesiumbromid løsning fremstilt som i TRINN A ovenfor, hvilket gir en mørk rød løsning. Løsningen ble deretter omrørt ved 22°C i 1,5 timer. En løsning av eddiksyre (91,7 ml, 1,6 mol) i vann (240 ml, 0,3 L/mol) ble deretter tilsatt og den resulterende blandingen ble kraftig omrørt i 15 min. De resulterende lag ble separert, det organiske laget ble vasket med vann (80 ml, 0,1 L/mol), deretter konsentrert i
15 vakuum ved 75°C, hvilket gir 2-(4-fluorfenyl)tiofen som en brun olje.

TRINN C: 2-(4-fluorfenyl)-5-(5-jod-2-metylbenzyl)tiofen

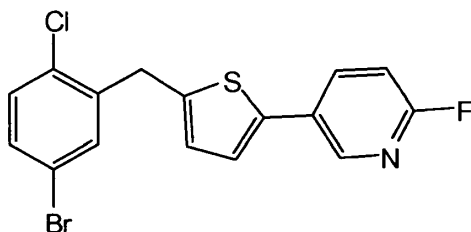
[0248] DCM (350 ml, 1 L/mol) ble tilsatt til 91,7 g 5-jod-2-metylbenzosyre (91,7 g, 0,35 mol) og den resulterende heterogene blanding ble omrørt ved 22°C. Til den
20 resulterende blandingen ble deretter tilsatt tionylklorid (42,5 g, 0,35 mol) via en tilsetningstrakt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet langsomt til tilbakeløpstemperatur (over hvilken tid blandingen ble en fargeløs løsning og gass-utvikling ble observert), deretter omrørt i 1 time og deretter avkjølt til 2°C. Aluminiumkloridgranuler (56,0 g, 0,42 mol) ble tilsatt til den resulterende blanding,
25 som deretter ble omrørt i 15 min ved 2°C. En løsning av 2-(4-fluorfenyl)tiofen (0,35 mol, 89,7 %vekt/vekt) i DCM (0,5 L/mol) ble deretter tilsatt via en tilsetningstrakt i løpet av 10 minutter, idet temperaturen økte under tilsetning til 20°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 timer, deretter avkjølt til 2°C. Ytterligere aluminiumkloridgranuler (107,3 g, 0,805 mol) ble tilsatt og den
30 resulterende blandingen omrørt i 15 min. Acetonitril (210 ml, 0,6 L/mol) ble tilsatt via en tilsetningstrakt i løpet av 20 minutter ved T ≤ 20°C. Tetrametyldisiloksan (131,6 g, 0,98 mol) ble deretter tilsatt via en tilsetningstrakt i løpet av 5 minutter. Den resulterende blandingen ble langsomt oppvarmet til tilbakeløpstemperatur (42°C), holdt ved tilbakeløp i 3 timer, fikk avkjøle til 22°C og ble deretter omrørt i 16 timer.
35 Vann (420 ml, 1,2 L/mol) ble tilsatt i løpet av 30 minutter ved T ≤ 35°C og den resulterende blandingen ble kraftig omrørt i 15 min. Det resulterende lag ble separert,

det organiske laget vasket med vann (70 ml, 0,2 L/mol) og deretter konsentrert i vakuum ved 50°C, hvilket gir tittelforbindelsen som et rest.

5 **[0249]** Resten (62,0 g, 0,1 mol teoretisk) ble suspendert i en blanding av etylacetat (40 ml) og 2-propanol (50 ml). Til den resulterende blandingen ble det tilsatt trekull (1,2 g) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp og deretter omrørt ved tilbakeløp i 15 min. Den resulterende blandingen ble filtrert varm over en filterhjelp, filteret ble vasket med etylacetat (10 ml) og de samlede filtrater og vaskinger ble avkjølt til 2°C i løpet av 16 timer, over hvilken tid spontan krystallisering
10 ble observert. Fellingen ble filtrert, vasket med 2-propanol (50 ml) og tørket i vakuum ved 60°C, hvilket gir 2-(4-fluorfenyl)-5-(5-jod-2-metylbenzyl)tiofen som et fast stoff.

Eksempel 9: 5-(5-(5-brom-2-klorbenzyl)tiofen-2-yl)-2-fluorpyridin

[0250]



15

TRINN A: (6-fluorpyridin-3-yl)magnesiumbromid

[0251] Under en nitrogen-atmosfære, ble 5-brom-2-fluorpyridin (8,8 g, 50 mmol) oppløst i tørr THF (50 ml). Til den resulterende blandingen ble det deretter tilsatt sec-butyl MgCl•LiCl (15% i THF, 1,5 ekv.) i løpet av omtrent 30 min ved romtemperatur
20 og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer.

