



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2496583 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.10
(86)	Europeisk søknadsnr	10776433.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.10.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.09.12
(30)	Prioritet	2009.11.02, US, 257140 P 2010.08.12, US, 372938 P
(84)	Utpekte stater	AL 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 RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US-USA
(72)	Oppfinner	MASCITTI, Vincent, Pfizer Global Research and DevelopmentEastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	DIOKSA-BISYKLO[3.2.1]OKTAN-2,3,4-TRIOL-DERIVATER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2007/000445 WO-A1-2010/023594 WO-A2-2007/140191 TAKASHI YAMANOI ET AL: "Trifluoromethanesulfonic Acid Efficiently Catalyzed the Intramolecular Glycosidation of 1-C-Alkyl-D-hexopyranoses to Form the Anhydroketopyranoses Having 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Structures", SYNLETT, GEORG THIEME VERLAG, DE, no. 19, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 2973-2977, XP002552566, ISSN: 0936-5214, DOI: DOI:10.1055/S-2005-921912 ISAJI MASAYUKI: "Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 8, no. 4, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 285-292, XP009087223, ISSN: 1472-4472 MASCITTI V. AND PREVILLÉ C.: "Stereoselective Synthesis of a Dioxo-bicyclo[3.2.1]octane SGLT2 Inhibitor", ORGANIC LETTERS, vol. 12, no. 13, 6 August 2010 (2010-08-06), pages 2940-2943, XP002614054,

DIOKSA-BISYKLO[3.2.1]OKTAN-2,3,4-TRIOL-DERIVATER**Beskrivelse****5 OPPFINNELSENS OMRÅDE**

[0001] Denne oppfinnelsen vedrører oksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol-avledninger, farmasøytiske sammensetninger og anvendelsene derav som natrium-glukose-kotransportør (SGLT)-inhibitorer.

10

BAKGRUNN

15

20

25

30

35

[0002] Fedme er et betydelig helseproblem på grunn av dens alvorlige medisinske komplikasjoner, som inkluderer komorbiditeter slik som høyt blodtrykk, insulinresistens, diabetes, koronar hjertesykdom og hjertesvikt (samlet henvist til som metabolismesyndrom). Fedme og dens relaterte komorbiditeter fortsetter å forårsake økende helseproblemer i den utviklede del av verden og har begynt på bli et problem i utviklingsland også. De negative konsekvensene for helsen av fedme gjør den til den andre ledende årsaken til død som kan forebygges i USA, og har betydelige økonomiske og psykologiske virkninger på samfunnet. Se McGinnis M, Foege WH., «Actual Causes of Death in the United States,» *JAMA*, **270**, 2207-12 (1993). Det er også behov for å identifisere og utvikle nye medisiner som behandler og/eller forebygger fedme og dens relaterte komorbiditeter, særlig type II (type 2) diabetes.

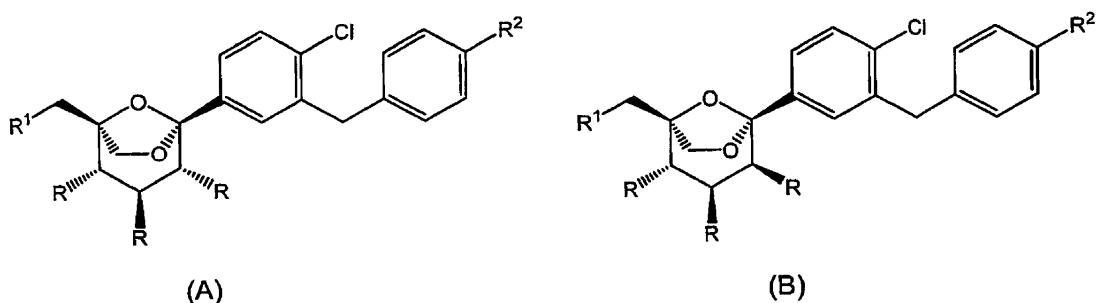
[0003] Natrium-glukose-kotransporter (SGLT)-inhibitorer, særlig SGLT2-inhibitorer, har mer nylig vært vist å blokkere reabsorpsjonen av glukose fra nyrefiltratet i glomerulus og slik øke utskillingen av glukose i urinen. Ettersom overskytende glukose skilles ut, reduseres blodsukknivået, lagring av glukose i leveren reduseres, insulinsekresjon reduseres og som følge reduseres konverteringen av karbohydrater til fett og endelig reduseres akkumulert fett. Selektiv inhibering av SGLT2 forventes å normalisere plasmaglukose ved å forsterke glukosesekresjon. SGLT2-inhibitorer er følgelig et attraktivt middel til forbedring av diabetiske tilstander, uten økning av kroppsvekten eller risiko for hypoglysemi. Se Isaji, M., *Current Opinion Investigational Drugs*, **8**(4), 285-292 (2007). For en generell vurdering av SGLT som et terapeutisk mål, se også Asano, T., et al., *Drugs of the Future*, **29**(5), 461-466 (2004).

[0004] Representative eksempler på glykosider som har vist seg å være nyttige i behandlingen av NIDDM og fedme, kan finnes i følgende offentliggjøringer: amerikanske patenter nr.: 6,515,117; 6,414,126; 7,101,856; 7,169,761; og 7,202,350; amerikanske publikasjonsnumre: US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841; og US2006/0632722; og PCT-publikasjonsnumre: WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610; og WO08/002824.

[0005] Visse glykosider er gentoksiske og påvirker det genetiske materialet i en celle slik at den potensielt kan bli mutagen eller karsinogen. Gentoksiske materialer kan detekteres ved anvendelse av standardassay, slik som *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test (MNvit), Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) Draft Test Guideline (Draft TG) 487 (2007); *In Vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD TG 473 (1997); Bacterial Reverse Mutation Test, OECD TG 471 (1997); Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD TG 474 (1997); eller lignende. Det eksisterer følgelig fremdeles behov for en mer effektiv og sikrere terapeutisk behandling og/eller forebygging av fedme og dens komorbiditeter, særlig type 2-diabetes og relaterte lidelser.

KORT BESKRIVELSE

[0006] Ett aspekt av denne oppfinnelsen inkluderer forbindelser av formel (A) eller formel (B)



hvor

R er -OH, eller når R^1 er -O-C(O)-(C₁-C₄)alkyl eller -O-C(O)-aryl, er R den samme som R^1 eller -OH;

R^1 er -OH, F, Cl, -O-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-O-(C₁-C₄)alkyl eller -O-C(O)-O-aryl; og

R^2 er -OH, -O-(C₁-C₄)alkyl eller -O-CH₂-CH₂-O- R^{2a} ;

med det forebehold at når R er -OH og R^1 er -OH, er R^2 -OH eller -O-CH₂-CH₂-O- R^{2a} ;

5 R^{2a} er H, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-O-(C₁-C₄)alkyl eller -C(O)-O-aryl;
og farmasøytisk akseptable salter derav.

10 **[0007]** Et annet aspekt ved denne oppfinnelsen er en farmasøytisk sammensetning som omfatter (1) en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og (2) en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel. Fortrinnsvis omfatter sammensetningen en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen. Sammensetningen kan også inneholde minst ytterligere ett farmasøytisk middel. Foretrukne middel inkluderer anti-fedme-middel og/eller anti-diabetes-middel.

15 **[0008]** I tillegg beskrives og tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand modulert av SGLT2-inhibering i dyr, som inkluderer trinnet med administrering til et dyr (fortrinnsvis et menneske) i behov slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen (eller en farmasøytisk sammensetning derav). Sykdommer, tilstander og/eller lidelser modulert av SGLT2-inhibering inkluderer f.eks. type II-diabetes, diabetisk nefropati, insulinresistenssyndrom, hyperglysemi, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, svekket glukosetoleranse, fedme (inkludert vektkontroll eller vedlikehold av vekten), høyt blodtrykk og reduksjon av blodsukkernivået.

25 **[0009]** Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan administreres i kombinasjon med andre farmasøytiske middel (særlig anti-fedme- og anti-diabetesmiddel beskrevet heri nedenfor). Kombinasjonsterapi kan administreres som (a) en enkelt farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, minst ytterligere ett farmasøytisk middel beskrevet heri og en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel; eller (b) to separate farmasøytiske sammensetninger omfattende (i) en første sammensetning omfattende en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel og (ii) en andre sammensetning omfattende minst ytterligere ett farmasøytisk middel beskrevet heri og en/et farmasøytisk akseptabel eksipient,

30

35

fortynner eller bæremiddel. De farmasøytiske sammensetningene kan administreres samtidig eller sekvensielt og i hvilken som helst rekkefølge.

5 **[0010]** Det skal forstås at både den foregående korte beskrivelsen og den følgende detaljerte beskrivelsen kun tjener som eksempel og forklaring og ikke begrenser oppfinnelsen som omfattet av kravene.

DETALJERT BESKRIVELSE

10 **[0011]** Denne oppfinnelsen kan lettest forstås med henvisning til den følgende detaljerte beskrivelsen av eksemplariske utførelseformer ifølge oppfinnelsen og eksemplene inkludert heri.

15 **[0012]** Før forbindelser, sammensetninger og fremgangsmåter offentliggjøres og beskrives, skal det forstås at denne oppfinnelsen ikke er begrenset til spesifikke syntetiske fremgangsmåter for fremstilling av disse, som selvfølgelig kan variere. Det skal også forstås at terminologien som anvendes heri kun er for det formål å beskrive bestemte utførelsesformer og ikke er ment å være begrensende. Flertall og entall skal behandles som omskiftelige, annet enn når antall angis.

20 **[0013]** Begrepet «alkyl», slik det anvendes heri, viser til en hydrokarbonradikal av den generelle formelen C_nH_{2n+1} . Alkanradikalen kan være rett eller forgrenet. Begrepet «(C₁-C₆)alkyl» viser f.eks. til monovalent, rett eller forgrenet alifatisk gruppe inneholdende 1 til 6 karbonatomer (f.eks. metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, 3,3-dimetylpropyl, heksyl, 2-metylpentyl og lignende). På lignende måte har alkyldelen (dvs. alkylhalvdelen) av en alkoksygruppe samme definisjonen som ovenfor. Når angitt som å være «eventuelt substituert», kan alkanradikalen eller alkylhalvdelen være ikke-substituert med én eller flere substituenten (generelt én til 30 tre substituenten unntatt når det gjelder halogensubstituenten, slik som perklor eller perfluoralkyl), uavhengig valgt fra gruppen av opplistede substituenten.

[0014] «Aryl» viser til en aromatisk ring, slik som benzen, fenyl eller naftalen.

35 **[0015]** Uttrykket «terapeutisk effektiv mengde» betyr en mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen som (i) behandler den bestemte sykdommen, tilstanden eller lidelsen, (ii) demper, forbedrer eller eliminerer ett

eller flere symptomer på den bestemte sykdommen, tilstanden eller lidelsen eller (iii) forebygger eller forsinker utbrudd av ett eller flere symptomer på den bestemte sykdommen, tilstanden eller lidelsen beskrevet heri.

5 **[0016]** Begrepet «dyr» viser til mennesker (hunn eller hann), kjæledyr (f.eks. hunder, katter og hester), dyr som er kilde til mat, dyr i dyrehage, marine dyr, fugler og andre lignende dyrearter. «Spiselige dyr» viser til dyr som er kilde til mat, slik som storfe, griser, sauer og fjørfe.

10 **[0017]** Uttrykket «farmasøytisk akseptabel» angir at substansen eller sammensetningen må være kjemisk og/eller toksikologisk kompatibel med de andre ingrediensene omfattet av en formulering og/eller pattedyret som behandles dermed.

15 **[0018]** Begrepet "behandle, «behandling» innbefatter både forebyggende, dvs. profylaktisk og lindrende behandling.

20 **[0019]** Begrepet «modulere» eller «modulering» eller «modulator(er)», som anvendt heri, viser, med mindre annet angis, til inhiberingen av natrium-glukose-transporteren (særlig SGLT2) med forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, for derved delvis eller helt å hindre glukosetransport over transporteren.

25 **[0020]** Begrepet «forbindelser ifølge denne oppfinnelsen» (med mindre annet er spesifikt angitt) viser til forbindelser av formel (A), formel (B) og alle rene og blandede stereoisomerer (inkludert diastereoisomerer og enantiomerer), tautomerer og isotopisk merkede forbindelser. Hydrater og løsninger av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen anses å være sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen hvori forbindelsen er forbundet med henholdsvis vann eller løsemiddel. Forbindelsene kan også forekomme i én eller flere krystalliske
30 tilstander, dvs. som kokrystaller, polymorfer, eller de kan forekomme som amorfe faststoffer. Alle slike former er innbefattet i oppfinnelsen og kravene.

[0021] I én utførelsesform er forbindelsen er forbindelse ifølge formel (A).

35 **[0022]** I en annen utførelsesform er R^1 -OH.

[0023] I ytterligere en utførelsesform er R^2 -OH.

[0024] I enda ytterligere en utførelsesform er R^2 -O-CH₂CH₂OH.

[0025] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen inneholder asymmetriske eller kirale sentre og forekommer derfor i forskjellige stereoisomere former. Med mindre annet er angitt er intensjonen at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, samt blandinger derav, inkludert racemiske blandinger, er del av denne oppfinnelsen. I tillegg beskrives også geometriske og posisjonelle isomerer. Hvis en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen inkorporerer et dobbelt bånd eller en fusjonert ring, inkluderes f.eks. både *cis*-- og *trans*--former, samt blandinger, innenfor oppfinnelsens omfang.

[0026] Diastereomere blandinger kan separeres inn i deres individuelle diastereoisomerer på grunnlag av deres fysisk-kjemiske forskjeller ved fremgangsmåter velkjent for de med ferdigheter i faget, slik som ved kromatografi og/eller fraksjonskrystallisering, destillering, sublimering. Enantiomerer kan separeres ved konvertvering av den enantiomere blandingen til en diastereomer blanding ved reaksjon med en egnet optisk aktiv forbindelse (f.eks. kiralt tillegg, slik som kiralalkohol eller Mosher-syreklorid), separering av diastereoisomerer og konvertering (f.eks. hydrolysering) av de individuelle diastereoisomerene til de tilsvarende rene enantiomerer. Noen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan være atropisomerer (f.eks. substituerte biaryler) og anses som del av denne oppfinnelsen. Enantiomerer kan også separeres ved anvendelse av kiral HPLC (høyytelsesvæskekromatografi)-kolonne.

[0027] Det er også mulig at mellomproduktene og forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan forekomme i forskjellige tautomere former, og alle slike former innbefattes i oppfinnelsens omfang. Begrepet «tautomer» eller «tautomer form» viser til strukturelle isomerer av forskjellige energier, som er interkonvertible *via* en lavenergibarriere. Protontautomerer (også kjent som prototrope tautomerer) inkluderer interkonverteringer *via* migrasjon av et proton, slik som keto-enol- og imin-enamin-isomeriseringer. Et spesifikt eksempel på en proton-tautomer er imidazol-halvdelen hvor protonet kan migrere mellom de to nitrogenringene. Valenstautomerer inkluderer interkonverteringer ved gjenkjenning av noen av de bindende elektronene. Ekvilibrumet mellom lukket og åpen form av noen mellomprodukter (og/eller blandinger av mellomprodukter) ligner den aldose-involverte mutarotasjonsprosessen kjent for de med ferdigheter i faget.

[0028] Denne oppfinnelsen innbefatter også isotypisk merkede forbindelser som er identiske med de gjengitt heri, unntatt det faktum at ett eller flere atomer erstattes av et atom med en atommasse eller et massenummer forskjellig fra atommassen eller massenummeret som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotyper som kan inkorporeres inn i forbindelser ifølge oppfinnelsen, inkluderer isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor, jod og klorin, slik som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I og ^{36}Cl .

[0029] Visse isotopmerkede forbindelser ifølge denne oppfinnelsen (f.eks. de merket med ^3H og ^{14}C) er nyttige i forbindelse- og/eller substratumvevdistribusjonsassay. Triert (dvs. ^3H)- og karbon-14 (dvs. ^{14}C)-isotoper foretrekkes særlig, da de er enkle å fremstille og detektere. Substituering med tyngre isotyper, slik som deuterium (dvs. ^2H), kan videre tilføre visse terapeutiske fordeler, resulterende fra høyere metabolisk stabilitet (dvs. økt *in vivo*-halveringstid eller reduserte doseringskrav) og kan således foretrekkes i noen sammenhenger. Positron-emitterende isotoper slik som ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C og ^{18}F er nyttige for positronemisjonstomografi (PET)-studier for å undersøke substratumforekomst. Isotopisk merkede forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved følgende fremgangsmåter, hovedsakelig analogt med de offentliggjort i skjemaene og/eller eksemplene heri nedenfor, ved substituering av en isotopisk merket reagens med en ikke-isotopisk merket reagens.

[0030] Noen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også danne salter med farmasøytisk akseptable kationer eller anioner. Alle slike salter er innenfor omfanget av denne oppfinnelsen og de kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter, slik som ved kombinasjon av syre- og baseenheter, vanligvis i et stereoisomert forhold, i enten et vandig, ikke-vandig eller delvis vandig medium, slik som egnet. Saltene kan gjenvinnes ved filtrering, ved utfelling med et ikke-løsemiddel etterfulgt av filtrering, ved avdamping av løsemiddel, eller, når det gjelder vandige løsninger, ved frysetørring, slik som egnet. Forbindelsene oppnås i krystallin form ifølge fremgangsmåter kjent i faget, slik som ved oppløsning i egnet løsemiddel, slik som etanol, heksaner eller vann-/etanolblandinger.

[0031] Intensjonelt viser «farmasøytisk akseptable salter» til enten «farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalter» eller «farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter», avhengig av forbindelsens faktiske struktur. «Farmasøytisk

akseptable syreaddisjonssalter» er ment å gjelde alle ikke-toksiske organiske eller uorganiske syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen eller noen av dens mellomprodukter. Illustrerende uorganiske syrer som kan danne egnede salter, inkluderer hydroklor-, hydrorbom-, svolve- og fosforsyre og syremetallsalter, slik som natrium-monohydrogenortofosfat og kaliumhydrogensulfat. Illustrerende organiske syrer, som danner egnede salter, inkluderer mono-, di- og trikarboksylsyrer. Illustrerende for slike syrer er f.eks. eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzoinsyre, hydrokso-benzoinsyre, fenyleddiksyre, kanelsyre, salisylsyre, 2-fenoksybenzoinsyre, p-toluensulfonsyre og sulfonsyrer, slik som metansulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre. Slike salter kan forekomme i enten en hydrert eller hovedsakelig vannfri form. Generelt er syreaddisjonssaltene av disse forbindelsene løselige i vann og forskjellige hydrofile organiske løsemiddel.

«Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter» er ment å gjelde alle ikke-toksiske organiske eller uorganiske basetilsetningssalter av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen eller noen av dens mellomprodukter. Illustrerende baser som danner egnede salter, inkluderer kaliummetall- eller kalium-jordmetallhydroksider, slik som natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- eller bariumhydroksider; ammoniakk, og alifatiske, alisykliske eller aromatiske aminer, slik som metylamin, dimetylamin, trimetylamin og pikolin.

[0032] Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan syntetiseres ved syntetiseringsmåter som inkluderer prosesser analoge med de som er velkjent i kjemifaget, særlig i lys av beskrivelsen som gis heri. Startmaterialene er generelt tilgjengelige fra kommersielle kilder, slik som Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), eller kan enkelt fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåter velkjent for de med ferdigheter i faget (f.eks. fremstilles ved fremgangsmåter generelt beskrevet i Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Syntheses, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) eller Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, inkludert supplementer (også tilgjengelig via Beilstein-databasen, Internett)).

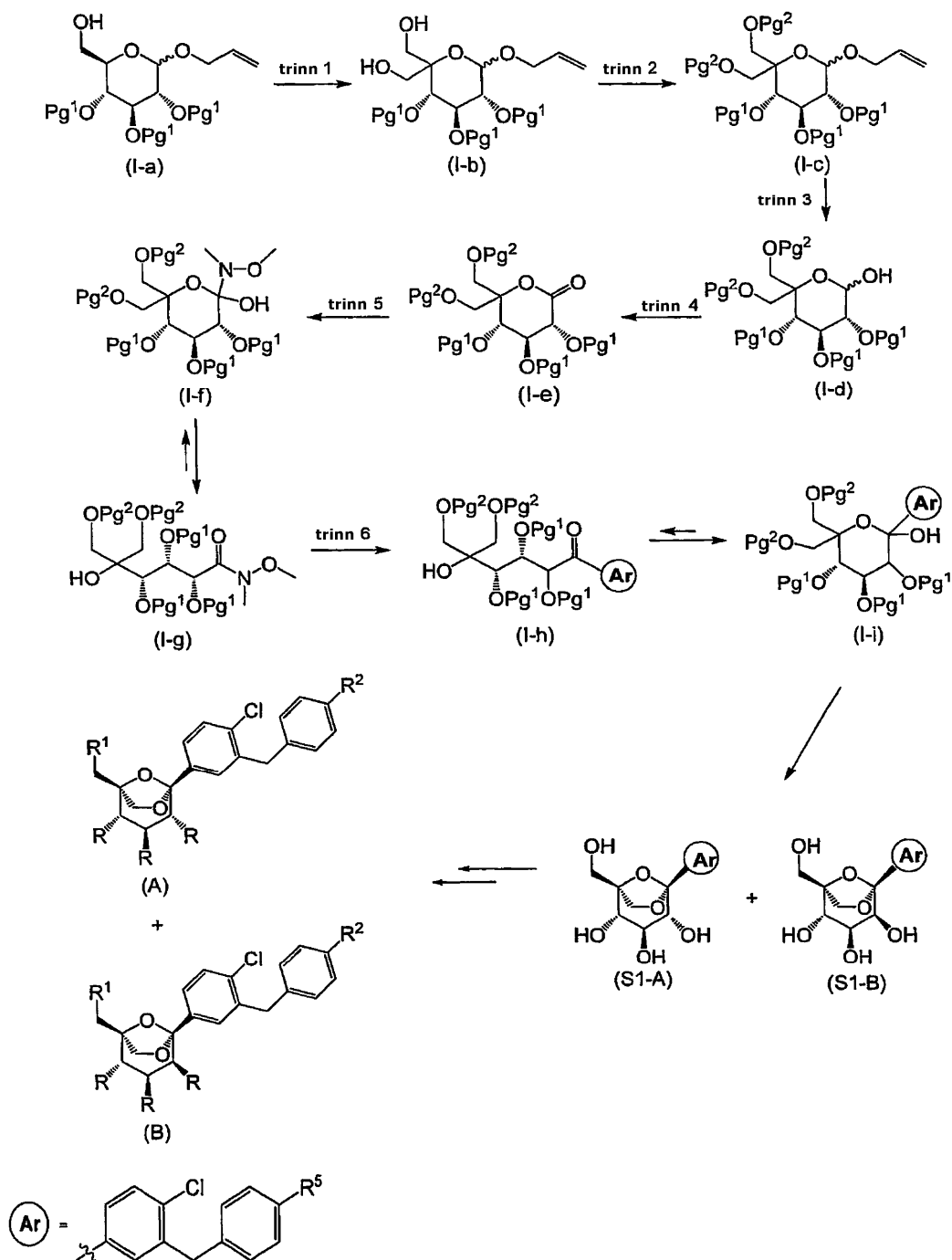
[0033] For illustrasjonsformål gir reaksjonsskjemaene som er fremstilt nedenfor, potensielle måter for syntetisering av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen samt viktige mellomprodukter. For en mer detaljert beskrivelse av de individuelle reaksjonstrinnene, se seksjonen med eksempler

nedenfor. De med ferdigheter i faget vil forstå at andre syntetiseringsmåter kan anvendes for å syntetisere de nyskapende forbindelsene. Selv om spesifikke startmaterialer og reagenser fremstilles i skjemaene og drøftes nedenfor, kan andre startmaterialer og reagenser enkelt substituere for å gi et mangfold av avledninger og/eller reaksjonsbetingelser. I tillegg kan mange av forbindelsene tilberedt ved fremgangsmåtene som beskrives nedenfor, modifiseres videre i lys av denne offentliggjøringen ved anvendelse av konvensjonell kjemi velkjent for de med ferdigheter i faget.

[0034] Ved fremstilling av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan det være nødvendig å beskytte fjernfunksjoner av mellomprodukter. Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av fjernfunksjonenes karakter og betingelsene for fremstillingsmetodene. En «hydroksybeskyttende gruppe» viser til en substituent for en hydroksygruppe som blokkerer eller beskytter hydroksyfunksjonen. Egenede hydroksybeskyttende grupper (O-Pg) inkluderer f.eks. allyl, acetyl (Ac), silyl (slik som trimetylsilyl (TMS) eller *tert*-butyldimetylsilyl (TBS)), benzyl (Bn), para-metoksybenzyl (PMB), trityl (Tr), *para*-bromobenzoyl, para-nitrobenzoyl, benzoyl (Bz), triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), benzyloksymetyl (BOM), p-metoksybenzyloksymetyl (PMBM), [(3,4-dimetoksybenzyl)oksy]metyl (DMBM), metoksymetyl (MOM), 2-metoksyetoksymetyl (MEM), metyltiometyl (MTM), 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl (SEM) og lignende (benzyliden for beskyttelse av 1,3-dioler). Behovet for slik beskyttelse fastsettes enkelt av én med ferdigheter i faget. For en generell beskrivelse av beskyttende grupper og deres anvendelse, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0035] Skjema 1 skisserer de generelle prosedyrene man kan anvende for å tilveiebringe forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

10



Plan 1

[0036] Allyl 2,3,4-tri-O-benzyl-D-glukopyranosid (I-a, hvor Pg^1 er en benzylgruppe) kan fremstilles ved fremgangsmåter beskrevet av Shinya Hanashima, et al., i *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**, 367 (2001); Patricia A. Gent et al. i *Journal of the Chemical Society, Perkin 1*, 1835 (1974); Hans Peter Wessel i *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **7**, 263, (1988); eller Yoko Yuasa, et al., i *Organic Process Research & Development*, **8**, 405-407 (2004). I trinn 1 i

skjema 1 kan hydroksymetylengruppen introduseres til glykosidet ved anvendelse av en Swern-oksidering etterfulgt av behandling med formaldehyd i nærvær av et kaliummetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid). Dette henvises til som en aldol-Cannizzaro-reaksjon. Swern-oksidering beskrives av Kanji Omura and Daniel Swern in Tetrahedron, **34**, 1651 (1978). Modifikasjoner av denne prosessen, kjent for de med ferdigheter i faget, kan også anvendes. Det kan f.eks. også anvendes andre anti-oksideranter, slik som stabilisert 2-iodoksybenzoinsyre beskrevet av Ozanne, A. et al. in Organic Letters, **5**, 2903 (2003), samt andre oksideranter kjent for de med ferdigheter i faget. Aldol Cannizzaro-sekvensen er beskrevet av Robert Schaffer i Journal of The American Chemical Society, **81**, 5452 (1959) og Amigues, E.J., et al., i Tetrahedron, **63**, 10042 (2007).

[0037] I trinn 2 i skjema 1 kan beskyttende grupper (Pg^2) tilsettes ved behandling av mellomprodukt (I-b) med de egnede reagensene og prosedyrene for den bestemte, ønskede beskyttelsegruppen. *P*-metoksybenzyl (PMB)-grupper kan f.eks. introduseres ved behandling av mellomprodukt (I-b) med *p*-metoksybenzylbromid eller *p*-metoksybenzylklorid i nærvær av natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid (DMF). Betingelser som involverer parametoksybenzyltrikloroacetimidat i nærvær av en katalyserende syremengde (f.eks. trifluorometansulfonsyre, metansulfonsyre eller kamfersulfonsyre) i et løsemiddel, slik som diklormetan, heptan eller heksaner, kan også anvendes. Benzyl (Bn)-grupper kan introduseres ved behandling av mellomprodukt (I-b) med benzylbromid eller benzylklorid i nærvær av natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid. Betingelser som involverer benzyltrikloroacetimidat i nærvær av en katalyserende syremengde (f.eks. trifluorometansulfonsyre, metansulfonsyre eller kamfersulfonsyre) i et løsemiddel, slik som diklormetan, heptan eller heksaner, kan også anvendes.

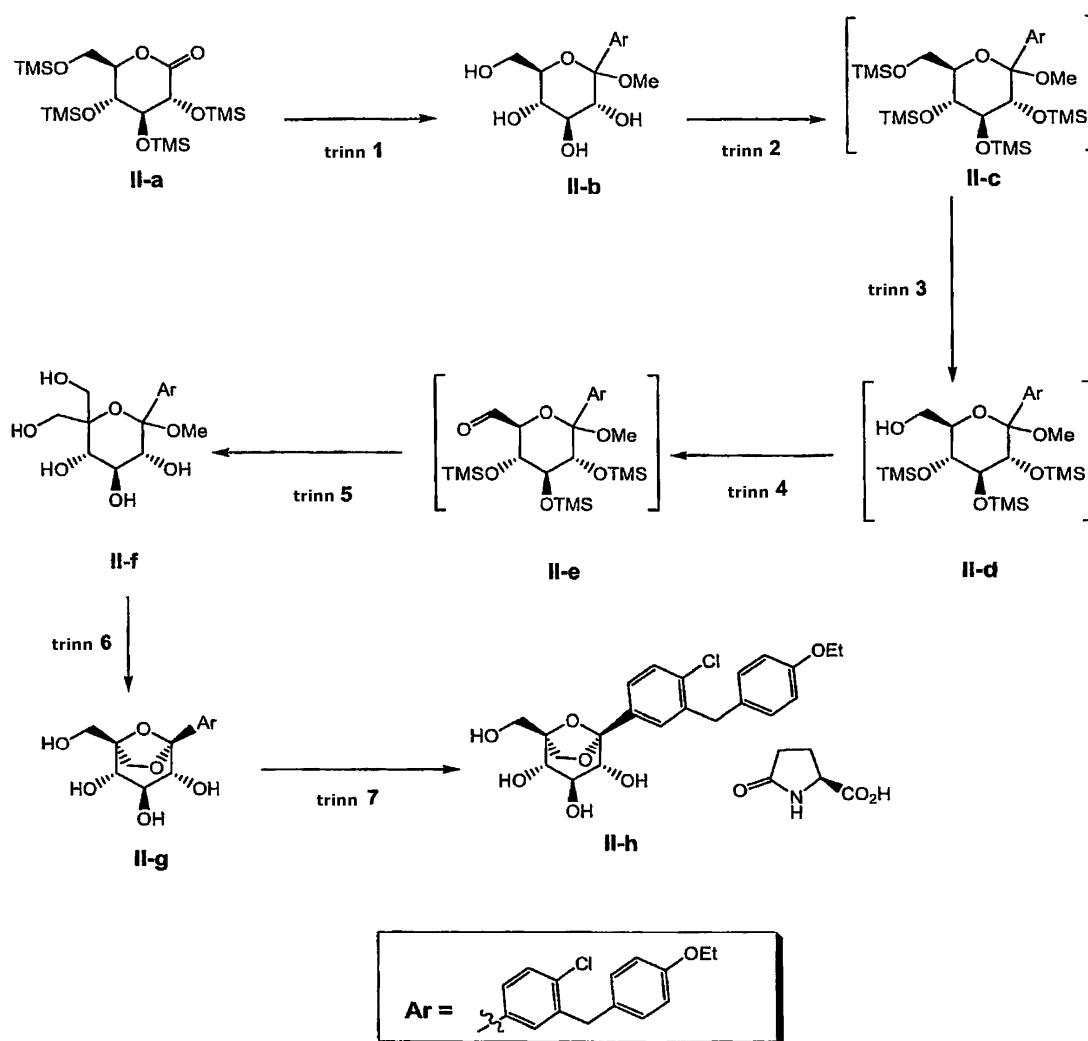
[0038] I trinn 3 i skjema 1 fjernes den alkylbeskyttende gruppen (f.eks. ved behandling med palladiumklorid i metanol; koløsemiddel, slik som diklormetan kan også anvendes; andre betingelser kjent for de med ferdigheter i faget kan også anvendes, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991) for å danne laktol (I-d).

[0039] I trinn 4 i skjema 1 danner oksidering av den ubeskyttede hydroksylgruppen til en oksogruppe (f.eks. Swern-oksidering) deretter laktonet (I-e).

[0040] I trinn 5 i skjema 1 reageres laktonet (I-e) med *N,O*-dimetylhydroksylaminhydroklorid for å danne det tilsvarende Weinreb-amidet som kan forekomme i ekvilibrum i en lukket/åpen form. (I-f/I-g). «Weinreb-amidet» (I-a) kan anvendes ved anvendelse av prosedyrer som er velkjente for de med ferdigheter i faget. Se Nahm, S. og S.M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, **22** (39), 3815-1818 (1981). Mellomprodukt (I-f/I-g) kan f.eks. fremstilles fra den kommersielt tilgjengelige *N,O*-dimetylhydroksylaminhydroklorid og et aktiveringsmiddel (f.eks. trimetylaluminum).

[0041] I trinn 6 i skjema 1 introduseres arylbenzylgruppen (Ar, hvor R⁵ er OEt, OTBS eller enhver egnet beskyttet forløper for R² som er omfattet av kravene) ved anvendelse av den ønskede organometalliske reagensen (f.eks. organolitiumforbindelse (ArLi) eller organomagnesiumforbindelse (ArMgX)) i tetrahydrofuran (THF) ved en temperatur som strekker seg fra omtrent -78 °C til omtrent 20 °C, etterfulgt av hydrolyse (ved å stå i protiske betingelser) til det tilsvarende laktolet (I-i) som kan være i ekvilibrum med det tilsvarende ketonet (I-h). Det brobyggende ketalmotivet som finnes i (A) og (B), kan fremstilles ved fjerning av beskyttelsegruppene (Pg²) ved anvendelse av de egnede reagensene for de anvendte beskyttelsegruppene. PMB-beskyttelsegruppene kan f.eks. fjernes ved behandling med trifluoreddiksyre i nærvær av anisol og diklormetan (DCM) ved omtrent 0 °C til omtrent 23 °C (romtemperatur). De gjenværende beskyttelsegruppene (Pg¹) kan deretter fjernes ved anvendelse av den egnede kjemien for den bestemte beskyttelsegruppen. Benzylbeskyttende grupper kan f.eks. fjernes ved behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd-svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved omtrent romtemperatur for å produsere forbindelser (S1-A) og (S1-B). Avhengig av R⁵ kan de således oppnådde forbindelsene deretter enkelt funksjonaliseres til andre forbindelser av struktur (A) og (B) fra den foreliggende oppfinnelsen ved anvendelse av velkjente manipuleringssekvenser for beskyttende og funksjonelle grupper, kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer.

[0042] Forbindelsene eller mellomproduktene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles som kokrystaller ved anvendelse av enhver egnet fremgangsmåte. Et representativt skjema for fremstilling av slike kokrystaller beskrives i skjema 2.



5

[0043] I skjema 2, hvor Me er metyl og Et er etyl, løses 1-(5-bromo-2-klorobenzyl)-4-etoksybenzene opp i 3:1, toluen: tetrahydrofuran etterfulgt av nedkjøling av den resulterende løsningen til $<-70^{\circ}\text{C}$. Til denne løsningen tilsettes heksyllitium mens reaksjonen opprettholdes ved $\leq 65^{\circ}\text{C}$, etterfulgt av omrøring i 1 time. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetylsilyloksy)-6-((trimetylsilyloksy)metyl)-tetrahydropyran-2-on (II-a) løses opp i toluen og den resulterende løsningen nedkjøles til -15°C . Denne løsningen tilsettes deretter til -70°C -aryllitiumløsningen, etterfulgt av omrøring i 1 time. En løsning av metansulfonsyre i metanol tilsettes deretter, etterfulgt av oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 til 24 timer.

10

15

Reaksjonen anses fullført når α -anomernivået er $\leq 3\%$. Reaksjonen alkaliseres deretter ved tilsetting av 5 M vandig natriumhydroksidløsning. De resulterende saltene filtreres av etterfulgt av konsentrasjon av løsningen med ubearbeidet produkt. 2-metyltetrahydrofuran tilsettes som koløsemiddel og den organiske fasen ekstraheres to ganger med vann. Den organiske fasen konsentreres deretter 4 volumer i toluen. Dette konsentratet tilsettes deretter til en 5:1 heptan-toluen-løsning som forårsaker dannelse av presipitat. Faststoffene samles deretter inn og tørkes under vakuum for å gi et faststoff.

[0044] I trinn 2 i skjema 2 tilsettes imidazol til (II-b) i metylenklorid, etterfulgt av nedkjøling til 0 °C, og deretter tilsettes trimetylsilylchlorid for å gi det perisylerte produktet. Reaksjonen varmes til romtemperatur og bråkjøles ved tilsetting av vann, og den organiske fasen vaskes med vann. Denne ubearbeidede metylenkloridløsningen av (II-c) tørkes over natriumsulfat og videreføres deretter som ubearbeidet produkt til neste trinn.

[0045] I trinn 3 av skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-c) i metylenklorid til lavt volum, og deretter byttes løsemidlet ut med metanol. Metanolløsning av (II-c) nedkjøles til 0 °C, deretter tilsettes 1 mol% av kaliumkarbonat som en løsning i metanol, etterfulgt av omrøring i 5 timer. Reaksjonen bråkjøles deretter ved tilsetting av 1 mol% eddiksyre i metanol, etterfulgt av oppvarming til romtemperatur, løsemiddelutskifting til etylacetat og deretter filtrering av den små mengden uorganiske faststoff. Den ubearbeidede etylacetatløsningen av (II-d) tas direkte inn i det neste trinnet.

[0046] I trinn 4 av skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-d) til lavt volum, deretter fortynnes den med metylenklorid og dimetylsulfoksid. Trietylamin tilsettes, etterfulgt av nedkjøling 10 °C, og deretter tilsettes svoveltrioksidpyridinkompleks i 3 porsjoner som et faststoff ved 10-minutters intervaller. Reaksjonen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved 10 °C før bråkjøling med vann og oppvarming til romtemperatur. Fasene separeres, etterfulgt av vasking av metylenkloridsjiktet med vandig ammoniumklorid. Den ubearbeidede metylenkloridløsningen av (II-e) tas direkte inn i det neste trinnet.

[0047] I trinn 5 av skjema 2 konsentreres den ubearbeidede løsningen av (II-e) i metylenklorid til lavt volum, og deretter byttes løsemidlet ut med etanol. Tretti ekvivalenter av vandig formaldehyd tilsettes, etterfulgt av oppvarming til 55 °C.