TRINN B: 2-fluor-5-(tiofen-2-yl)pyridin

[0252] I et separat reaksjonskar og under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt
25 NiCl₂(dppp) (0,02 ekv., 0,60 g) og THF (50 ml). 2-bromtiofen (8,1 g, 4,81 ml, 50 mmol, 1 ekv.) ble tilsatt og den resulterende løsningen ble omrørt i 2 min. Til den resulterende blandingen ble det deretter blandingen fremstilt i TRINN A ovenfor tilsatt i løpet av omtrent 30 min ved 0°C, og fikk deretter oppvarme til romtemperatur med omrøring. Til den resulterende blandingen ble det deretter tilsatt dietyleter,
30 blandingen ble deretter avkjølt til 0°C og behandlet med 1 N HCl. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med dietyleter (3X), lagene ble separert, det organiske

laget ble tørket over MgSO_4 , deretter filtrert og filtratet ble inndampet, hvilket gir 2-fluor-5-(tiofen-2-yl)pyridin som en væskerest.

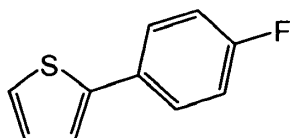
TRINN C: (5-brom-2-klorfenyl)(5-(6-fluorpyridin-3-yl)tiofen-2-yl)metanon

5 **[0253]** Under en nitrogenatmosfære, ble 5-brom-2-klorbenzosyre (5,26 g, 22,3 mmol) tilsatt til en blanding av DCM (30 ml) og 1 dråpe DMF. Til den resulterende blandingen ble det deretter tilsatt oksalyklorid (4,26 g, 2,93 ml, 33,5 mmol, 1,5 ekv.), som deretter ble omrørt i 2 timer. Den resulterende blandingen ble inndampet til en rest. DCM (30 ml) ble tilsatt til resten og blandingen ble inndampet. Denne
10 tilsetning av DCM ble gjentatt to ganger. Til den resulterende resten ble det deretter tilsatt, dråpevis, AlCl_3 (3,6 g, 1,2 ekv.) i DCM (40 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblanding ble deretter behandlet med vann, det resulterende lag ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med DCM. De samlede organiske fraksjoner ble vasket med K_2CO_3 , deretter tørket over
15 MgSO_4 , filtrert og inndampet, hvilket gir (5-brom-2-klorfenyl)(5-(6-fluorpyridin-3-yl)tiofen-2-yl)metanon som en rest.

TRINN D: 5-(5-(5-brom-2-klorbenzyl)tiofen-2-yl)-2-fluorpyridin

[0254] Under en nitrogenatmosfære, ble (5-brom-2-klorfenyl)(5-(6-fluorpyridin-3-yl)tiofen-2-yl)metanon (1,96 g, 4,9 mmol) oppløst i DCM (12,5 ml). Til den
20 resulterende blandingen ble det deretter tilsatt acetonitril (12,5 ml) og Et_3SiH (2,29 ml, 14,3 mmol, 2,9 ekv.), hvilket resulterer i dannelsen av en gul suspensjon. Suspensjonen ble avkjølt til 0°C , deretter behandlet dråpevis med $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (13,8 mmol, 1,75 ml, 2,8 ekv.). Den resulterende blandingen fikk oppvarme til
25 romtemperatur natten over. Mettet Na_2CO_3 (6 ml) ble tilsatt, den resulterende blandingen ble ekstrahert med kloroform, de resulterende faser ble separert, det organiske laget ble tørket over MgSO_4 og inndampet, hvilket gir en rest. Resten ble oppløst i etylacetat, deretter behandlet med metanol, hvilket resulterer i dannelsen av et presipitat som ble filtrert, hvilket gir 5-(5-(5-brom-2-klorbenzyl)tiofen-2-yl)-2-
30 fluorpyridin som et fast stoff.

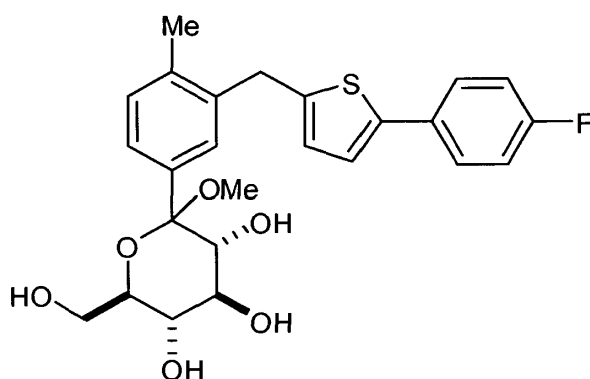
Eksempel 10: 2-(4-fluorfenyl)tiofen

[0255]

- 5 **[0256]** En løsning av 2-bromtiofen (233,0 g, 1,43 mol), 4-fluorfenyl boronsyre (200,0 g, 1,43 mol), bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid (10,0 g, 14,2 mmol) og vandig Na₂CO₃ (454,5 g, 4,3 mol i 1,5 L av H₂O) i 1,2-dimetoksyetan (2 L) ble omrørt ved 75-80°C (indre temperatur) i 2 timer. Den resulterende blandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter omrørt natten over. Det faste stoffet ble separert og
- 10 kastet. Væsken ble vasket med vann (2 x 500 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med dietyler (2 x 500 ml). De kombinerte organiske lag ble deretter tørket over NaCl, konsentrert og rensset ved kolbedestillering, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Eksempel 11

- 15 **(3R,4S,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorfenyl)tiofen-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-6-(hydroksymetyl)-2-metoksyetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol**

[0257]

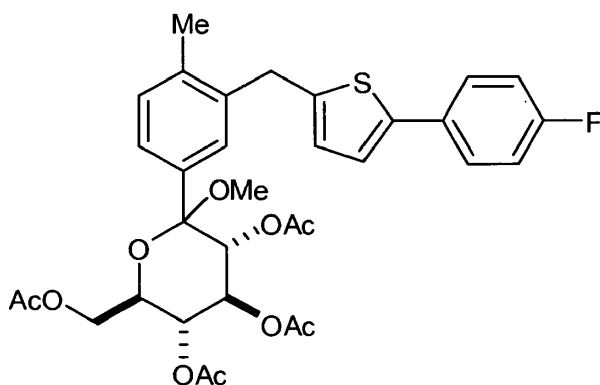
- 20 Til en løsning av 2-(5-jod-2-metylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)tiofen (40,0 g) i vannfri THF (200 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av *i*-propyl-magnesiumklorid/litiumklorid i THF (14,5 vekt%, 76,4 g) under N₂ ved 0 - 5°C. Blandingen ble omrørt i 1 time ved den samme temperatur og deretter ble blandingen tilsatt dråpevis til en løsning av 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetylsilyl)-D-glukopyrano-1,5-lakton (54,9 g, se U.S. patent nr.
- 25 6,515,117) i vannfri THF (80 ml) ved 0 - 5°C. Reaksjonsblandingens ble omrørt i 2 timer og behandlet med en løsning av metansulfonsyre (11,3 g) i metanol (400 ml) under avkjøling. Ved fullstendig tilsetning, ble blandingen omrørt i 2 timer under

avkjøling og deretter ble den oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 4 timer. Blandingen ble bråkjølt i en løsning av NaHCO_3 (4,12 g) i H_2O (400 ml) under avkjøling. Blandingen fikk oppvarme til romtemperatur og deretter ble n-heptan tilsatt til blandingen. Etter fase-separering, ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat og toluen. De samlede organiske lag ble vasket med 5% vandig NaHCO_3 løsning, tørket over vannfri MgSO_4 og filtrert, hvilket gir en løsning av metyl 1-C-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glukopyranosid i etylacetat og toluen (forsøksutbytte 80% ved HPLC, Kolonne: Symmetri C18 4,6 mm x 150 mm, Mobil fase: Fase A, 0,1% TFA i H_2O , Fase B, 0,1% TFA i CH_3CN). m/z (APCI), 443 (M^+ -MeOH).

Eksempel 12

(3R,4S,5R,6R)-6-(acetoksymetyl)-2-(3-((5-(4-fluorfenyl)tiøfen-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metoksytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl-triacetat

[0258]



[0259] Til en omrørt løsning av metyl 1-C-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glukopyranosid (nettovekt 10,54 g) i toluen og etylacetat ble det tilsatt N-metylmorfolin (11,9 g) og 4-dimetylaminopyridin (217 mg) ved romtemperatur. Løsningen ble avkjølt til 0°C og eddiksyreanhydrid (52,7 ml) ble tilsatt dråpevis under 15°C . Reaksjonsblandingen fikk oppvarme til romtemperatur og ble omrørt i 15 timer. Blandingen ble behandlet med 28% NH_3 vandig løsning (omtrent 31,6 ml) mens pH-området opprettholdes fra 6 til 7. Vann ble tilsatt til blandingen og separert. Det organiske laget ble vasket med vann og saltvann, tørket over vannfritt MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir metyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- 1-C-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glukopyranosid (17,59 g)