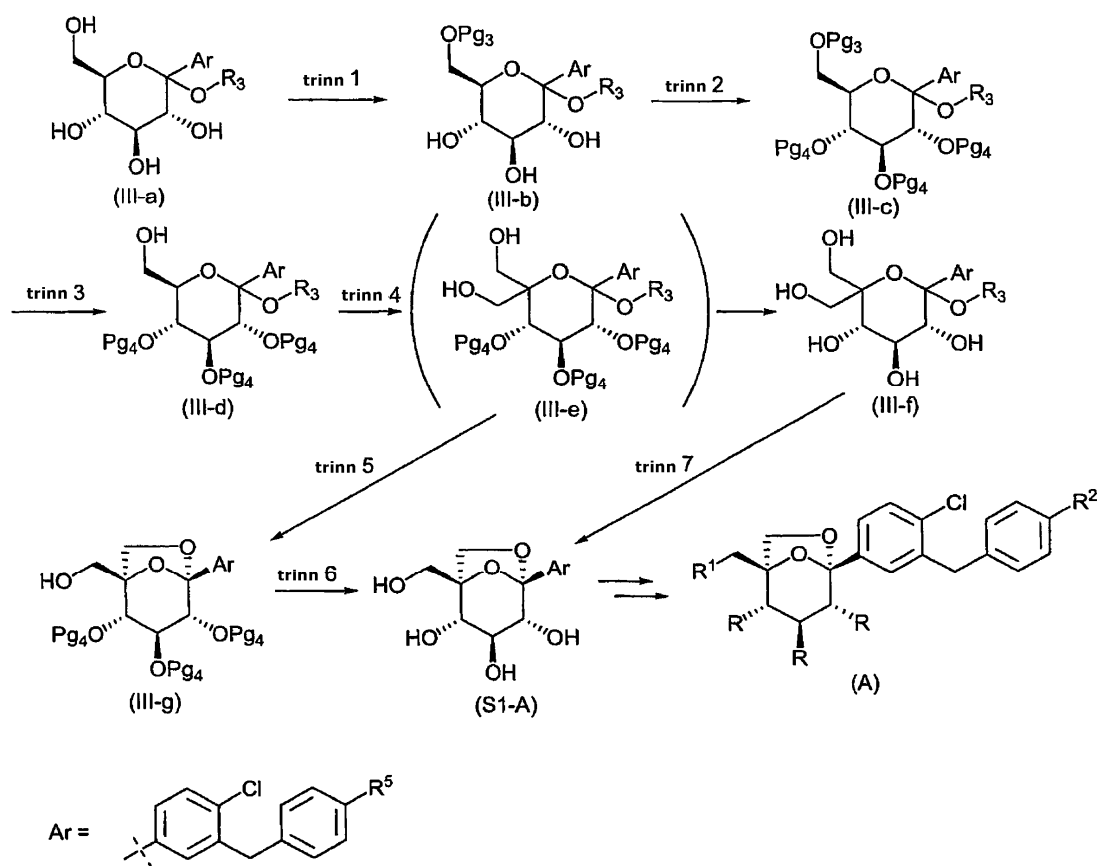
En vandig løsning av 2 ekvivalenter av kaliumfosfat, tribasisk tilsettes etterfulgt av omrøring i 24 timer ved 55 °C. Reaksjonstemperaturen økes deretter til 70 °C i ytterligere 12 timer. Reaksjonen nedkjøles til romtemperatur, fortynnes med *tert*-butylmetyleter og saltløsning. Fasene separeres, etterfulgt av utskifting av løsemiddel for den organiske fasen til etylacetat. Etylacetatfasen vasket deretter med saltløsning og konsentreres til lavt volum. Det ubearbeidede konsentratet renses deretter på silikagelflashkromatografi eluert med 5 % metanol, 95 % toluen. Produkt inneholdende fraksjoner kombineres og konsentreres til lavt volum. Metanol tilsettes, etterfulgt av omrøring inntil utfelling finner sted. Suspensjonen nedkjøles og faststoffene samles inn og skylles med heptan, etterfulgt av tørking. Produkt (II-f) isoleres som et faststoff.

[0048] I trinn 6 i skjema 2 løses forbindelsen (II-f) opp i 5 volumer metylenklorid, etterfulgt av tilsetningen av 1 mol% SiliaBond® sulfonsyre og omrøring i 18 timer ved romtemperatur. Syrekatalysten filtreres av og metylenkloridløsningen av (II-g) tas direkte inn i det neste trinnet for ko-krystalliseringsprosedyren.

[0049] I trinn 7 av skjema 2 konsentreres metylenkloridløsningen av (II-g), og deretter byttes løsemidlet ut med 2-propanol. Vann tilsettes, etterfulgt av oppvarming til 55 °C. En vandig løsning av L-pyroglutaminsyre tilsettes, etterfulgt av avkjøling av den resulterende løsningen til romtemperatur. Løsningen sås og granuleres deretter i 18 timer. Etter avkjøling samles faststoffene inn og skylles med heptan, etterfulgt av tørking. Produkt (II-h) isoleres som et faststoff.

[0050] En alternativ syntetiseringsmåte for forbindelsene (S1-A) fremstilles i skjema 3 og beskrives nedenfor.

16



Plan 3

[0051] Syntesen av (III-a) hvor R_3 er et alkyl- eller fluorsubstituert alkyl (unntatt for karbonet som tilgrenser oksygenatomet), kan fremstilles på en lignende måte som beskrevet i trinn 1 av skjema 2. I trinn 1 i skjema 3 beskyttes den primære hydroksylgruppen selektivt av en egnet beskyttende gruppe. En trityl-gruppe ($Pg_3 = \text{Tr}$) kan introduseres ved behandling av mellomprodukt (III-a) med klorotrifenylnmetan i nærvær av en base, slik som pyridin i et løsemiddel slik som toluen, tetrahydrofuran eller diklorometan, ved en temperatur i området på fra 0 grader Celsius til omtrent romtemperatur. Ytterligere eksempler på slike beskyttelsegrupper og eksperimentelle betingelser er kjent for de med ferdigheter i faget og kan finnes i T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0052] I trinn 2 i skjema 3 kan de sekundære hydroksylgruppene beskyttes av de egnede beskyttelsegruppene. Benzyl-grupper (Pg_4 er Bn) kan f.eks. introduseres ved behandling av mellomprodukt (III-b) med benzylbromid eller benzylklorid i nærvær av natriumhydride, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid ved en

temperatur i området fra omtrent 0 grader Celsius til omtrent 80 grader Celcius. Acetyl- eller benzoyl-grupper ($Pg_4 = \text{Ac}$ eller Bz) kan introduseres ved behandling av mellomprodukt (III-b) med acetylklorid, acetylbromid eller eddikanhydrid eller benzoylklorid eller benzoinanhydrid i nærvær av en base slik som trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin eller 4-(dimetylamino)pyridin i et løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller diklorometan ved en temperatur i området på fra omtrent 0 grader Celsius til omtrent 80 grader Celsius.

[0053] I trinn 3 i skjema 3 avbeskyttes den primære hydroksylgruppen for å lede til mellomprodukt (III-d). Når Pg_3 er Tr, behandles mellomprodukt (III-c) i nærvær av en syre, slik som *para*-toluensulfonsyre i et alkoholisk løsemiddel, slik som metanol ved en temperatur i området på fra omtrent -20 grader Celsius til omtrent romtemperatur, for å gi mellomprodukt (III-d). Koløsemiddel slik som kloroform kan anvendes.

[0054] I trinn 4 i skjema 3 introduseres en hydroksymetylengruppe gjennom en prosess lignende den som allerede er beskrevet i skjema 1 (trinn 1) og skjema 2 (trinn 4 og 5). Andre kilder til formaldehyd, slik som paraformaldehyd i et løsemiddel slik som etanol ved en temperatur i området på fra omtrent romtemperatur til omtrent 70 grader Celsius i nærvær av et kaliummetallalkoksid, kan også anvendes i dette trinnet. Når Pg_4 er Bn gir dette trinnet mellomprodukt (III-e) og når Pg_4 er Ac eller Bz, gir dette trinnet mellomprodukt (III-f).

[0055] I trinn 5 i skjema 3 behandles mellomprodukt (III-e) med en syre slik som trifluoreddiksyre eller et syreresin i et løsemiddel slik som diklorometan ved en temperatur i området på omtrent fra -10 grader Celsius til omtrent romtemperatur for å produsere mellomprodukt (III-g).

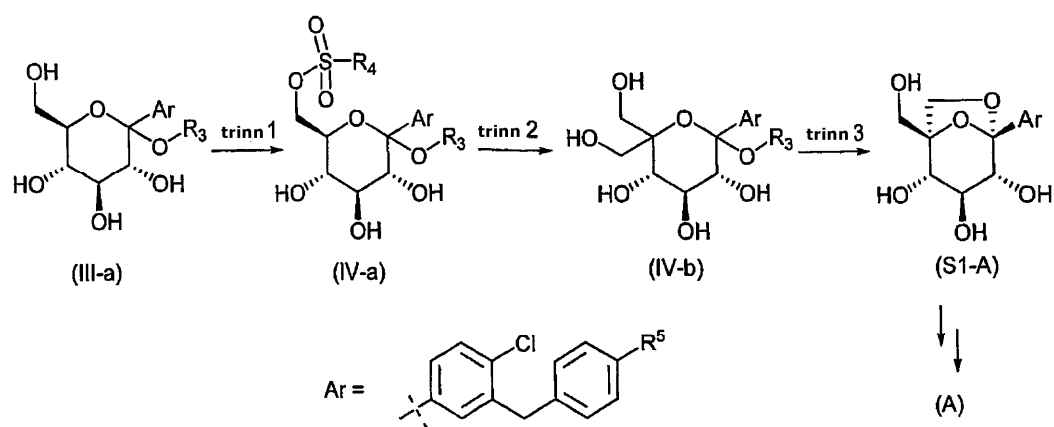
[0056] I trinn 6 i skjema 3 kan de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg_4) deretter fjernes ved anvendelse av den egnede kjemien for den bestemte beskyttelsegruppen. Benzylbeskyttende grupper kan f.eks. fjernes ved behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd-svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved omtrent romtemperatur for å produsere forbindelser (S1-A).

[0057] I trinn 7 i skjema 3 behandles mellomprodukt (III-f) med en syre slik som trifluoreddiksyre eller et syreresin i et løsemiddel slik som diklorometan

ved en temperatur i området på omtrent fra -10 grader Celsius til omtrent romtemperatur for å produsere produkt (S1-A).

[0058] Avhengig av R^5 kan de således oppnådde forbindelsene deretter enkelt funksjonaliseres til andre forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen av struktur (A) ved anvendelse av velkjente manipuleringssekvenser for beskyttende og funksjonelle grupper, kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer.

[0059] Et annet alternativt skjema for syntetisering av produkt (A) fremstilles i skjema 4 og beskrives nedenfor.



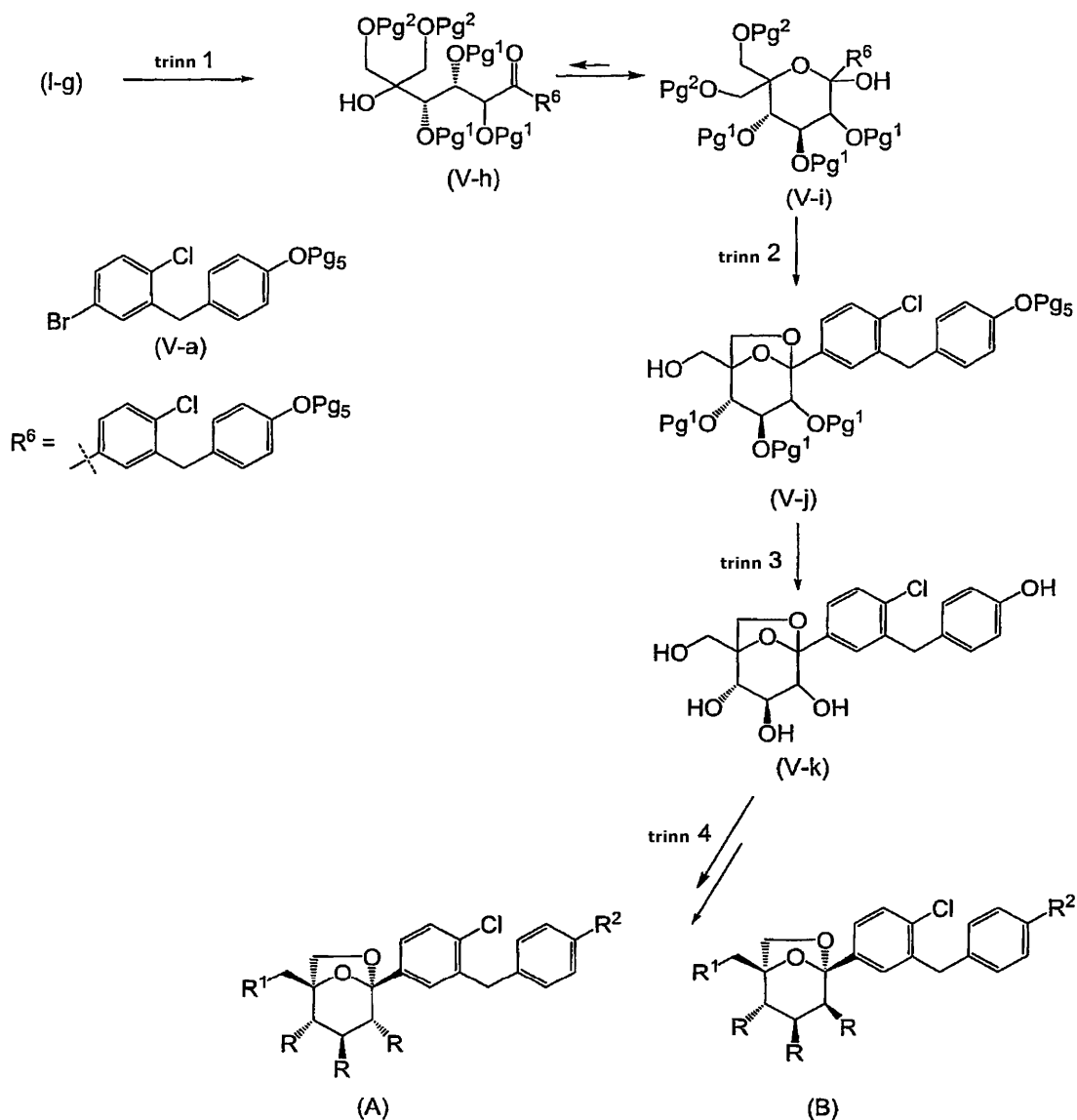
Plan 4

[0060] I trinn 1 av skjema 4 behandles mellomprodukt (III-a) med det egnede arysulfonylkloridet R_4SO_2Cl eller arysulfonanhydrid $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$ (hvor R_4 er en eventuelt substituert arylgruppe, slik som finnes i arysulfonylklorider 4-metyl-benzensulfonylklorid, 4-nitro-benzensulfonylklorid, 4-fluoro-benzensulfonylklorid, 2,6-diklorid-benzensulfonylklorid, 4-fluoro-2-metyl-benzensulfonylklorid og 2,4,6-trikloro-benzensulfonylklorid og i arysulfonanhydrid, p-toluensulfonanhydrid) i nærvær av en base slik som pyridin, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra omtrent -20 grader Celsius til omtrent romtemperatur. Noen Lewis-syrer, slik som sink(II)-bromid, kan anvendes som tilsetningsstoff.

[0061] I trinn 2 i skjema 4 underkastes mellomprodukt (IV-a) en Kornblum-type oksidering (se Kornblum, N., et al., *Journal of The American Chemical Society*, **81**, 4113 (1959)) for å produsere det tilsvarende aldehydet som kan

- forekomme i ekvilibrium med det tilsvarende hydratet og/eller den hemiacetale formen. Mellomprodukt (IV-a) behandles f.eks. i nærvær av en base, slik som puridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-kollidin, *N,N*-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamin)pyridin i et løsemiddel, slik som dimetylsulfoksid ved en
- 5 temperatur i området på fra omtrent romtemperatur til omtrent 150 grader Celsius. Det produserte aldehydmellomproduktet underkastes deretter aldol(Cannizzaro-betingelsene beskrevet for trinn 1 (skjema 1) og trinn 5 (skjema 2), for å produsere mellomprodukt (IV-b).
- 10 **[0062]** I trinn 3 i skjema 4 behandles mellomprodukt (IV-b) med en syre slik som trifluoreddiksyre eller et syreresin i et løsemiddel slik som diklorometan ved en temperatur i området på omtrent fra -10 grader Celsius til omtrent romtemperatur, for å produsere produkt (S1-A). Avhengig av R^5 kan de således oppnådde
- 15 forbindelsene deretter enkelt funksjonaliseres til andre forbindelser av struktur (A) ifølge den foreliggende oppfinnelsen som er omfattet av kravene, ved anvendelse av velkjente manipuleringssekvenser for beskyttende og funksjonelle grupper, kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer.
- 20 **[0063]** Forbindelse (A) og (B) ifølge den foreliggende oppfinnelsen også oppnås via prosessen beskrevet i skjema 5.

20



Plan 5

[0064] I trinn 1 i skjema 5, som tilveiebringer mellomprodukt (V-i), gjennomføres trinnet med tilsetning av organometallet på en lignende måte som den beskrevet i skjema 1, trinn 6, ved anvendelse av den organometalliske reagensen avledet fra (V-a), hvor Pg₅ er en egnet beskyttelsegruppe for hydroksylgruppen. Pg₅ kan f.eks. være en *tert*-butyldimetylsilylgruppe (TBS) (se US2007/0054867 for fremstilling av f.eks. {4-[(5-bromo-2-kloro-fenyl)-metyl]-fenoksy}-*tert*-butyl-dimetyl-silan).

[0065] I trinn 2 i skjema 5, når Pg² = PMB, behandles mellomprodukt (V-i) med en syre slik som trifluoreddiksyre, metansulfonsyre eller et syreresin i nærvær av anisol i et løsemiddel slik som diklorometan ved en temperatur i området på omtrent fra -10 grader Celsius til omtrent romtemperatur, for å produsere mellomprodukt (V-j).

[0066] I trinn 3 i skjema 5 kan beskyttelsegruppene (Pg_5) og (Pg^1) fjernes for å gi (V-k). Vanligvis er (Pg_5) TBS, og Pg^1 er Bn. Under disse forholdene fjernes beskyttelsegruppene ved sekvensiell behandling av (V-j) med 1) tetrabutylammoniumfluorid i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran eller 2-metyltetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra 0 grader Celsius til omtrent 40 grader Celsius og 2) behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd-svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved omtrent romtemperatur. I denne sekvensen er rekkefølgen på de 2 reaksjonene omskiftelig.

[0067] I trinn 4 i skjema 5 kan f.eks. mellomprodukt (V-k) behandles med et ønsket alkyleringsmiddel under klassiske betingelser for selektivt å alkylere fenolgruppen. De således oppnådde forbindelsene kan videre deretter enkelt funksjonaliseres til andre forbindelser av struktur (A) og (B) ifølge den foreliggende oppfinnelsen som er omfattet av kravene, ved anvendelse av velkjente manipuleringssekvenser for beskyttende og funksjonelle grupper, kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer.

[0068] Én med ferdigheter i faget vil også forstå at kjemien som beskrives ovenfor i skjema 1 til 5, representerer forskjellige måter å oppnå mellomprodukt (V-k) på.

[0069] Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen er nyttige i behandlingen av sykdommer, tilstander og/eller lidelser modulert av inhiberingen av natrium-klukose-transportere (særlig SGLT2); en annen utførelsesform av denne oppfinnelsen er derfor en farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen (inkludert sammensetningene og prosessene anvendt deri) kan også anvendes i fremstillingen av et medikament for de terapeutiske anvendelsene beskrevet heri.

[0070] En typisk formulering fremstilles ved blanding av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og et bæremiddel, en fortynner eller eksipient. Egnede bæremiddel, fortynnere og eksipienter er velkjent for de med ferdigheter i faget og inkluderer materialer slik som karbohydrater, vokser, vannløselige- og/eller oppsvulmingsbare polymerer, hydrofile eller hydrofobe materialer, gelatin, oljer, løsemiddel, vann og lignende. Det bestemte bæremidlet, fortynneren eller eksipienten som anvendes, vil avhenge av midlene ved og

formålet for hvilket forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen anvendes. Løsemiddel velges generelt basert på løsemiddel anerkjent av de med ferdigheter i faget som sikre (GRAS) ved administrering til et pattedyr. Generelt er løsemiddel ikke-toksiske, vandige løsemiddel, slik som vann og andre ikke-toksiske løsemiddel som er løselige i eller kan blandes med vann. Egnede vandige løsemiddel inkluderer vann, etanol, propylenglykol, polyetylenglykoler (f.eks. PEG400, PEG300) osv. og blandinger derav. Formuleringene kan også inkludere én eller flere buffere, stabiliseringsstoff, overflatemiddel, fuktingsmiddel, smøremiddel, emulgatorer, suspensjonsmiddel, konserveringsmiddel, antioksidanter, opasitetsmiddel, glidemiddel, prosesseringshjelpstoff, fargestoff, søtningsmiddel, parfymemiddel, smaksstoff og andre kjente tilsetningsstoffer for å gi en elegant presentasjon av legemidlet (dvs. en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav) eller bistå i produksjonen av det farmasøytiske produktet (dvs. medikamentet).

[0071] Formuleringene kan tilbered ved anvendelse av konvensjonelle oppløsnings- og blandingsprosesser. Bulk-legemiddelsubstansen (dvs. forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen eller stabilisert form av forbindelsen (f.eks. kompleks med syklodekstrin-avledning eller annet kjent komplekseringsmiddel)) løses opp i et egnet løsemiddel i nærvær av én eller flere av eksipientene beskrevet ovenfor. Forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen formuleres typisk til en farmasøytisk doseform for å gi en dosering av legemidlet som er enkel å kontrollere, og for å gi pasienten et elegant og lett håndterlig produkt.