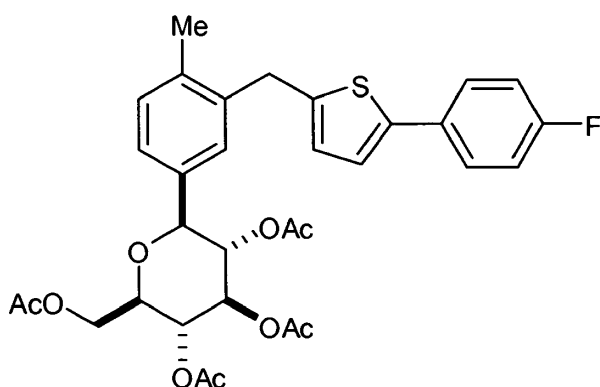
som gul olje.

m/z (APCI) 660 ($M^+ + NH_4$).

Eksempel 13

5 **(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoksymetyl)-6-(3-((5-(4-fluorfenyl)tiofen-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl-triacetat**

[0260]



10 **[0261]** Til en omrørt løsning av forbindelsen ovenfor (nettovekt 14,25 g) i acetonitril (114 ml) ble det tilsatt trietylsilan (7,74 g) ved romtemperatur. Løsningen ble avkjølt til 0°C og bortrifluorid-eterat (9,45 g) ble tilsatt dråpevis i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 4 timer. Blandingen ble bråkjølt i en løsning av 10% K_2CO_3 vandig løsning (156,8 ml) under avkjøling. Blandingen fikk oppvarme til

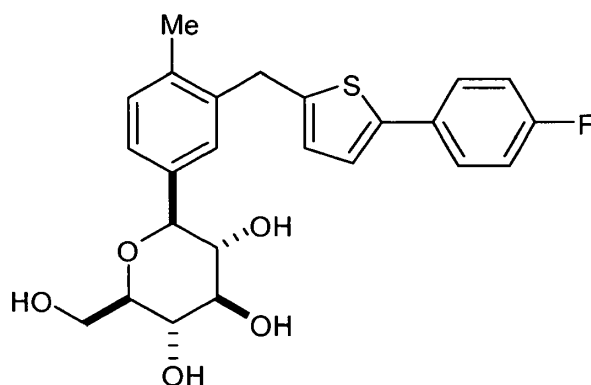
15 romtemperatur og ble omrørt i 15 minutter. Etter separering, ble vann og etylacetat tilsatt til det organiske laget. Det organiske laget ble vasket med saltvann og filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum. Den resulterende resten ble suspendert i etanol og inndampet (to ganger). Etanol ble tilsatt til resten og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 50°C, deretter avkjølt på et isbad. Fellingen ble filtrert og

20 vasket to ganger med etanol og deretter tørket, hvilket gir (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhydro- 1-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glucitol (11,12 g) som hvite krystaller.

m/z (APCI) 630 ($M^+ + NH_4$), Smp. 160-170°C.

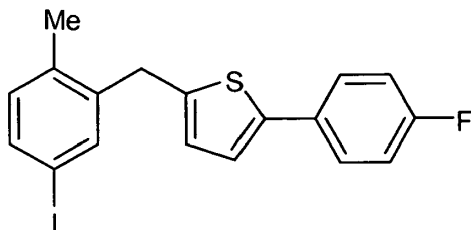
Eksempel 14

25 **(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorfenyl)tiofen-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol**

[0262]

- 5 **[0263]** (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhydro-1-(3-{[5-(4- fluorfenyl)-2-
tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glucitol (5 g) ble oppløst i metanol (35 ml) og
tetrahydrofuran (25 ml) ved romtemperatur. En løsning av LiOH hydrat (192 mg) i
vann (10 ml) ble tilsatt dråpevis til blandingen i 30 minutter ved 20 - 24°C. Etter at
blandingen var omrørt i 19 timer ved romtemperatur, ble løsningsmidlet avdampet i
10 vakuum. Resten ble fordelt i etylacetat(50 ml) og vann (25 ml), omrørt i 15 minutter
og deretter ble lagene separert. Det organiske laget ble vasket med vann. Det
organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert ved anvendelse av aktivert karbon pre-
belagt filter og inndampet. Den resulterende resten ble oppløst i etylacetat (11,1 ml)
ved 40°C, og vann (241 ml) ble tilsatt til blandingen ved samme temperatur. n-
15 Heptan (5,6 ml) ble tilsatt til blandingen ved 40°C, blandingen ble deretter
krystallisert med en liten mengde av (1S)- 1,5-anhydro-1-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-
tienyl]metyl}-4- metylphenyl)-D-glucitol ved den samme temperatur. Etter omrørt i 1
time ved 35°C, ble n-heptan (2,6 ml) langsomt tilsatt til blandingen. Den resulterende
blanding ble avkjølt. Fellingen ble filtrert og vasket med etylacetat/n-heptan,
20 deretter tørket, hvilket gir hemihydrat av (1S)-1,5-anhydro-1-(3-{[5-(4-fluorfenyl)-2-
tienyl]metyl}-4-metylphenyl)-D-glucitol (2,93 g) som hvite krystaller.
m/z (APCI) 462 (M⁺+NH₄), Smp. 106-107°C

Eksempel 15**2-(4-fluorfenyl)-5-(5-jod-2-metylbenzyl)tiofen**

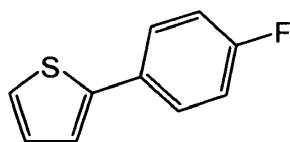
[0264]

5 **[0265]** 2-(5-brom-2-metylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)tiofen (100 g),(se Nomura S., et al., PCT Publikasjon WO 2005/012326 A1, publisert 10 februar, 2005) ble oppløst i toluen (300 ml) ved romtemperatur under en N₂ atmosfære. Natriumjodid (83 g), kobber (I) jodid (2,64 g), *N,N'*-dimetyletylendiamin (2,94 ml) og diglym (50 ml) ble tilsatt til blandingen ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble oppvarmet til

10 tilbakeløpstemperatur og omrørt i 36 timer. Etylacetat (300 ml) ble tilsatt til blandingen ved 40°C og blandingen ble filtrert ved anvendelse av aktivert karbon prebelagt filter. Filtratet ble vasket to ganger med 5% vandig NH₃ løsning (100 ml). Det organiske laget ble vasket med vann (100 ml) og deretter inndampet. Den resulterende resten ble suspendert i metanol (426 ml) ved tilbakeløpstemperatur i 75

15 minutter. Den resulterende oppslemningen ble avkjølt til 25°C og omrørt i 1 time. Fellingen ble filtrert og vasket med metanol, deretter tørket ved 50°C i vakuum, hvilket gir 2-(5-jod-2-metylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)tiofen (94,9 g) som hvite krystaller.

20 **[0266]** *m/z* (APCI), 409(M⁺+H), Smp. 109-110°C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,54 (d, ⁴J_{HH} = 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,92 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, ³J_{HH} = 3,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Eksempel 16: 2-(4-fluorfenyl)tiofen**[0267]**

25

[0268] Til en omrørt løsning av 2-bromtiofen (100 g, 613,3 mol) i tørr THF (220 ml), ved 50°C, ble det under en nitrogenatmosfære tilsatt Pd(OAc)₂ (13,8 mg, 0,06 mmol) og 1,3-bis(difenylfosfino)propan (25,3 mg, 0,06 mmol). Etter 5 minutter, ble 1,05 M

4-fluorfenylmagnesiumbromid i THF (613 ml) tilsatt over 6,0 timer (TOF = 1750). Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved 60°C, deretter avkjølt til 30°C og langsomt hellet i en 2M HCl vandig løsning (600 ml) i et isbad. DCM (300 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble separert og vasket med saltvann (200 ml).
5 MgSO₄ (20 g) og aktivert trekull (10 g) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt. Blandingen ble deretter filtrert og filtratet ble konsentrert, hvilket gir tittelforbindelsen som en rest, som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Eksempel 17:**Oral faststoff doseform - profetisk eksempel**

10

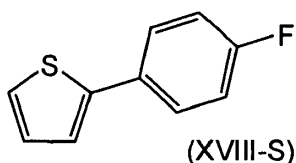
[0269] Som en spesifikk utførelsesform av et oralt preparat, ble 100 mg av forbindelsen fremstilt som i Eksempel 5 eller Eksempel 6 ovenfor formulert med tilstrekkelig findelt laktose for å gi en total mengde av 580 til 590 mg for å fylle en størrelse O hard gelkapsel.