[0072] De farmasøytiske sammensetningene inkluderer også løsemiddel og hydrater av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen. Begrepet «oppløsning» viser til et molekylkompleks ifølge denne oppfinnelsen (inkludert farmasøytisk akseptable salter derav) med ett eller flere løsemiddelmolekyler. Slike løsemiddelmolekyler er de som vanligvis anvendes i det farmasøytiske faget, som er kjent å være harmløs for mottakeren, f.eks. vann, etanol, etylenglykol og lignende. Begrepet «hydrat» viser til komplekset hvor løsemiddelmolekylet er vann. Oppløsningene og/eller hydratene forekommer fortrinnsvis i krystallisk form. Andre løsemiddel kan anvendes som mellomstadieløsemiddel ved fremstilling av én eller flere oppløsninger, slik som metanol, metyl t-butyleter, etylacetat, metylacetat (S)-propylenglykol, (R)-propylenglykol, 1,4-butyn-diol og lignende. Krystallformene kan også forekomme som kompleks med andre harmløse små

molekyler, slik som L-fhenylalanin, L-prolin, L-pyroglutaminsyre, som kokrystaller eller oppløsninger eller hydrater av det kokrystalline materialet. Oppløsningene, hydratene og de kokrystalline forbindelsene kan fremstilles ved fremgangsmåter beskrevet i PCT-publikasjonsnr. WO 08/002824, inkorporert heri ved henvisning, eller andre fremgangsmåter velkjent for de med ferdigheter i faget.

[0073] Den farmasøytiske sammensetningen (eller formuleringen) for anvendelse kan pakkes på en rekke forskjellige måter, avhengig av administrasjonsmåten for legemidlet. En artikkel for distribusjon inkluderer vanligvis en beholder som har den farmasøytiske formuleringen i en egnet form deponert deri. Egnede beholdere er velkjent for de med ferdigheter i faget og inkluderer materialer slik som flasker (plastikk og glass), poser, ampuller, plastikkposer, metallsylindere og lignende. Beholderen kan også inkludere inngrepsikker montering for å hindre uønsket tilgang til pakkens innhold. Beholderen har i tillegg plassert derpå en etikett som beskriver innholdet i beholderen. Etiketten kan også inkludere relevante advarsler.

[0074] Videre beskrives en fremgangsmåte for behandling av sykdommer, tilstander og/eller lidelser modulert ved inhiberingen av natrium-glukose-transportører hos et dyr, som inkluderer administrering til dyret i behov av slik behandling, av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel. Denne fremgangsmåten er særlig nyttig i behandling av sykdommer, tilstander og/eller lidelser som har fordel av inhibering av SGLT2.

[0075] Ett aspekt ved denne oppfinnelsen er behandlingen av fedme og fedmerelaterte sykdommer (f.eks. overvekt, vektøkning eller vedlikehold av vekt).

[0076] Fedme og overvekt defineres vanligvis av kroppsmasseindeks (BMI), som korreleres med totalt kroppsfett og estimerer den relative risikoen for sykdom. BMI beregnes etter vekt i kilogram delt på kvadratet av høyde i meter (kg/m^2). Overvekt defineres typisk som en BMI på 25–29,9 kg/m^2 og fedme defineres typisk som en BMI på 30 kg/m^2 . Se f.eks. National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH-publikasjonsnr. 98-4083 (1998).

[0077] I tillegg beskrives behandlingen eller forsinkingen av progresjonen eller utbruddet av diabetes eller diabetesrelaterte lidelser, inkludert type 1 (insulin-avhengig diabetes mellitus, også henvist til som «IDDM») og type 2 (ikke-insulin-avhengig diabetes mellitus, også henvist til som «NIDDM»)-diabetes, svekket glukosetoleranse, forsinket sårtilheling, hyperinsulinemi, forhøyet innhold av fettsyrer i blodet, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, syndrom-X, forhøyede nivåer av høytetthetslipoprotein, insulinresistens, hyperglysemi og diabeteskomplikasjoner (slik som aterosklerose, koronar hjertesykdom, slag, perifer karsykdom, nefropati, høyt blodtrykk, nevropati og retinopati).

[0078] Videre beskrives behandlingen av fedme-komorbiditeter, slik som metabolismesyndrom. Metabolismesyndrom inkluderer sykdommer, tilstander eller lidelser, slik som dyslipidemi, høyt blodtrykk, insulinresistens, diabetes (f.eks. type 2-diabetes), koronar hjertesykdom og hjertesvikt. For mer detaljert informasjon om metabolismesyndrom, se f.eks. Zimmet, P.Z., et al., «The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?», Diabetes & Endocrinology, **7**(2), (2005); og Alberti, K.G., et al., i Lancet, **366**, 1059-62 (2005).

[0079] Administrering av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen gir fortrinnsvis en statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i minst én hjerte-karsykdom-risikofaktor, slik som reduksjon av plasmaleptin, C-reaktivt protein (CRP) og/eller kolesterol, sammenlignet med en bindemiddelkontroll uten legemiddel. Administrering av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan også gi en statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i serum glukosenivåer.

[0080] For et normalt voksent menneske med en kroppsvekt på omtrent 100 kg er vanligvis en dose på fra omtrent 0,001 mg til omtrent 10 mg pr. kilogram kroppsvekt tilstrekkelig, fortrinnsvis på fra omtrent 0,01 mg/kg til omtrent 5,0 mg/kg, mer fortrinnsvis fra omtrent 0,01 mg/kg til omtrent 1 mg/kg. Noe variabilitet i den generelle doseringsrekkevidden kan imidlertid være nødvendig avhengig av alder og vekt for individet som skal behandles, den intenderte administrasjonsmåten, den bestemte forbindelsen som skal administreres og lignende. Fastsetting av rekkevidden for dosering og optimale doser for en bestemt pasient er godt innenfor evnen til én med vanlige ferdigheter i faget ved fordel av den foreliggende offentliggjøringen. Det må også bemerkes at forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan anvendes i vedvarende-frisettingsformuleringer, kontrollert

frisettingsformuleringer og forsinket-frisettingsformuleringer, hvis former også er velkjente for én med vanlige ferdigheter i faget.

[0081] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også anvendes sammen med andre farmasøytiske middel for behandlingen av sykdommene, tilstandene og/eller lidelsene beskrevet heri. Fremgangsmåter for behandling som inkluderer administrering av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen i kombinasjon med andre farmasøytiske middel beskrives derfor også. Egnede farmasøytiske middel som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, inkluderer anti-fedmemiddel (inkludert appetittreduserende middel), anti-diabetesmiddel, anti-hyperglysemimiddel, lipidreduserende middel, anti-inflammatoriske middel og blodtrykksenkende middel.

[0082] Egnede anti-fedmemiddel inkluderer cannabinoid-1 (CB-1)-antagonister (slik som rimonabant), 11 β -hydroksysteroiddehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1)-inhibitorer, stearyl-CoA-desaturase-1 (SCD-1)-inhibitor, MCR-4-agonister, kolesystokinin-A (CCK-A)-agonister, monoamingjenopptaksinhibitorer (slik som sibutramin), sympatomimetiske middel, β_3 -adrenergagonister, dopaminagonister (slik som bromokriptin), melanocyststimulerende hormonanaloger, 5HT_{2c}-agonister, melaninkonsentrasjonshormonantagonister, leptin (OB-proteinet), leptinanaloger, leptinagnoister, galaninantagonister, lipase-inhibitorer (slik som tetrahydrolipstatin, dvs. orlistat), anoreximiddel (slik som en bombesinagonist), neuropeptid-Y-antagonister (f.eks. NPY Y5-antagonister), PYY₃₋₃₆ (inkludert analoger derav), tyromimetiske middel, dehydroepiandrosteron eller en analog derav, glukokortikoidagonister eller -antagonister, oreksinantagonister, glukagon-lignende peptid-1-agonister, ciliar-nevrotropiske faktorer (slik som Axokine™ tilgjengelig fra Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY og Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), humane agouti-relaterte protein (AGRP)-inhibitorer, ghrelinantagonister, histamin 3-antagonister eller -inversagonister, neuromedin U-agonister, MTP/ApoB-inhibitorer (f.eks. tarmselektive MTP-inhibitorer, slik som dirlotapid), opioidantagonist, oreksinantagonist og lignende.

[0083] Foretrukne anti-fedmemiddel for anvendelse i kombinasjonsaspektene av denne oppfinnelsen inkluderer CB-1-antagonister (f.eks. rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS No. 464213-10-3) og AVE1625 (CAS No. 358970-97-5)), tarmselektive MTP-inhibitorer (f.eks. dirlotapid, mitratapid og implitapid, R56918 (CAS No. 403987) og CAS No. 913541-47-6),

CCKa-agonister (f.eks. N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmetyl)-5-okso-1-fenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamid beskrevet i PCT-publikasjonsnr. WO 2005/116034 eller amerikansk publikasjonsnr. 2005-0267100 A1), 5HT_{2c}-agonister (f.eks. lorkaserin), MCR4-agonist (f.eks. forbindelser beskrevet i US 6,818,658), lipase-inhibitor (f.eks. Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (som anvendt heri inkluderer «PYY₃₋₃₆» analoger, slik som peglatert PYY₃₋₃₆ f.eks. de beskrevet i amerikansk pulikasjonnr. 2006/0178501), opioid-antagonister (f.eks. naltrekson), oleoyl-estron (CAS No. 180003-17-2), obinepitid (TM30338), pramlintid (Symlin®), tesofensin (NS2330), leptin, liraglutid, bromokriptin, orlistat, eksenatid (Byetta®), AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) og sibutramin. Fortrinnsvis administreres forbindelser ifølge denne oppfinnelsen og kombinasjonsterapier sammen med trening og en fornuftig diett.

[0084] Egnede anti-diabetesmiddel inkluderer en acetyl-CoA-karboksylase-2 (ACC-2)-inhibitor, en fosfodiesterase (PDE)-10-inhibitor, en diacylglycerol-acyltransferase (DGAT) 1- eller 2-inhibitor, et sulfonylurea (f.eks. acetoheksamid, klorpropamid, diabines, glibenklamid, glipizid, glyburid, glimepirid, gliclazid, glipentid, gliquidon, glisolamid, tolazamid og tolbutamid), et meglitinid, en α -amylaseinhibitor (f.eks. tendamistat, trestatin og AL-3688), en α -glukosidshydrolaseinhibitor (f.eks. akarbose), en α -glukosidaseinhibitor (f.eks. adiposin, kamiglibose, emiglitat, miglitol, voglibose, pradimicin-Q og salbostatin), en PPAR γ -agonist (f.eks. balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, rosiglitazon og troglitazon), en PPAR α/γ -agonist (f.eks. CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 og SB-219994), en biguanid (f.eks. metformin), en glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1)-agonist (f.eks. eksendin-3, eksendin-4, og liraglutid), en protein tyrosinfosfatase-1B (PTP-1 B)-inhibitor (f.eks. trodusquemine, hyrtiosalekstrakt og forbindelser offentliggjort av Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, **12**(9/10), 373-381 (2007)), SIRT-1-inhibitor (f.eks. reservatrol), en dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV)-inhibitor (f.eks. sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saksagliptin), en insulinsekretagog, en fettsyreoksideringsinhibitor, en A1-antagonist, en c-jun-amino-terminalkinase (JNK)-inhibitor, insulin, en insulinetterligner, en glykogenfosforylaseinhibitor, en VPAC2-reseptoragonist og en glukokinaseaktivator. Foretrukne anti-diabetesmiddel er metformin- og DPP-IV-inhibitorer (f.eks. sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saksagliptin).

[0085] Egnede anti-inflammatoriske middel inkluderer middel til forebygging og behandling av infeksjoner i genitalia og urinveiene. Eksemplariske middel inkluderer tranebær (dvs. *Vaccinium macrocarpon*) og tranebærderivater, slik som tranebærsaft, tranebærekstrakter eller tranebærflavonoler. Tranebærekstrakter kan inkludere én eller flere flavonoler (dvs. antocyaniner og proantocyanidiner) eller en renset tranebærflanolforbindelse, inkludert myricetin-3- β -xylopyranosid, quercetin-3- β -glukosid, quercetin-3- α -arabinopyranosid, 3'-metoksyquercetin-3- α -xylopyranosid, quercetin-3-O-(6"-p-coumaroyl)- β -galactosid, quercetin-3-O-(6"-benzoyl)- β -galactosid og/eller quercetin-3- α -arabinofuranosid.

[0086] Utførelsesformer ifølge denne oppfinnelsen illustreres videre av de følgende eksemplene. Det skal imidlertid forstås at utførelsesformene av oppfinnelsen ikke er begrenset til de spesifikke detaljene i disse eksemplene, da andre variasjoner derav vil være kjent eller åpenbare i lys av offentliggjøringen heri for én med vanlige ferdigheter i faget.

EKSEMPLER

[0087] Med mindre annet er angitt er startmaterialene generelt tilgjengelige fra kommersielle kilder, slik som Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England) og Accela ChemBio (San Diego, CA).

Generelle forsøksprosedyrer

[0088] NMR-spektra registrert på en Varian Unity™ 400 (tilgjengelig fra Varian Inc., Palo Alto, CA) ved romtemperatur ved 400 MHz for proton. Kjemiske skift uttrykkes i deler pr. million (delta) relativt til restløsemiddel som en intern referanse. Toppformene betegnes som følger: s, singlett; d, dublett; dd, dobbeldublett; t, triplett; q, kvartett; m, multippel; bs eller br.s-er, bred(e) singlett(er); 2s, to singletter; br.d., bred dublett. Elektrosprayioniseringsmassespektra (ES) ble oppnådd på et Waters™ ZMD-instrument (bærende gass: nitrogen; løsemiddel A: vann / 0,01 % marsyre, løsemiddel B: acetonitril / 0,005 % maursyre; tilgjengelig fra Waters Corp., Milford, MA). Høyoppløsningsmassespektra (HRMS) ble oppnådd på en Agilent™ Model 6210- eller 6220A-avgangstid. Der intensiteten for enkeltklorin- eller

enkeltbromin-inneholdende ioner beskrives, ble det forventede intensitetsforholdet observert (omtrent 3:1 for $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -inneholdende ioner og 1:1 for $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -inneholdende ioner) og kun intensiteten for lavmasseionene er angitt. I noen tilfeller er kun representative ^1H NMR-topper angitt.

5

[0089] Kolonnekromatografi ble utført med enten Baker™-silikagel (40 mikrom; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) eller Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) i glasskolonner eller i Flash 40 Biotage™-kolonner (ISC, Inc., Shelton, CT). MPLC (gjennomsnittstrykkvæskerkromatografi) ble utført ved anvendelse av et Biotage™ SP-rensesystem, eller det ble anvendt en Combiflash® Companion® fra Teledyne™ Isco™; Biotage™ SNAP-kassett KPsil eller Redisep Rf-silika (fra Teledyne™ Isco™) under lavt nitrogentrykk. HPLC (høyytelsesvæskerkromatografi) ble utført ved anvendelse av en Shimadzu™ 10A LC-UV eller en Agilent™ 1100 forberedende HPLC. Unntatt der annet er bemerket, ble alle reaksjonene kjørt under en inert atmosfære av nitrogengass ved anvendelse av vannfrie løsemiddel. Unntatt der annet er bemerket, ble i tillegg alle reaksjonene kjørt ved romtemperatur ($\sim 23^\circ\text{C}$). Ved utføring av TLC (tynnssjikt-kromatografi), defineres R_f som forholdet mellom distansen forbindelsen har beveget seg delt på bevegelsesavstanden for eluenten. R_t (retensjonstid).

10

15

20

Startmaterialer

[0090] Generelt kan ethvert av følgende startmaterialer fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7 eller 8 i amerikansk publikasjonsnr. 2008/0132563 eller alternativt skjema 2, 3 eller 8 i amerikansk publikasjonsnr. 2007/0259821. De følgende startmaterialene anvendt i de følgende eksemplene kan mer spesifikt fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i de tilsvarende referansene eller anskaffes fra den tilsvarende leverandøren.

25

30

[0091] 4-(5-bromo-2-kloro-benzyl)-fenol kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet i eksempel III i EP1828216B1.

35

[0092] 4-bromo-1-kloro-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen og (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)-metanon kan kjøpes fra Shanghai Haoyuan Chemexpress Co., Ltd., Shanghai, Folkerepublikken Kina.

[0093] De følgende startmaterialene ble tilberedt som beskrevet nedenfor.

4-(5-bromo-2-kloro-benzyl)-fenol.

[0094] Til en løsning av 4-bromo-1-kloro-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen (5,0 g, 15,35 mmol) i diklorometan (20,0 ml) nedkjølt til 0 grader Celsius under nitrogen ble det dråpevis tilsatt en 1 M løsning av borontribromid i diklorometan (17,0 ml, 17,0 mmol) over 30 minutter. Etter fullføring av tilsetningen fikk reaksjonen varmes opp til romtemperatur over natten (~16 timer). Reaksjonen ble nedkjølt til 0 grader og bråkjølt med en vandig løsning av 1 N-hydroklorinsyre. Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter og ekstrahert ved anvendelse av diklorometan. Det organiske sjiktet ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med diklorometan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Reaksjonen ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse den ISCO-automatiserte kromatografienheten (120 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 100 % etylacetat i heptan. Det ble oppnådd 3,53 g av ønsket produkt (77 % avkastning). ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) delta ppm 3,94 (s, 2 H), 6,70 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,23–7,34 (m, 3 H).

Alternativ prosedyre:

[0095] Til en løsning av 4-bromo-1-kloro-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen (10,0 g, 30,71 mmol) i diklorometan (40,0 ml) nedkjølt til 0 grader Celsius under nitrogen ble det dråpevis tilsatt en 1 M løsning av borontriklorid i diklorometan (34 ml, 34,0 mmol) over 30 minutter. Etter fullføring av tilsetningen fikk reaksjonen varmes opp til romtemperatur over natten (-16 timer). Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til 0 grader Celsius og en vandig løsning av 1 N-hydroklorid ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter og ekstrahert ved anvendelse av diklorometan. Det organiske sjiktet ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med diklorometan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. TLC viste kun 50 % konvertering. Råmaterialet ble løst opp i diklorometan (40 ml), nedkjølt til 0 grader Celsius og en 1 M vandig løsning av borontribromid i diklorometan (31 ml, 31 mmol) ble dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur over helgen (~55 timer). Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til 0 grader Celsius, og en vandig løsning av 1 N-hydroklorinsyre ble dråpevis tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter og ekstrahert ved anvendelse av diklorometan. Det organiske sjiktet ble separert, og

det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med diklorometan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Reaksjonen ble renset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse den ISCO-automatiserte kromatografienheten (120 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 100 % etylacetat i heptan. 9 g (98 % avkastning) av det ønskede produktet oppnådd som et hvitt faststoff-

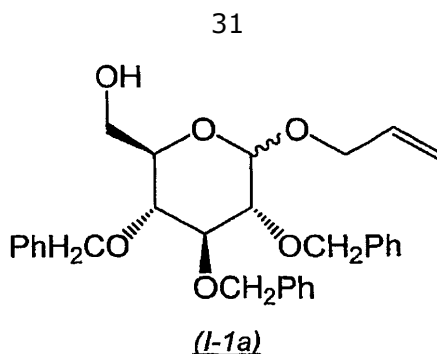
[4-(5-bromo-2-kloro-benzyl)-fenoksy]-tert-butyl-dimetyl-silan.

[0096] Til en løsning av 4-(5-bromo-2-kloro-benzyl)-fenol (9,01 g, 30,28 mmol) oppløst i *N,N*-dimetylformamid (100 ml) og nedkjølt til 0 grader Celsius (isbad) ble det tilsatt imidazol (4,53 g, 66,6 mmol) og 4-dimetylamino-pyridin (370 mg, 3,03 mmol). *tert*-butylklorodimetylsilan (6,85 g, 45,4 mmol) ble tilsatt og isbadet ble fjernet. Reaksjonsblandingen ble satt under omrøring ved romtemperatur over natten (-16 timer), vann (400 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med atylacetat (200 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert ytterligere to ganger med atylacetat (200 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (200 ml), saltvann (200 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble renset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (120 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 50 % etylacetat i heptan. 12,4 g (99 % avkastning) av produktet ble oppnådd som en klar olje. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) delta ppm 0,18 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,96 (s, 2 H), 6,77 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,17 - 7,30 (m, 3 H).