15

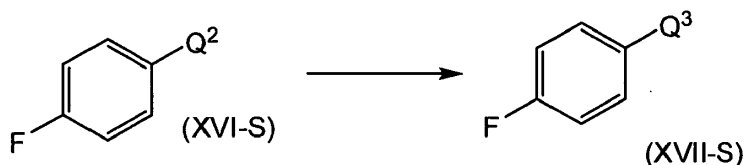
[0270] Mens foregående beskrivelsen lærer prinsippene ifølge den foreliggende oppfinnelse, med eksempler tilveiebrakt for illustrerende formål, vil det forstås at utførelsen av oppfinnelsen omfatter alle de vanlige variasjoner, tilpasninger og/eller modifikasjoner som faller innenfor rammen av de etterfølgende krav og deres
20 ekvivalenter.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (XVIII-S)

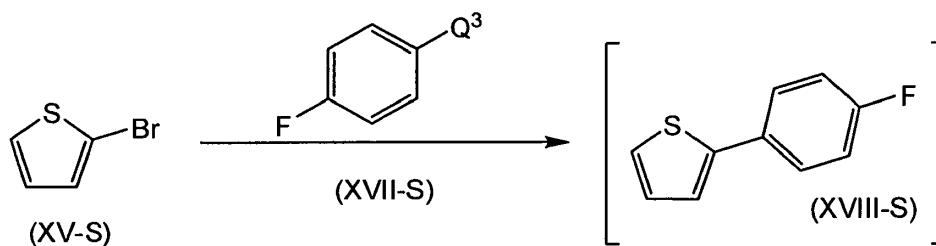


som omfatter



5

omsetning av en forbindelse med formel (XVI-S), hvor Q^2 er brom, klor eller jod, med et magnesiumreagens, i et organisk løsningsmiddel, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVII-S), hvor Q^3 er de tilsvarende Grignard arter,



10

omsetning av en forbindelse med formel (XV-S) med forbindelsen med formel (XVII-S) i nærvær av en Ni eller Pd katalysator, i et organisk løsningsmiddel, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XVIII-S).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor Q^2 er brom og hvor Q^3 er MgBr.

15

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor magnesiumreagenset er magnesium.

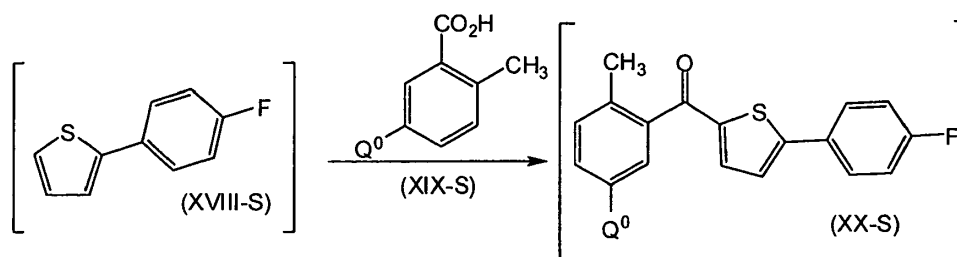
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor Ni eller Pd katalysatoren er $NiCl_2(dppe)$.

20

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel (XV-S) omsettes med forbindelsen med formel (XVII-S) i nærvær av en ligand.

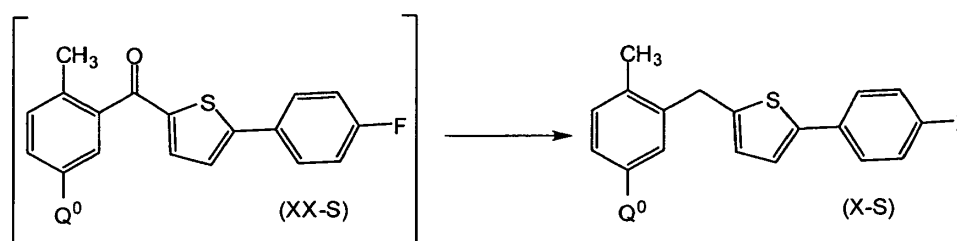
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor Ni eller Pd katalysatoren er $Pd(OAc)_2$ og liganden er 1,3-bis(difenylfosfino)propan.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter



omsetning av forbindelsen med formel (XVIII-S) med en forbindelse med formel (XIX-S), hvor Q⁰ er brom eller jod, hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (XX-S),

5



reduksjon av forbindelsen med formel (XX-S), hvilket gir den tilsvarende forbindelse med formel (X-S).

10

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor Q⁰ er jod.