Fremstilling av mellomprodukter

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

[0097]

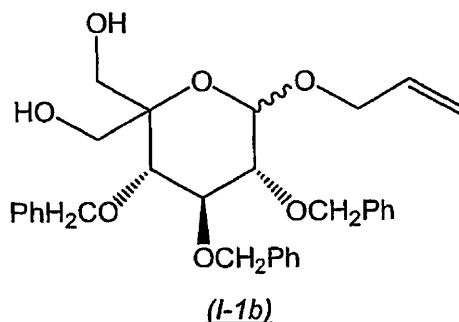


[0098] En suspensjon av D-glukose (1,2 kg, 6,6 mol), trifluorometansulfonsyre (12 ml) og allylalkohol (5 l) ble varmet opp til 80 °C i tre dager. Blandingen ble nedkjølt til romtemperatur, de flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo* og resten løst opp i *N,N*-dimetylformamid (8 l). Dette ble delt inn i fire like reaksjoner, og til hver ble det tilsatt tritylklorid (463 g, 1,67 mol) og trietylamin (231 ml, 1,67 mol). En lett eksoterm ble observert under tilsetning av trietylaminet. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 døgn ved 30 °C, og deretter ble hver reaksjon delt i to for å gi åtte like reaksjoner. Til hver av disse reaksjonene ble det tilsatt benzylklorid (300 ml, 2,60 mol), etterfulgt av porsjonsvis tilsetning av natriumhydrid (102,5 g, 2,60 mol) mens reaksjonstemperaturen ble opprettholdt ved mellom 40 til 50 °C. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingene omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Hver reaksjon ble deretter helt over på is/vann (2 l) og ekstrahert med etylacetat (2,5 l). De organiske fasene av hver ble vasket med mettet saltløsning/vann (1:1, 2 x 2 l), kombinert og tørket over magnesiumsulfat (produkt R_f 0,85 i 3:1 heksaner/etylacetat). Etter filtrering og avdamping ble resten løst opp i en blanding av diklormetan (16 l) og metanol (4 l). Blandingen ble delt opp i 5 like porsjoner, og til hver ble det tilsatt svovelsyre (32 ml). Reaksjonene ble omrørt i 3 timer, vasket med saltløsning/2 M vandig natriumhydroksidløsning (1:1, 2 x 2 l), kombinert og tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering *in vacuo* ble resten videre rensset på silikagel eluert med 30 % etylacetat i toluen for å gi mellomproduktforbindelsen (I-1a) som en blanding av anomerer (1,77 kg, 54 % avkastning fra D-glukose). R_f 0,15 i 3:1 heksaner/etylacetat.

Fremstilling av mellomprodukt ((3S,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-2-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-methanol (I-1b):

[0099]

32

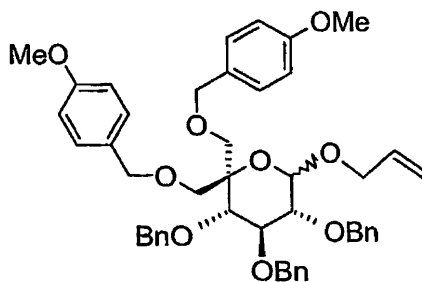


[0100] En løsning av dimetylsulfoksid (87 ml, 1,22 mol) i diklorometan (160 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av oksalyklorid (64,7 ml, 0,76 mol) i diklorometan (2,5 l) ved -78 °C. Etter fullført tilsetning ble en løsning av mellomprodukt (I-1a) (287 g, 0,59 mol) i diklorometan (500 ml) dråpevis tilsatt ved -78 °C. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i 30 minutter, og trietylamin (417 ml, 2,9 mol) ble dråpevis tilsatt. Etter fullført tilsetning fikk reaksjonsblandingen varmes opp ved egenvarme til romtemperatur. Reaksjonen ble deretter vasket med 1 M vandig hydroklorisyreløsning (2 l) og vann (2 l), og deretter tørket over magnesiumsulfat. Denne reaksjonen ble gjentatt på seks ekvivalente reaksjoner, og etter tørking ble de kombinert og avdampet for å gi aldehydet som en gul olje (1,71 kg). Denne oljen ble løst opp i isopropanol (2,57 l) og delt opp i sju like reaksjoner. Til hver av disse ble det tilsatt en 37 % vandig formaldehydløsning (0,79 l, 10 mol), etterfulgt av dråpevis tilsetning av en løsning av natriumhydroksid (32 g, 0,8 mol) i vann (130 ml). Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen rørt om ved romtemperatur i 2 døgn. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med saltløsning (2 l) og ekstrahert med etylacetat (2 l.). Den organiske fasen ble videre vasket med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (2 l), saltløsning (2 l) og deretter tørket over magnesiumsulfat. De organiske fasene fra de sju reaksjonene ble kombinert, avdampet og resten renses på silikagel (eluering med 4 til 1 opptil 1 til 1 heksaner i etylacetat) for å gi mellomproduktforbindelsen (I-1b) som en blanding av anomerer (980 g, 53 % avkastning over to trinn). R_f 0,57 og 0,60 i 1:1 heksaner/etylacetat.

(3S,4S,5R)-6-allyloksy-3,4,5-tris-benzylloksy-2,2-bis-(4-metoksy-benzylloksymetyl)-tetrahydro-pyran (I-1c):

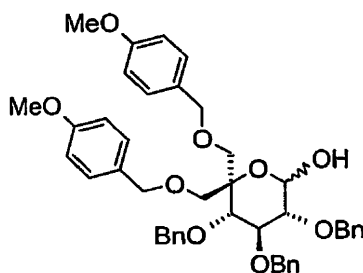
[0101]

33

**(I-1c)**

[0102] Startdiolen $[(3S,4S,5R)$ -6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloksy-2-hydroksymetyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (**I-1b**: 10 g, 19,208 mmol) ble løst opp i *N,N*-dimethylformamide (70 ml) og nedkjølt til 0 °C. Natriumhydrid (60 % fordelt i mineralolje 1,69 g, 42,3 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 1 time før tilsetning av 1-bromometyl-4-metoksy-benzen (5,96 ml, 40,3 mmol). Reaksjonen ble deretter varmet opp til 60 °C over natten. Blandingen ble kjølt ned til romtemperatur, og reaksjonen ble bråkjølt med vann og ekstrahert med etylacetat (2 ganger). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Reaksjonen ble deretter kromatografert over silikagel (eluering med en gradient på 0 til 80 % etylacetat i heptan) som ga 7,55 g (52 % avkastning) av produkt (**I-1c**). MS 778,8 ($M + NH_4^+$; positiv modus).

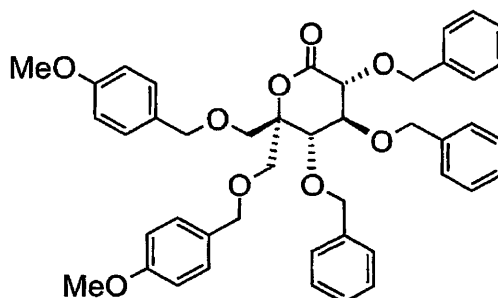
(3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1d):

[0103]**(I-1d)**

[0104] Til en løsning av startmateriale $((3S,4S,5R)$ -6-allyloksy-3,4,5-tris-benzyloksy-2,2-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran, (**I-1c**: 7,55 g, 9,92 mmol) i metanol (60 ml) og diklormetan (20 ml) ved romtemperatur ble

tilsatt i palladium (II)-klorid (528 mg, 2,98 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 4 timer. TLC anga den rene dannelsen av et mer polart produkt. Reaksjonen ble filtret gjennom Celite® og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble deretter kromatografert over silikagel (eluering med en gradient på 0 til 80 % etylacetat i heptan) som ga 5,6 g (78 % avkastning) av produkt (I-1d). MS 738,8 ($M + NH_4^+$; positiv modus).

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



(I-1e)

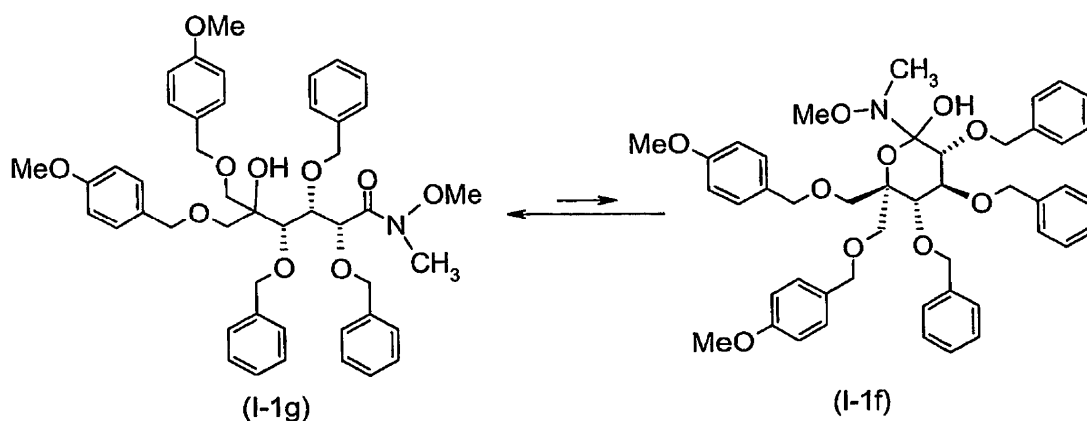
[0106] Til en løsning av oksalyldiklorid (1,9 ml, 23 mmol) i diklormetan (65 ml) ved -78 °C ble det tilsatt en løsning av dimetylsulfoksid (3,3 ml, 47 mmol) i diklormetan (5 ml), og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i 30 minutter. En løsning av startmateriale ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksybenzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol, (I-1d, 5,6 g, 7,7 mmol) i diklormetan (15,0 ml) ble deretter dråpevis tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter mens temperaturen fikk stige til -60 °C. Trietylamin (9,7 ml, 69,5 mmol) ble dråpevis tilsatt, og blandingen fikk varmes opp til 0 °C over 1 time. Reaksjonen ble bråkjølt ved tilsetting av mettet vandig ammoniumkloridløsning, og den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert på flashkromatografi over silikagel eluert med en gradient på 0 til 60 % etylacetat i heptan for å produsere produktet (I-1e) (4 g, 72 % avkastning).

[0107] 1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 3,24 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 3,40–3,47 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 4,07

(d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 4,35–4,55 (m, 6 H), 4,65–4,72 (m, 2 H), 4,82 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 5,10 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 6,74–6,79 (m, 2 H), 6,81–6,85 (m, 2 H), 7,11 (dd, $J=7,0$, 2,5 Hz, 2 H), 7,17–7,41 (m, 17 H).

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

[0108]



[0109] Til en løsning av lakton ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-on (I-1e: 10,4 g, 14,5 mmol) og *N,O*-dimetylhydroksylaminhydroklorid (1,77 g, 29,0 mmol) i diklorometan (100 ml) ved 0 °C ble dråpevis tilsatt en 2,0 M løsning av trimetylaluminium i heksaner (14,5 ml, 29,0 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til 0 °C og bråkjølt ved sakte tilsetning av vandig 1 N-hydrokloridsyreløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Den organiske fasen ble separert og vasket med vandig 1 N-hydrokloridsyreløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert ved medium trykk trykkromatografi (gradient på 5 til 40 % etylacetat i heptan), som ga 6,5 g (58 %) av produktet.

[0110] ^1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) delta ppm 2,62 (br. s, 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,42 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H), 3,50–3,60 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 4,20 (dd, $J=6,9$, 3,3 Hz, 1 H), 4,31–

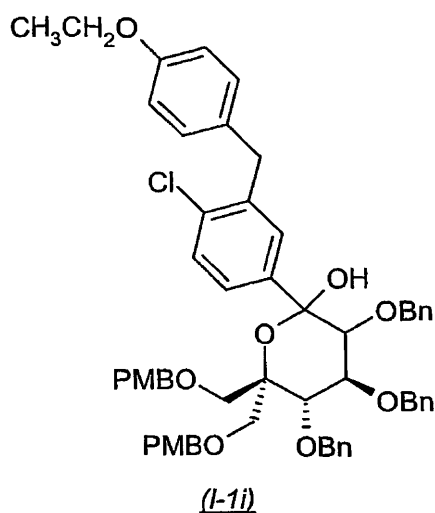
4,44 (m, 5 H), 4,46–4,51 (m, 2H), 4,53 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 4,80 (br. d, $J=11,5$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 6,77–6,83 (m, 4 H), 7,15–7,35 (m, 19 H). ($[M+H]^+$) 780,8, positiv modus; $[M+HCO_2]^-$ 824,7, negativ modus). HRMS beregnet for $C_{46}H_{54}NO_{10}$ ($M+H^+$) 780,3742, funnet 780,3708.

5

(4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloksy-2-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1i):

[0111]

10



[0112] *n*-butyllitium (1,0 ml, 2,5 M/heksaner, 3,25 ekvivalenter) ble dråpevis tilsatt (1 dråpe hvert 5. sekund) til en oksygenavgasset løsning (plassert i en forhåndstørket Biotage™ mikrobølgeampulle 10–20 ml forseget med dennes hette og plassert under en positiv strøm av nitrogengass) av 4-bromo-1-kloro-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen (815 mg, 3,25 ekvivalenter) i vannfri tetrahydrofuran (2,9 ml) ved -78 °C og den resulterende løsningen ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere en time. En løsning av (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-hydroksy-6-(4-metoksy-benzyloksy)-5-(4-metoksy-benzyloksymetyl)-heksaonsyremetoksy-metyl-amid (I-1g) (600 mg) i vannfri tetrahydrofuran (1,45 ml) ble deretter tilsatt dråpevis over 1,3 timer ved anvendelse av en sprøytepumpe, og den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time før den ble varmet opp til -25 °C over 14 timer (satt i en dyp Dewar dekket med aluminiumfolie for å opprettholde kald tempreatur; Dewar-størrelse: ytre diameter 10 cm, innvendig diameter 8 cm, høyde 9 cm). Dietyleter ble tilsatt, og reaksjonen ble bråkjølt ved dråpevis tilsetning av vandig

15

20

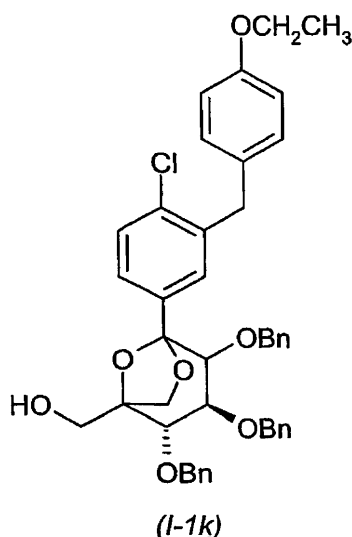
25

1 M hydroklorsyreløsning. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel ved anvendelse av en gradient av 10 til 40 % etylacetat i heptan ga produktet som en blanding av isomerer (280 mg, 38 % avkastning).

HRMS beregnet for $C_{59}H_{61}O_{10}ClNa$ ($M+Na^+$) 987,3845, funnet 987,3840.

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

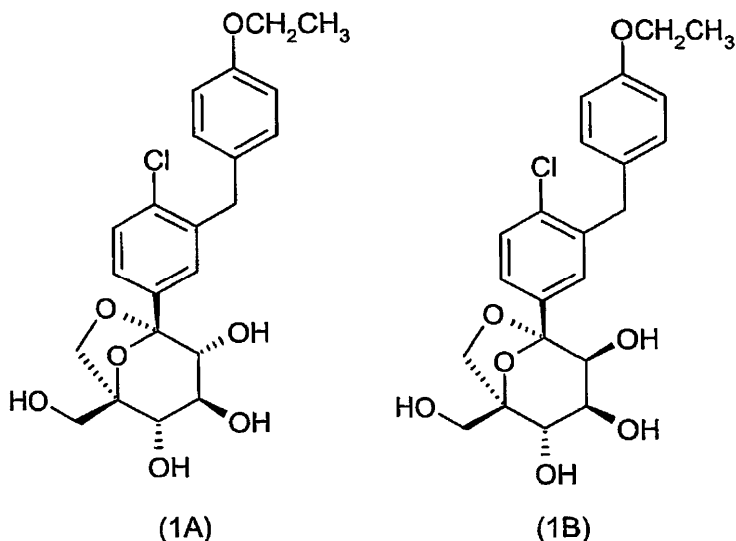
[0113]



[0114] Til en løsning av mellomprodukt I-1i (1,46 g) i diklormetan (31 ml) ble det tilsatt anisol (900 mikrol, ~5 ekvivalenter), etterfulgt av 31 ml av en løsning av 20 % trifluoreddiksyre i diklormetan, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert og det ubearbeidede produktet ble kromatografert over silikagel ved anvendelse av en gradient av 10 til 30 % etylacetat i heptan for å gi produktet som en blanding av isomerer (670 mg, 63 % avkastning).

HRMS beregnet for $C_{43}H_{44}O_7Cl$ ($M+H^+$) 707,2770, funnet 707,2765.

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

[0115]

- 5 **[0116]** Til en løsning av {(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyløksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (I-1k: 335 mg) i etanol/tetrahydrofuran (10 ml, 4/1 volum) ble det suksessivt tilsatt maursyre (420 mikrol, 22 ekvivalenter og palladium-svart (208 g, 4 ekvivalenter), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 time ble
- 10 ytterligere maursyre (420 mikrol, 22 ekvivalenter) og palladium-svart (208 mg, 4 ekvivalenter) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere en time ved romtemperatur. Palladium ble filtrert og den ubearbeidede blandingen ble oppnådd etter avdampingen av løsemiddel var renset med HPLC-preparat.
- 15 **[0117]** HPLC-preparat: reversfase C18 Gemini-kolonne 5 mikrometer 30 x 100 mm, 40 ml/minutt, gradient av acetonitril/0,1 % maursyre: vann/0,1 % maursyre; 25 til 50 % acetonitril/0,1 % maursyre over 18 minutter; UV-deteksjon: 220 nm. HPLC-en anga et forhold av diastereomerer på 1,1:1 (1A:1B).
- 20 **[0118] (1A):** (60 mg, 29 % avkastning); R_t = 12,4 minutter; fraksjonene inneholdende produktet ble konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble presipitert fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faststoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.
- 25 **[0119]** MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; positiv modus); 481,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,43 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,3 og 2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,08–7,04 (m, 2H), 6,79–6,75 (m,

2H), 4,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,00 (s, 2H), 3,96 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,75 (dd, 1H, $J = 8,3$ og $1,3$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,63 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 3,57 (dd, 1H, $J = 7,5$ og $1,3$ Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,33 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz). HRMS beregnet for $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, funnet 437,1360.

5

[0120] (1B): (30 mg, 15 % avkastning); $R_t = 13,2$ minutter; fraksjonene inneholdende produktet ble konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble presipitert fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faststoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

10

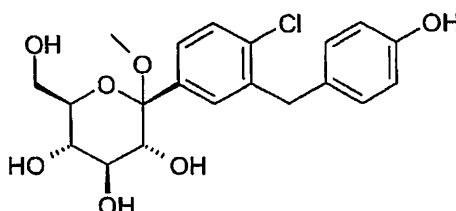
[0121] MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; positiv modus) 481,3 ($M+HCO_2^-$; negativ modus). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,48 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz) 7,40 (dd, 1H, $J = 8,1$ og $1,9$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,08–7,03 (m, 2H), 6,80–6,74 (m, 2H), 4,04–3,99 (m, 3H), 3,95 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,89–3,81 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,49 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Hz). HRMS beregnet for $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, funnet 437,1358.

15

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-6-hydroksymetyl-2-metoksy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.

20

[0122]



25

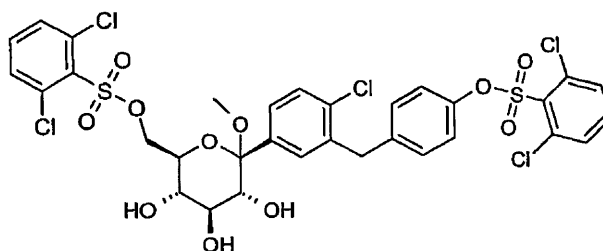
[0123] En 2,5 M løsning av *n*-butyllitium i heksan (15 ml, 37,5 mmol) ble sakte tilsatt en omrørt løsning av [4-(5-bromo-2-kloro-benzyl)-fenoksy]-*tert*-butyldimetyl-silan (12,6 g, 30,6 mmol) i 75 ml av en tørrTHF (25 ml) og toluen (50 ml) løsning nedkjølt til -78 grader Celsius under nitrogen. Etter omrøring i 30 minutter etter tilsetningen ble løsningen overført ved kanyler til en omrørende løsning av (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-trimetylsilanyloksy-6-trimetylsilanyloksymetyl-tetrahydro-pyran-2-on (18,6 g, 40 mmol) i 50 ml av toluen ved -78 grader Celsius. Etter 1,5 timer etter tilsetningen ble reaksjonen bråkjølt ved -78 grader Celsius ved dråpevis tilsetning av 5 ml av metanol inneholdende metansulfonsyre (0,5 ml), og den resulterende blandingen fikk

30

varmes opp til romtemperatur over natten (~16 timer). Ytterligere 4,5 ml metylsulfonsyre i 50 ml metanol ble dråpevis tilsatt ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 24 timer. En løsning av mettet vandig natriumbikarbonat (300 ml) og etylacetat (100 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Sjøktene ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert ytterligere to ganger med etylacetat (100 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble rensert på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (120 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 30 % metanol i diklormetan. 4,2 g (33 % avkastningen) av produkt oppnådd som et offwhite faststoff. LCMS 433 ($M+Na^+$, positiv modus). 1H NMR (500 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 3,08 (s, 3 H), 3,10 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 3,43 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,60 (ddd, $J=9,9, 5,7, 2,0$ Hz, 1 H), 3,76 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 3,82 (dd, $J=12,0, 5,6$ Hz, 1 H), 3,94 (dd, $J=12,1, 1,8$ Hz, 1 H), 3,96–4,10 (m, 2 H), 6,69 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Metyl 1-C-[4-kloro-3-(4-{[(2,6-diklorofenyl)sulfonyl]oksy}benzyl)fenyl]-6-O-[(2,6 diklorofenyl)sulfonyl]-alfa-D-glukopyranosid

[0124]

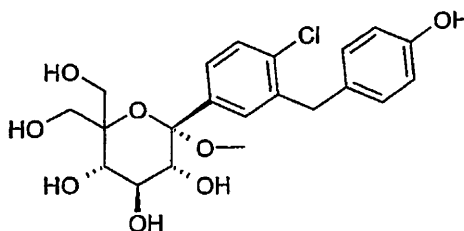


[0125] Til en løsning av [(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-6-hydroksymetyl-2-metoksy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (4,2 g, 10,22 mmol) løst opp i 2-metyltetrahydrofuran (40 ml) og nedkjølt til 0 grader Celsius ble tilsatt trietylamin (4,27 ml, 30,7 mmol), sinkbromid (6,53 g, 26,6 mmol), etterfulgt av porsjonsvis tilsetning av 2,6-diklorobenzenesulfonylchlorid (0,610 g, 2,48 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til romtemperatur og ble omrørt over natten (-16 timer). Reaksjonen ble bråkjølt ved tilsetning av en vandig løsning av 1 N-hydroklorsyre (100 ml) og

vann (100 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (100 ml), og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (100 ml) ytterligere en gang. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. 5,6 g (66 % avkastning) av det ønskede produktet oppnådd som et offwhite faststoff. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 3,00 (s, 3 H), 3,03 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 3,38 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H), 3,71 (t, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, *J*=10,1, 5,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,00–4,14 (m, 2 H), 4,43 (dd, *J*=10,7, 5,9 Hz, 1 H), 4,55 (dd, *J*=10,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,24–7,30 (m, 1 H), 7,31–7,36 (m, 1 H), 7,44–7,61 (m, 7 H).

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-hydroksymetyl-2-metoksy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

[0126]



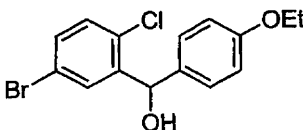
[0127] En løsning av metyl-1-C-[4-kloro-3-(4-{[(2,6-diklorofenyl)sulfonyl]oksy}benzyl)fenyl]-6-O-[(2,6-diklorofenyl)sulfonyl]-alfa-D-glukopyranosid (7 g, 8,44 mmol) løst opp i dimetylsulfoksid (35,3 ml) ble plassert i en forhåndstørket 250 ml rundbunnet kolbe med tre halser utstyrt med et termometer for overvåkning av den innvendige temperaturen. Til denne løsningen ble det tilsatt 2,4,6-kollidin (5,6 ml, 42,2 mmol), og reaksjonsblandingen ble varmet opp ved 127 grader Celsius. Den innvendige temperaturen nådde 123 grader Celsius etter 20 minutter, på hvilket punkt varmeblokken ble slått av, og etter ytterligere 20 minutter ble kolben fjernet fra varmeblokken, og reaksjonsblandingen ble nedkjølt til romtemperatur og anvendt i det neste trinnet under videre opparbeiding eller rensing.

[0128] Den ubearbeidede løsningen ovenfor ble tilsatt etanol (70 ml), og den resulterende blandingen ble varmet opp ved 55 grader Celsius. Paraformaldehyd (5090 mg, 169 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av tilsetningen av 21 %

natriumetoksidløsning i denaturet etanol (15,8 ml, 42,4 mmol), og den resulterende blandingen fikk varmes opp til 55 grader Celsius i 16 timer før nedkjøling til romtemperatur. Reaksjonen ble bråkjølt ved tilsetning av vann (125 ml) inneholdende 18 ekvivalenter av NaHSO₃, og den resulterende blandingen ble omrørt i 90 minutter. De flyktige stoffene ble fjernet under redusert trykk. Vann (625 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (250 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert 4 ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Reaksjonen ble renset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (to 120 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 5 til 25 % metanol i diklormetan. Det ubearbeidede materialet ble renset ved preparativ HPLC på en Phenomenex HILIC(Diol) 250 x 21,2 mm 5 mikrometerkolonne, eluering med en strømningsrate på 28 ml/min; mobilfaser A: heptan og B: etanol. Produktet ble eluert ved anvendelse av en gradient på 5 % etanol i 1,5 minutt og økt i en lineær gradient til 100 % etanol over 8,5 minutter for å gi produktet (586 mg, 16 % avkastning, retensjonstid = 9,8 minutter). UV-deteksjon: 220 nm. LCMS 439 (M-H⁺; negativ modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,3 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,74 (d, J=10,0 Hz, 1 H), 3,80 (d, J=11,9 Hz, 1 H), 3,87–3,97 (m, 4 H), 4,00–4,07 (m, 1 H), 4,14 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,8 Hz, 1 H).

(5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanol.

[0129]

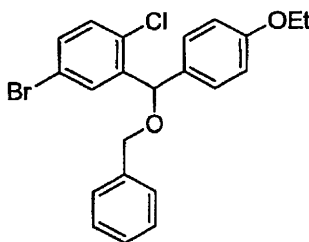


[0130] Til en egnet reaksjonskolbe ble tilsatt (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanon (103,06 mmol, 35,00 g) og acetonitril (6,68 mol, 350,00 ml, 274,15 g) for å gi en klar løsning. Løsningen ble nedkjølt til 0 grader Celsius, og natriumborohydrid (128,82 mmol, 4,87 g) ble porsjonsvis tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i omtrent 30 minutter ved 0 grader Celsius, og deretter ved romtemperatur inntil fullført (som fastsatt ved HPLC-analyse).

[0131] Til reaksjonsblandingen ble det deretter tilsatt vann (40 ml), etterfulgt av saltløsning (50 ml). Sjøktene ble ristet sammen, fikk sette seg og ble deretter separert. Den organiske fasen ble konsentrert til en olje. Metyl-tert-butyleter (200 ml) ble tilsatt, etterfulgt av en sakte tilsetning av 1 N-hydrokloridsyre. Det ble observert kraftig gassutvikling. Sjøktene ble ristet sammen, fikk sette seg og ble deretter separert. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning (50 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet som et blekt gult faststoff (35,38 g, 100 % avkastning). ¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-d₆) delta 7,84 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,33 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,21 (d, 2H, 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, 8,5 Hz), 5,88 (s, 1H), 3,97 (q, 2H, 7 Hz), 1,29 (t, 3H, 7 Hz).

2-(benzyloksy(4-etoksyfenyl)metyl)-4-bromo-1-klorobenzen.

[0132]



[0133] Til en egnet reaksjonskolbe ble tilsatt (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanol (5,85 mmol; 2,00 g) og tetrahydrofuran (245,77 mmol; 20,00 ml; 17,72 g) for å gi en klar løsning. Natriumhydrid (8,78 mmol; 351,22 mg) ble deretter tilsatt i små porsjoner for å minimere hydrogengassutviklingsraten. Reaksjonen ble omrørt i omtrent 30 minutter ved romtemperatur, og deretter ble benzylbromid (8,78 mmol; 1,05 ml; 1,50 g) sakte tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur inntil fullført (som fastsatt ved HPLC-analyse).

[0134] Til reaksjonsblandingen ble det deretter tilsatt 1 N-hydroklorsyre (10 ml) og etylacetat (30 ml). Sjøktene ble ristet sammen, fikk sette seg og ble deretter separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig natriumklorid (10 ml) og ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet (3,12 g).

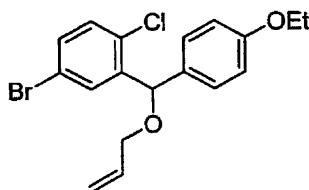
[0135] Den ubearbeidede oljen ble rensset på flashkromatografi på silikagel, eluering med en gradient på 0 til 5 % etylacetat i heksaner for å gi 1,98 g av produktet som en klar olje (78 % avkastning).

5 **[0136]** ^1H -NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 7,78 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,53 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,39 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,36–7,25 (m, 7H), 6,90 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (q, 2H, 7 Hz), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

10 **[0137]** ^{13}C -NMR (100 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 158,2, 142,0, 137,8, 131,8, 131,5, 131,2, 131,0, 130,2, 128,7, 128,3, 127,6, 127,6, 120,5, 114,3, 77,8, 70,1, 63,0, 14,6.

2-(allyloksy(4-etoksyfenyl)metyl)-4-bromo-1-klorobenzen.

15 **[0138]**



20 **[0139]** Til en egnet reaksjonskolbe ble det tilsatt (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanol (2,93 mmol; 1,00 g) og tetrahydrofuran (122,89 mmol; 10,00 ml; 8,86 g) for å gi en klar løsning. Natriumhydrid (8,14 mmol; 325,61 mg) ble deretter tilsatt i små porsjoner for å minimere hydrogengassutviklingsraten. Reaksjonen ble omrørt i omtrent 30 minutter ved romtemperatur, og deretter ble benzylbromid (8,55 mmol; 0,740 ml; 1,03 g) sakte tilsatt. Reaksjonen ble omrørt
25 ved romtemperatur inntil fullført (som fastsatt ved GCSM-analyse).

30 **[0140]** Til reaksjonsblandingen ble det deretter tilsatt 1 N-hydroklorsyre (10 ml) og etylacetat (20 ml). Sjøktene ble ristet sammen, fikk sette seg og ble deretter separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig natriumklorid (10 ml) og ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet (1,07 g).

[0141] Den ubearbeidede oljen ble renset på flashkromatografi på silikagel, eluering med en gradient på 0 til 5 % etylacetat i heksaner for å gi 858 g av produktet som en klar olje (77 % avkastning).

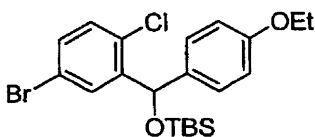
5 **[0142]** ^1H -NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 7,75 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,38 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,23 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 5,65 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 4,01–3,93 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

10 **[0143]** ^{13}C -NMR (100 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 158,6, 142,5, 135,1, 132,2, 131,9, 131,6, 131,3, 130,4, 129,1, 120,8, 117,3, 114,7, 77,9, 69,4, 63,4, 15,0.

((5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metoksy)(tert-butyl)dimetylsilan.

15

[0144]



20 **[0145]** Til en egnet reaksjonskolbe ble det tilsatt (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanol (2,93 mmol; 1,00 g) og tetrahydrofuran (122,89 mmol; 10,00 ml; 8,86 g) for å gi en klar løsning. Trietylamin (3,81 mmol; 0,530 ml; 385,06 mg) ble deretter tilsatt via sprøyte, etterfulgt av tert-butyl-dimetylsilyltrifluorometanesulfonat (3,81 mmol; 0,875 ml; 1,01 g) ved

25 romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur inntil fullført (som fastsatt ved GCSM-analyse).

[0146] Til reaksjonsblandingen ble det deretter tilsatt avionisert vann (10 ml) og etylacetat (20 ml). Sjiktene ble ristet sammen, fikk sette seg og ble deretter

30 separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig natriumklorid (10 ml) og ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet (1,45 g).

[0147] Den ubearbeidede oljen ble renset på flashkromatografi på silikagel, eluering med en gradient på 0 til 5 % etylacetat i heksaner for å gi 1,00 g av produktet som en klar olje (75 % avkastning).

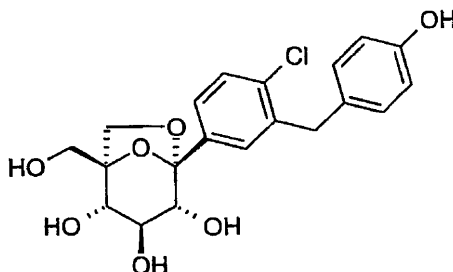
5 **[0148]** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 7,81 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,34 (d, 1 H, 8,3 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,00 (s, 1 H), 3,95 (q, 2H, 7 Hz), 1,28 (t, 3H, 7 Hz), 0,85 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

10 **[0149]** $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, dimetylsulfoksid- d_6) delta 157,8, 144,5, 134,0, 131,5, 131,2, 130,3, 129,7, 127,6, 120,3, 114,1, 71,7, 62,9, 25,5, 17,8, 14,6, -5,0, -5,2.

Eksempel 1:

15 **(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-9-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol**

[0150]



20

[0151] Til en løsning av (2S,3R,4S,5S)-2-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-6,6-bis-hydroksymetyl-2-metoksy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (580 mg, 1,32 mmol) i en blanding av diklormetan (5 ml) av og 2-metyl-tetrahydrofuran (5 ml) ble det tilsatt Silicycle® Si-Tosic-syreavledet silikagel (40–63 mikrometer, 0,68 mmol/g) Silicagel-bundet toluensulfonsyre (1 g), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten (-16 timer). Blandingen ble filtrert gjennom en Celite®-plugg, og pluggen renset med diklormetan:2-metyl-tetrahydrofuran (40 ml; 1:1 volum). Den ubearbeidede materialet ble renset på preparativ HPLC på en Phenomenex Gemini NX 150 x 21,2 5 mm-kolonne, eluert med en strømningsrate på 28 ml/minutt; mobilfaser A: vann med 1 % ammoniumhydroksidmodifikator og B: metanol med 1 %

25

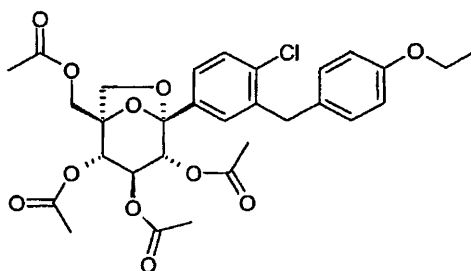
30

ammoniumhydroksidmodifikator. Produktet ble eluert ved anvendelse av en gradient på 5 % metanol med 1 % ammoniumhydroksidmodifikator i 1,5 minutt og økt i en lineær gradient til 100 % metanol med 1 % ammoniumhydroksidmodifikator over 8,5 minutter for å gi produktet (375 mg; 69,7 % avkastning, retensjonstid = 9,8 minutter) LCMS 407 (M-H⁺, negativ modus). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 3,66 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 3,69 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 3,79 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,85 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,16 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,34–7,37 (m, 1 H), 7,37–7,41 (m, 1 H), 7,45 (d, J=1,5 Hz, 1 H).

Eksempel 2

Eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl ester

[0152]



[0153] Til en løsning av 1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-ethoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (1A, 1,22 g, 2,792 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) nedkjølt til 0 grader Celsius ble det tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,5 ml, 20 mmol) og 4-dimetylamino-pyridin (0,25 g, 2,0 mmol). Eddikanhydrid (1,58 ml, 16,8 mmol) ble sakte tilsatt slik at temperaturen ikke oversteg 10 grader Celsius, og den resulterende løsningen ble varmet til romtemperatur og omrørt over natten (~16 timer). Etylacetat og en vandig løsning av 1 N-hydroklorosyre ble tilsatt, den organiske fasen ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensert på flashkromatografi over silkekagel ved anvendelse av biotage-automatisert

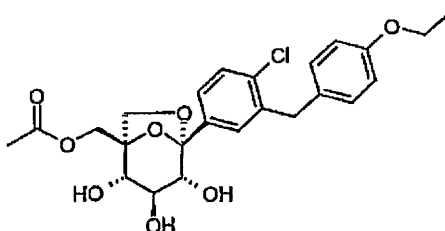
kromatografienhet (50 g silikagelkolonne) og eluering med 0 til 100 % etylacetat i heptan. Produktet ble rekrystallisert ved anvendelse av varm metanol (30 ml) og materiale fikk avkjøles for å danne små hvite fliser. Det hvite faststoffet ble filtrert og vasket med 50 ml kald metanol som ga avkastning på 590 mg (35 % avkastning) av krystallisk hvitt faststoff (mp 134,3 grader Celsius). (LCMS) 622,4 ($M+NH_4^+$; positiv modus). 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) delta ppm 1,39 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 3,70 (dd, $J=8,10, 1,46$ Hz, 1 H), 3,93–4,02 (m, 2 H), 3,99 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 4,08 (d, $J=15,20$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 4,53 (d, $J=12,50$ Hz, 1 H), 5,28 (d, $J=8,01$ Hz, 1 H), 5,39 (t, $J=8,30$ Hz, 1 H), 5,48 (dd, $J=8,6, 1$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,30–7,37 (m, 3 H).

[0154] Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Til faststoffet ble det tilsatt metanol (~15 ml), og blandingen ble varmet opp inntil faststoffet var oppløst. Løsningen fikk kjøles ned, og til denne løsningen ble det tilsatt såkrystaller. De resulterende hvite krystalliske flisene ble filtrert og samlet inn og ga ytterligere 577 mg (34 % avkastning) av krystallisk faststoff.

Eksempel 3

Eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-2,3,4-trihydroksy- 6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-ylmetylester

[0155]



[0156] Til en kraftig omrørt løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (1A, 0,481 g, 1,1 mmol) i kollidin (2,5 ml) nedkjølt til -35 grader Celsius, ble det dråpevis, over 10 minutter tilsatt acetylklorid (0,149 ml, 2,1 mmol). Etter 1 time ble det tilsatt metanol (0,5 ml), og reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur. Den ubearbeidede blandingen ble konsentrert

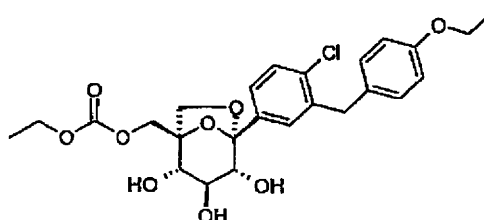
under redusert trykk og samtidig destillert tre ganger med toluen. Det ubearbeidede materialet ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av biotage-automatisert kromatografienhet (50 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 15 % metanol i diklormetan. 456 mg (87 % avkastning) av produktet oppnådd som et hvitt faststoff.

[0157] (LCMS) 523,3 ($M+HCOO^-$: negativ modus). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 1,35 (t, $J=6,93$ Hz, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 3,52 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J=7,71, 1,46$ Hz, 1 H), 3,63 (t, $J=8,10$ Hz, 1 H), 3,76 (dd, $J=8,30, 1,27$ Hz, 1 H), 3,98 (q, $J=6,96$ Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,17 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J=12,30$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,08 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,34–7,36 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H).

Eksempel 4

Karbonsyre (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-2,3,4-trihydroksy-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-ylmetylesteretylester

[0158]



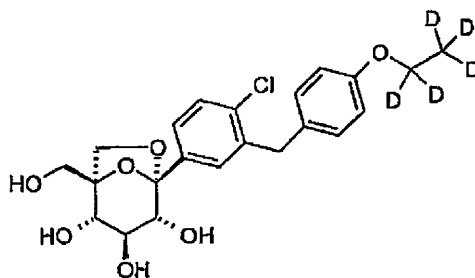
[0159] Til en kraftig omrørt løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (1A, 288 mg, 0,659 mmol) i kollidin (6,6 ml) nedkjølt til -35 grader Celsius, ble det over 10 minutter dråpevis tilsatt etylkloroformat (0,112 ml, 1,19 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonen ble bråkjølt med en vandig løsning av mettet sitronsyre og ekstrahert med etylacetat (2 ganger). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av biotage-automatisert kromatografienhet (50 g

silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 20 % metanol i diklormetan. 134 mg (40 % avkastning) av ønsket produkt som et hvitt faststoff.

[0160] (LCMS) 526 ($M+NH_4^+$: positiv modus). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,61–3,66 (m, 1 H), 3,76 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 4,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 4,23 (d, $J=11,9$ Hz, 1 H), 4,46 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,35 (s, 2 H), 7,42 (s, 1 H).

Eksempel 5

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-[D₅]-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol



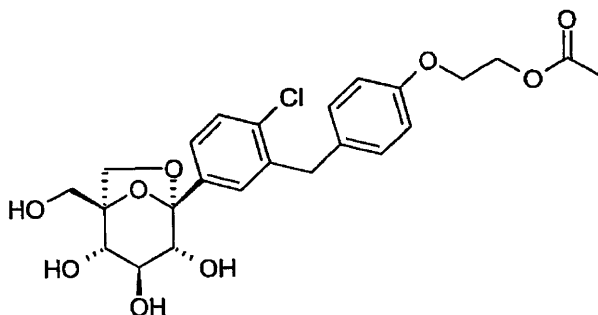
[0162] Til en løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (54 mg, 0,13 mmol) i acetonitril (0,5 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (55 mg, 0,40 mmol), etterfulgt av tilsetningen av joddetan- d_5 (0,016 ml, 0,198 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og ble deretter varmet opptil 50 grader Celsius i 16 timer. Reaksjonen ble bråkjølt med vann (20 ml), og den resulterende blandingen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat (20 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble rensert på flashkromatografi ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (4 g silikagelkolonne), eluering med en gradient på 0 til 23 % metanol i diklormetan. 28,3 mg (48 % avkastning) av det ønskede produktet ble oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS 486 ($M+HCO_2^-$,

negativ modus). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 3,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,57 (dd, $J=7,4$, 1,0 Hz, 1 H), 3,62 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,66 (d, $J=12,3$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,12 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,31–7,34 (m, 1 H), 7,34–7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H).

Eksempel 6

Eddiksyre 2-{4-[2-kloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-benzyl]-fenoksy}-etylester

[0163]



[0164] Til en løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (38 mg, 0,093 mmol) i acetonitril (0,5 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (40 mg, 0,28 mmol), etterfulgt av tilsetningen av joddetan- d_5 (0,012 ml, 0,112 mmol), og den resulterende blandingen ble varmet opp til 50 grader Celsius i 72 timer. Reaksjonen viste noe produktdannelse, men hoveddelen av startmaterialet ble værende igjen. Ytterligere 2 ekvivalenter av eddiksyre-2-bromo-etylester ble tilsatt, og blandingen ble varmet opp til 50 grader Celsius i ytterligere 24 timer. Vann (20 ml) og etylacetat ble tilsatt, de to fasene separert og den vandige fasen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat (20 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble rensert på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (4 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 30 % metanol i diklormetan. 10 mg (22 % avkastning) av en ~2:1 blanding av

det ønskede produktet kontaminert med noen uidentifiserte forbindelser, ble oppnådd. LCMS 539 M+HCOO⁻, negativ modus).

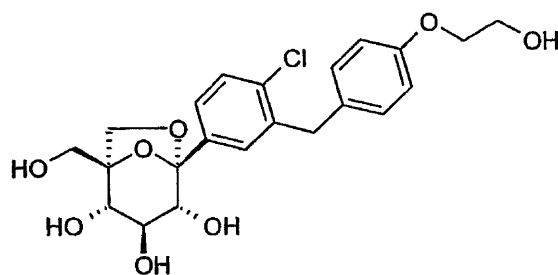
[0165] Forbindelsen ble rensset ved HPLC på en Phenomenex Lux Cellulose-2 5u-kolonne eluert med en strømningsrate på 28 ml/min og en mobilfase A: heptan og B: etanol. Produktet ble eluert ved anvendelse av en gradient på 5 % etanol i 2 minutter og økt til 100 % etanol ved 10,0 minutter for å gi 1,1 mg av det ønskede produktet.

(LCMS positiv modus M+Na⁺ = 517)

¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 2,07 (s, 3 H), 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,58–3,63 (m, 1 H), 3,64–3,72 (m, 2 H), 3,79 (d, 1 H), 3,85 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 4,13–4,19 (m, 3 H), 4,36–4,41 (m, 2 H), 6,82–6,88 (m, 2 H), 7,09–7,15 (m, 2 H), 7,35–7,43 (m, 2 H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺): 495,4 (M+H⁺).

Eksempel 7

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



[0167] Til en løsning av (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (14 mg, 0,034 mmol) i acetonitril (0,5 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (14 mg, 0,1 mmol), etterfulgt av tilsetningen av (2-bromo-etoksymetyl)-benzen (0,010 ml, 0,063 mmol), og reaksjonsblandingen ble varmet opp til 50 grader Celsius i 24 timer. Reaksjonen viste noe produktdannelse, men hoveddelen av startmaterialet ble værende igjen. Ytterligere 3 ekvivalenter kaliumkarbonat ble tilsatt, temperaturen ble økt til 83 grader Celsius, og reaksjonsblandingen ble omrørt i

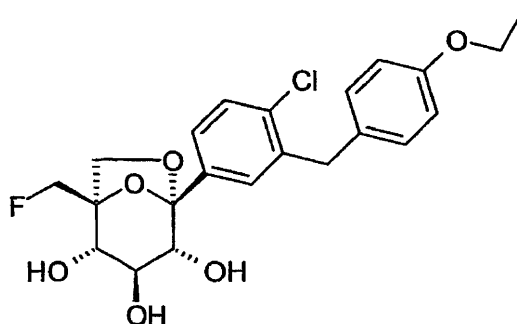
ytterligere 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, vann (20 ml) og etylacetat ble tilsatt, den organiske fasen separert og den vandige fasen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat (20 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av ISCO-automatisert kromatografienhet (4 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0 til 23 % metanol i diklormetan. 4 mg av den ønskede forbindelsen (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(benzyloksy)etoksy)benzyl)-4-klorofenyl)-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol ble oppnådd. LCMS 587 (M+HCO₂⁻, negativ modus). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,60 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 3,63–3,67 (m, 1 H), 3,69 (d, J=12,7 Hz, 2 H), 3,79 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,82 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 3,83–3,87 (m, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 4,11–4,14 (m, 2 H), 4,16 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 6,86 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,12 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,31–7,43 (m, 6 H), 7,47 (s, 1 H).

[0168] Til en løsning av mellomprodukt (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(benzyloksy(etoksy)benzyl)-4-klorofenyl)-1-(hydroksymetyl)-6,8-dioksabisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (4 mg, 0,007 mmol) i en blanding av etanol og tetrahydrofuran (1 ml, 4 til 1 i volum) ble suksessivt tilsatt maursyre (12 mikrol, 0,30 mmol) og palladium-svart (7,5 mg, 0,07 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, palladiumet ble filtrert gjennom en Celite®-pute, filtratet ble avdampet og resten ble tørket under høyvakuum for å gi 2,6 mg (80 % avkastning) av det ønskede produktet. LCMS 453,5 (M+H⁺; positiv modus). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,58–3,72 (m, 4 H), 3,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,82–3,88 (m, 2 H), 4,02 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,16 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,84–6,89 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,35–7,42 (m, 2 H), 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

30 Eksempel 8

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

35 **[0169]**



[0170] Til en løsning av {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzylloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (616 mg, 0,871 mmol) i diklormetan (3 ml) ved 0 grader Celsius ble det tilsatt dietylaminosvovelftrifluorid (170 mikrol, 1,3 mmol), og den resulterende blandingen ble sakte varmet opp til romtemperatur og omrørt ved denne temperaturen i 16 timer. Blandingene ble fortynnet med diklormetan og vasket med en mettet løsning av vandig natriumbikarbonat, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av 40 g redisep-silikakassett (eluering med en gradient på 0 til 20 % etylacetat i heptan) for å gi (1 S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trisbenzylloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-fluorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan som en fargeløs olje (40 mg, 7 % avkastning). (LCMS) 753,4 (M+HCOO⁻: negativ modus).

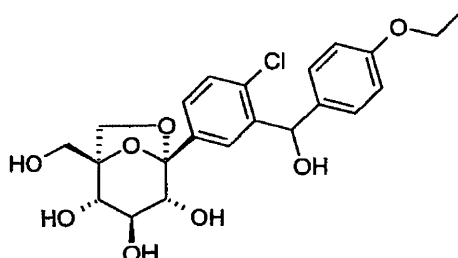
[0171] Til en suspensjon av (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzylloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-fluorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan (40 mg, 0,06 mmol) og palladium-svart (40 mg, 0,38 mmol, Aldrich® høyoverflateområde) i etanol (0,5 ml) og tetrahydrofuran (0,1 ml) ble det tilsatt maursyre (0,085 ml, 2,24 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Etylacetat ble tilsatt, og blandingen ble filtrert gjennom en kort Celite®-pute og konsentrert in vacuo. Det ubearbejdede materialet ble rensset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av en 4 g redisep-silikakassett (eluering med en gradient av 50 til 100 % etylacetat i heptan) for å gi tittelforbindelsen som et faststoff (15,6 mg, 63 % avkastning). (LCMS) 483,0 (M+HCOO⁻: negativ modus). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,09–7,12 (m, 2 H), 6,80–6,83 (m, 2 H), 4,71 (dd, *J*=46,59, 10,49 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J*=48,30, 10,73 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J*=7,56, 0,98 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J*=0,98 Hz, 2 H), 4,00 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 3,80 (dd, *J*=8,29, 0,98 Hz, 1 H), 3,67 (t, ***J*=8,17 Hz**, 1 H), 3,54–3,57 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

Eksempel 9

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

[0172]

5



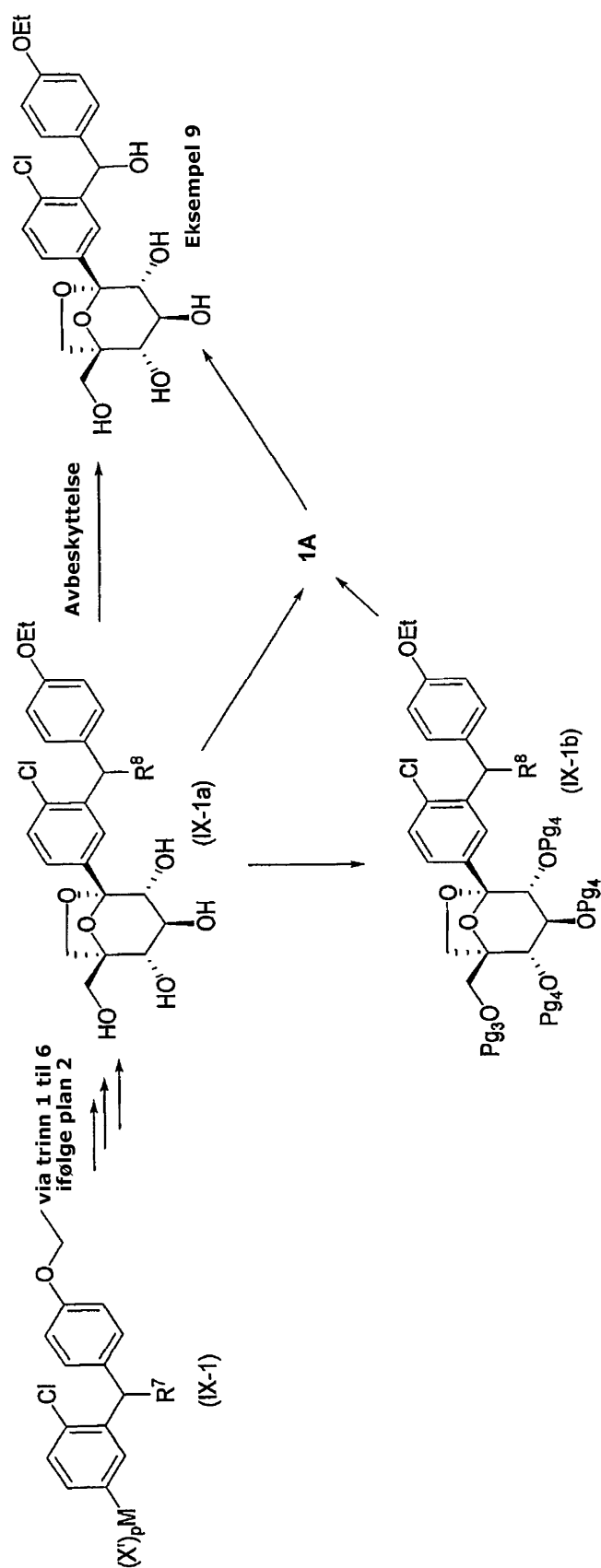
[0173] Til en løsning av eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl ester (se eksempel 11 for fremstilling; 85 mg, 0,14 mmol) i metanol (3 ml) ble det tilsatt natriumbromid (25 mg, 0,66 mmol) ved romtemperatur. Etter én time ble reaksjonen bråkjølt ved tilsetning av vann (20 ml), og den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende vandige sjiktet ble ekstrahert tre ganger med etylacetat (15 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Til en løsning av dette ubearbeidede produktet i metanol (5 ml) ble det tilsatt natriummetoksid i metanol 25 %-vekt) inntil pH 12 ble oppnådd, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingens nøytralisert ved tilsetningen av Dowex Monosphere 650C (H)-kationutvekslingsresin (resinet ble vasket med metanol 3 ganger før bruk) inntil løsningsens pH var <7. Reaksjonsblandingens ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende materialet ble presipitert fra etylacetat og heptan. Det resulterende faststoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk for å gi det ønskede produktet (58,9 mg, 93 % avkasint) som et hvitt faststoff. MS (LCMS) 497,3 (M+HCOO⁻, negativ modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 1,33 (t, J=6,9 Hz, 6 H), 3,56 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,59–3,64 (m, 3 H), 3,64–3,69 (m, 2 H), 3,68 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,78 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 3,84 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,98 (q, J=7,0 Hz, 4 H), 4,15 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 4 H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,40–7,42 (m, 2 H), 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

[0174] Analysemetode: Kolonne: Chiralpak AD-H (4,6 mm x 25 cm), strømningsrate: 2,5 ml/minutt, mobil fase: 65/35 CO₂/propanol; UV-deteksjon: 210 nm. Topp 1 (R_t = 2,80 minutter, 45,5 % området), topp 2 (R_t = 5,51 minutter, 54,5 % området).

5

[0175] Som fremstilt i skjema 6, kunne eksempel 9 også ha vært fremstilt ifølge prosedyrene beskrevet i trinn 1 til 6 i skjema 2, ved anvendelse av egnet organometallisk reagens (IX-1) hvori M er Li eller Mg, X' er Cl, Br eller I og p er 0–2 (R^7 er OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OM(X')_p eller et hvilket som helst forstadie til forbindelsen som er omfattet av kravene, i eksempel 9).

10



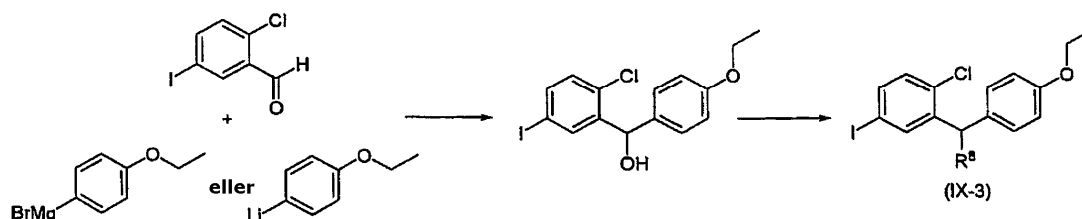
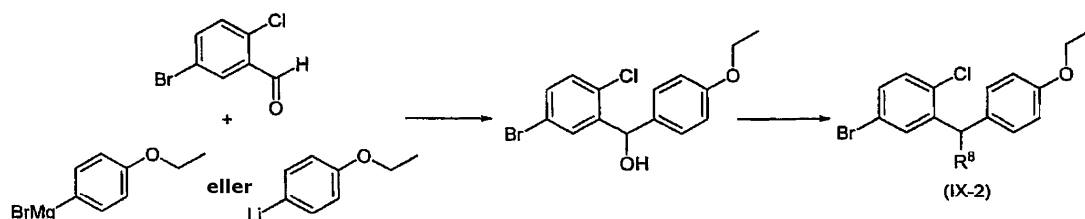
Plan 6

[0176] Avhengig av R^8 (R^8 er OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH eller ethvert annet egnet forstadium til forbindelsen som er omfattet av kravene, i eksempel 9) kan forbindelsene av den generelle strukturen (IX-1a) oppnådd fra syntetiseringsmåten eksemplifisert i skjema 2 (trinn 1 til 6), enkelt konverteres til eksempel 9 i den foreliggende oppfinnelsen ved anvendelse av vekjente beskyttelsesmanipuleringssekvenser kjent for de med ferdigheter i faget. For en generell beskrivelse av beskyttende grupper og deres anvendelse, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. I tilfelle forbindelse (IX-1a) underkastes hydrogenolysebetingelser (slik betingelser kan være, men er ikke begrenset til: Pd-svart i nærvær av maursyre i et alkoholisk løsemiddel, slik som etanol med eventuelt nærvær av et samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra omtrent 0 til omtrent 50 grader Celsius; alternative betingelser kan involvere anvendelsen av Pd-C eller Pd(OH)₂ som katalyster under en hydrogengassatmosfære i et alkoholisk løsemiddel, slik som etanol med det valgfrie nærværet av et samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra omtrent 0 til omtrent 50 grader Celsius og med det valgfrie nærværet av en syrelignende eddisksyre, trifluoreddiksyre, hydrokloreddiksyre eller maursyre), kan forbindelse **1A** oppnås istedet for eksempel 9. Alternativt kan forbindelse **1A** oppnås ved behandling av en løsning av (IX-1a) i et løsemiddel, slik som diklormetan med et silikonhydridderivat, slik som trietylsilan i nærvær av en syre, slik som en trifluoreddiksyre, maursyre eller borontrifluoriddietylaterat ved en temperatur i området på fra omtrent -30 grader til omtrent 23 grader Celsius (for en generell protokoll, se prosedyrene beskrevet i eksempel VII i PCT-publikasjonsnr. WO 06/089872). Forbindelsen **1A** oppnådd på denne måten, kan konverteres til eksempel 9 via eksempel 2 ved å følge prosedyrene beskrevet i den eksperimentelle delen.

[0177] Det kan også være fordelaktig å beskytte hydroksylgruppene på dioksabisyklo[3.2.1]oktan-motivet. En fagmann vil kunne forstå at forbindelsen (IX-1b) kan oppnås fra (IX-1a) ved selektiv beskyttelse av den primære hydroksylgruppen med en egnet beskyttelsegruppe (Pg_3), etterfulgt av beskyttelse av de gjenværende, sekundære hydroksylgruppene med egnede beskyttelsegrupper (Pg_4) ved å følge lignende prosedyrer for de bestemte valgte beskyttelsegruppene, som beskrevet i trinn 1 og 2 i skjema 3. For en generell beskrivelse av hydroksylbeskyttende grupper og deres anvendelse i kjemisk syntese, se T. W.

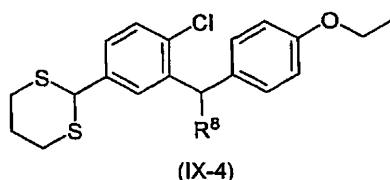
Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. I tilfelle $Pg_3 = Pg_4$, kan beskyttelsen gjennomføres i ett trinn. Manipulering av funksjonelle grupper som beskrevet for (IX-1a) anvendt på (IX-1b), etterfulgt av fjerning av de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg_3) og (Pg_4) ved anvendelse av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsegruppene kan lede til **1A**.

[0178] Den organometalliske reagensen (IX-1) kan syntetiseres fra det tilsvarende arylhalidet (IX-2) eller (IX-3) ved anvendelse av protokoller for halogenmetallutveksling kjent for de med ferdigheter i faget (se eksperimentell del; for et eksempel på halogenmetallutveksling etterfulgt av nukleofil tilsetning til et benzaldehyderivat, se eksempel VI i PCT-publikasjonsnr. WO 06/089872). Startarylhalidet kan syntetiseres som følger (se skjema 7): nukleofil tilsetning (for et eksempel på nukleofil tilsetning av en organometallisk reagens til et benzaldehyderivat, se eksempel VI i PCT-publikasjonnr. WO 06/089872) av 4-etoksyfenylmagnesiumbromid (Rieke Metals, Inc) eller 4-etoksyfenyllitium (lett oppnåelig ved litium-halogen-utveksling ved start fra 1-etoksy-4-joddbenzen (TCI America) eller 1-bromo-4-etoksybenzen (TCI America)) til 5-bromo-2-klorobenzaldehyd (Apollo Scientific Ltd.) kan lede til (5-bromo-2-klorofenyl)(4-etoksyfenyl)metanol, som i henhold til beskyttelsen av den resulterende hydroksylgruppen (ved å følge protokoller kjent av de med ferdigheter i faget; se eksempel-delen for videre detaljer, samt T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991) vil gi arylhalid (IX-2). På en lignende måte kan arylhalid (IX-3) fremstilles fra (2-kloro-5-joddfenyl)(4-etoksyfenyl)metanol ved start fra 2-kloro-5-joddbenzaldehyd (Aldlab Chemicals, LLC) og 4-etoksyfenylmagnesiumbromid eller 4-etoksyfenyllitium.

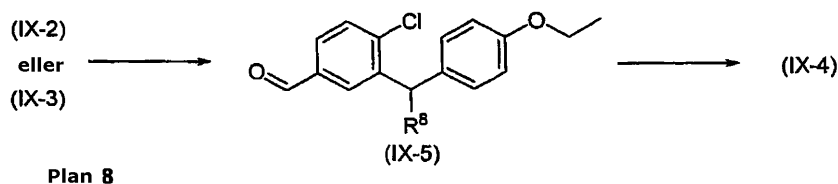


Plan 7

[0179] Eksempel 9 kan alternativt syntetiseres via (IX-1a) ved anvendelse av prosedyrene rapportert av Mascitti, V. et al., *Organic Letters* **12**, 2940, (2010), ved anvendelse av det tilsvarende 1,3-ditian-mellomproduktet (IX-4) (hvor R⁸ er OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, MEM, OMTM, OSEM, OH eller et hvilket som helst egnet, beskyttet forstadium til eksempel 9 som er omfattet av kravene):



[0180] Som fremstilt i skjema 8, kan mellomprodukt (IX-4) oppnås fra forbindelse (IX-2) eller (IX-3) ved halogen-metall-utveksling etterfulgt av oppfangning med *N,N*-dimetylformamid eller *N*-formylmorfolin under klassiske betingelser (se f.eks. prosedyren for syntesen av 3-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloksymetyl)-4-kloro-benzaldehyd i PCT-publikasjonnr. WO 06/129237) for fremstilling av det tilsvarende aldehydet (IX-5). Aldehyd (IX-5) kan deretter konverteres til det tilsvarende 1,3-ditian-derivatet (IX-4) under betingelser kjent for de med ferdigheter i faget (se f.eks. dannelsen av forbindelse 1 i Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* **E66**, o1386, (2010) og de generelle prosedyrene i Ouyang, Y. et al. *Synthesis*, 3801 (2006)).

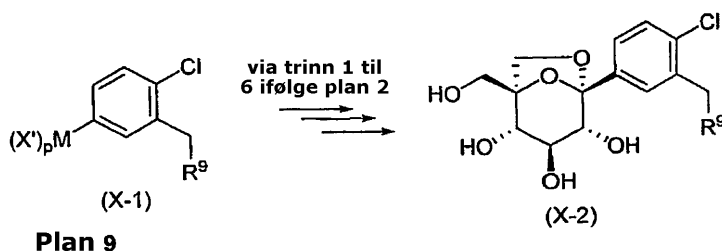


[0181] Forbindelser av den generelle strukturen (S1-A) i skjema 1 kan også fremstilles ved anvendelse av prosedyrene rapportert av Mascitti, V. et al., *Organic Letters* **12**, 2940, (2010). Det ønskede 1,3-ditian-startmaterialet kan oppnås på en lignende måte med (IX-4) ved å starte fra det tilsvarende arylhalidet (hvis R⁵ er OTBS, se US2007/0054867 for fremstillingen av {4-[(5-bromo-2-kloro-fenyl)-metyl]-fenoksy}-*tert*-butyl-dimetylsilan). Avhengig av R⁵ kan de således oppnådde forbindelsene deretter enkelt funksjonaliseres til andre forbindelser av

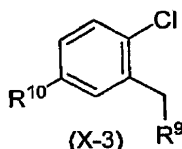
struktur (A) ifølge den foreliggende oppfinnelsen ved anvendelse av velkjente manipuleringssekvenser for beskyttende og funksjonelle grupper, kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer.

5 **[0182]** Når den egnede organometalliske reagensen (X-1) anvendes, hvor M er Li eller Mg, X' er Cl, Br eller I og p er 0–2 (R^9 er H, OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAllyl, OPh, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM), gir prosedyrene beskrevet i trinn 1 til 6 i skjema 2 tilgang til mellomprodukter av den generelle strukturen (X-2) (skjema 9).

10



15 **[0183]** De organometalliske reagensene (X-1) kan oppnås fra det tilsvarende arylhalidet (X-3), hvori R^{10} er Cl, Br eller I, ved anvendelse av generelle protokoller for halogen-metall-utveksling kjent for de med ferdigheter i faget (se f.eks. eksempel XII i PCT-publikasjonnr. WO 07/031548).



20 **[0184]** Generelt er arylhalider (X-3) hvor R^{10} er Br eller I, enten kommersielt tilgjengelig (4-bromo-1-kloro-2-metylbenzen er tilgjengelig fra TCI America og 1-kloro-4-jodd-2-metylbenzen er tilgjengelig fra Best Pharma Tech Inc.) eller kan fremstilles fra lett tilgjengelige startmateriale (slik som (5-bromo-2-klorofenyl)metanol tilgjengelig fra Sigma-Aldrich eller (2-kloro-5-joddfenyl)metanol som kan fremstilles ifølge eksempel 27 i PCT-publikasjonnr. WO 08/077009) ved adekvat beskyttelse av hydroksylgruppen, ved å følge eksperimentelle protokoller kjent for de med ferdigheter i faget. For en generell beskrivelse av beskyttende grupper og deres anvendelse, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

25

Mer spesifikt kan de følgende startmaterialene fremstilles ved anvendelse av prosedyrene beskrevet i de tilsvarende referansene:

4-bromo-1-kloro-2-((metoksymetoksy)metyl)benzen kan fremstilles ved en prosedyre beskrevet i PCT-publikasjonsnr. WO 04/093544.

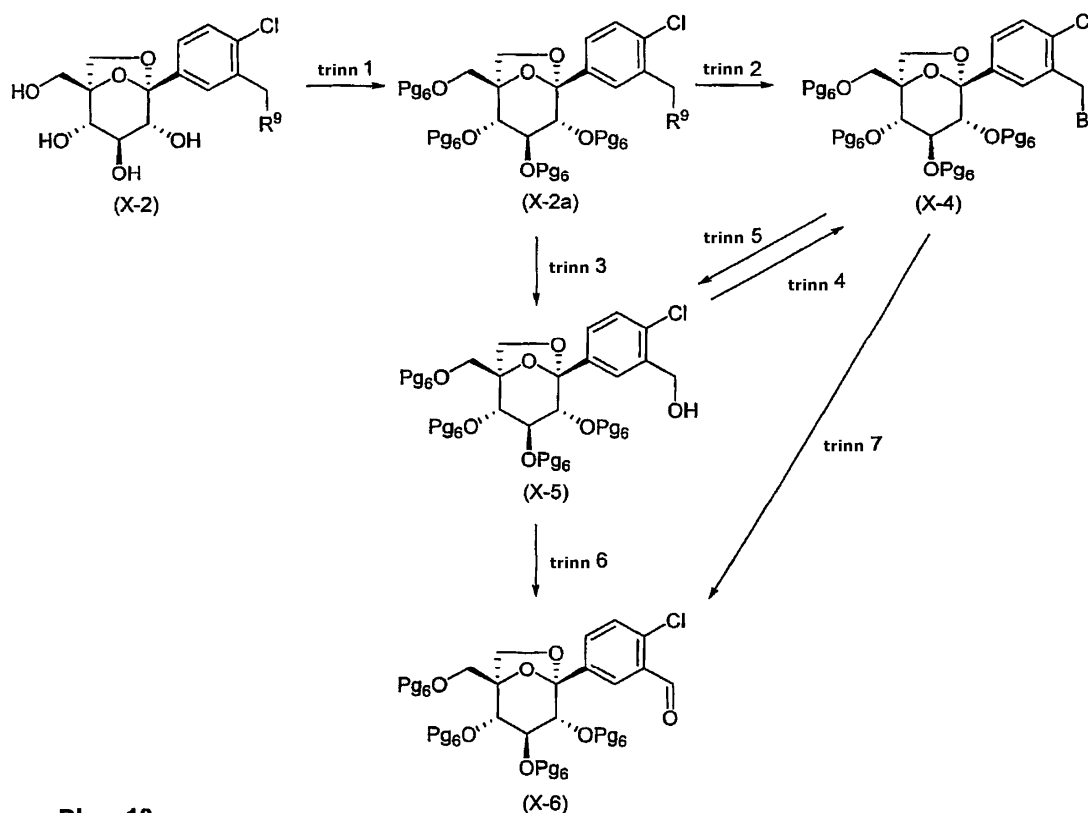
5 4-bromo-1-kloro-2-(((2-metoksyetoksy)metoksy)metyl)benzen kan fremstilles ved en prosedyre beskrevet i eksempel 12 av amerikansk patent US5043142.

(5-bromo-2-klorobenzyloksi)(*tert*-butyl)dimetylsilan kan fremstilles ved en prosedyre beskrevet i eksempel 14 i PCT-publikasjonnr. WO 06/005914.

10 (5-bromo-2-klorobenzyloksi)triisopropylsilan kan fremstilles ved en prosedyre beskrevet i prosedyreforbindelse 17 i den følgende referansen: Lee, J et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry **18**, 2178 (2010).

4-bromo-1-kloro-2-(fenoksymetyl)benzen kan fremstilles ved en prosedyre beskrevet i eksempel VII i PCT-publikasjonnr. WO 07/031548.

15 **[0185]** Ved å følge syntesemåtene i skjema 10 kan forbindelser av den generelle strukturen (X-2) konverteres til mellomprodukter som gir tilgang til forbindelser som er omfattet av kravene i den foreliggende oppfinnelsen.



Plan 10

[0186] I trinn 1 i skjema 10 kan hydroksylgruppene av (X-2) beskyttes av de egnede beskyttelsegruppene (Pg_6). Benzyl-grupper (Pg_6 er Bn) kan f.eks. introduseres ved behandling av mellomprodukt (X-2) med benzylbromid eller benzyklorid i nærvær av natriumhydride, kaliumhydrid, kalium-*tert*-butoksid i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid ved en temperatur i området fra omtrent 0 grader Celsius til omtrent 80 grader Celsius. Betingelser som involverer benzyltrikloroacetimidat i nærvær av en katalyserende syremengde (f.eks. trifluorometansulfonsyre, metansulfonsyre eller kamfersulfonsyre) i et løsemiddel, slik som diklormetan, heptan eller heksaner, kan også anvendes. Acetyl- eller benzoyl-grupper (Pg_6 = Ac eller Bz) kan introduseres ved behandling av mellomprodukt (X-2) med acetylklorid, acetylbromid eller eddikanhydrid eller benzoylklorid eller benzoinanhydrid i nærvær av en base slik som trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin eller 4-(dimetylamino)pyridin i et løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan eller diklorometan ved en temperatur i området på fra omtrent 0 grader Celsius til omtrent 80 grader Celsius.

[0187] I trinn 2 i skjema 100, når R^9 er H, kan brominering av forbindelse (X-2a) med *N*-bromosukkinimid og dibenzoylperoksid i CCl_4 ved reflux (se eksempel 2 i EP0151529 for en representativ eksperimentell prosedyre) anvendes for å oppnå (X-4). Hvis R^9 er OPh, kan behandling av en løsning av (X-2a) i eddiksyre i nærvær av HBr ved en temperatur i området på fra omtrent 0 grader til omtrent 80 grader Celsius (fortrinnsvis omtrent romtemperatur) lede til (X-4) (for en representativ eksperimentell prosedyre, se eksempel XIV i PCT-publikasjonnr. WO 07/031548).

[0188] I trinn 3 i skjema 10, når R^9 er OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM eller OSEM, kan beskyttelsegruppen som maskerer bezyalkoholfunksjonen i forbindelse (X-2a), fjernes ved anvendelse av den egnede kjemien for den bestemte beskyttelsegruppen, etterfulgt av prosedyrer kjent for de med ferdigheter i faget, for å produsere mellomprodukt (X-5) For en generell beskrivelse av beskyttende grupper og deres anvendelse, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

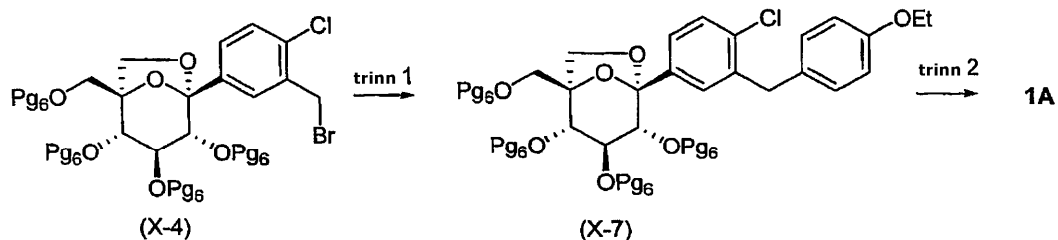
[0189] I trinn 4 i skjema 10 kan mellomprodukt (X-4) produseres ved behandling av en løsning av mellomprodukt (X-5) i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran eller 2-metyltetrahydrofuran i nærvær av trifenyfosfin og *N*-bromosukkinimid (eller karbontetrabromid) ved en temperatur i området på

omtrent 0 grader Celsius til omtrent 40 grader Celsius (for en representativ eksperimentell prosedyre, se eksempel II i PCT-publikasjonnr. WO 07/031548).

[0190] Når Pg₆ ikke er Ac eller Bz, kan mellomprodukt (X-4) i trinn 5 i skjema 10 konverteres til mellomprodukt (X-5) ved (1) konvertering av (X-4) til det tilsvarende benzylacetatet under betingelser kjent for de med ferdigheter i faget, etterfulgt av (2) hydrolyse av den acetatbeskyttende gruppen under betingelser kjent for de med ferdigheter i faget. For en representativ prosedyre, se protokollen for dannelsen av forbindelse 5 fra 4 i Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* **E66**, o1386, (2010).

[0191] I trinn 6 i skjema 10 kan mellomprodukt (X-6) produseres ved benzyloksidering av mellomprodukt (X-5). Swern-oksideringen beskrevet av Kanji Omura og Daniel Swern i *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978) eller Parikh-Doering-oksideringen beskrevet i Parikh, J. et al. *Journal of the American Chemical Society* **89**, 5505 (1967) kan anvendes. Modifikasjoner av denne prosessen, kjent for de med ferdigheter i faget, kan også anvendes. Det kan f.eks. også anvendes andre oksidanter, slik som stabilisert 2-joddoksybenzoinnsyre beskrevet av Ozanne, A. et al. i *Organic Letters*, **5**, 2903 (2003) eller lignende. Mellomprodukt (X-6) kan også oppnås via en Kornblum-oksidering (trinn 7 i skjema 10) av mellomprodukt (X-4) (Kornblum, N., et al., *Journal of The American Chemical Society*, **81**, 4113 (1959); for en representativ prosedyre, se også dannelsen av forbindelse 6 i Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* **E66**, o1386, (2010); for en prosedyre som anvender N-metylmorfolin-N-oksidi som reagens, se eksempel VII i PCT-publikasjonnr. WO 08/034859). Forbindelse (X-6) kan oppnås fra (X-5) ved å følge prosedyrer lignende dem som er beskrevet tidligere for trinn 1 og 2 i skjema 4.

[0192] I trinn 1 i skjema 11 kan aktivering eller funksjonalisering av bromobenzyl-derivater av den generelle strukturen (X-4) lede til mellomprodukt (X-7).



Plan 11

Forskjellige fremgangsmåter kjent for de med ferdigheter i faget, for dannelsen av diarylmetan-motiver med start fra bromobenzyl-derivater, kan anvendes (se, Liégault, B. et al. Chemical Society Reviews **37**, 290, (2008)).

5 **[0193]** I trinn 1 i skjema 11 kan en Suzuki-type kopling mellom forbindelse (X-4) og 4-etoksyfenylboronstyre (tilgjengelig fra Matrix Scientific eller Frontier Scientific Inc.) under betingelser kjent for de med ferdigheter i faget (for klassiske protokoller for Suzuki-koplinger, se f.eks. eksempel XV i PCT-publikasjonnr. WO 07/031548; Nobre, S. M. et al. Tetrahedron Letters **45**, 8225 (2004); Bandgar, B. P. et al. Tetrahedron Letters **45**, 6959 (2004); og
10 tabell 1 og referanser sitert i Liégault, B. et al. Chemical Society Reviews **37**, 290, (2008)) produsere forbindelse (X-7). Kalium (4-etoksyfenyl)trifluoroborat (tilgjengelig fra Combi-Blocks) kan også anvendes i Suzuki-type kopling med (X-4); for en generell prosedyre for Suzuki-Miyaura-krysskopling ved
15 anvendelse av kaliumaryltrifluoroborater, se Molander, G. A. et al. in Journal of Organic Chemistry **71**, 9198 (2006) og henvisninger sitert heri. Andre protokoller for Suzuki-koplinger kan også anvendes (se f.eks. Srimani, D. et al. Tetrahedron Letters **49**, 6304, (2008); Fairlamb, I. J. S. et al. Synthesis 508 (2009); tabell 1, oppføring 7 i Singh, R. et al. Organic Letters **7**, 1829, (2005).
20 Et 4-etoksyfenylboronester-derivat, slik som 2-(4-etoksyfenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (se PCT-publikasjonnr. WO 06/108695) kan også anvendes som en reagens i Suzuki-koplinger nevnt ovenfor.

[0194] I trinn 1 i skjema 11 kan en Stille-type kopling mellom (X-4) og
25 tributyl(4-etoksyfenyl)stannan (for syntesen og karakteriseringen av denne reagensen, se Wardell, J. L. et al. Journal of Organometallic Chemistry **78**, 395 (1974)) ved å følge protokoller kjent for de med ferdigheter i faget, anvendes for å produsere (X-7). For representative eksempler på Stille-koplingsprotokoller, se tabell 2, oppføring 6 i Crawforth C. M. et al. i Tetrahedron
30 **61**, 9736 (2005), og Kuribayashi, T. et al. i Synlett 737 (1999).

[0195] Alternativt, når Pg_6 ikke er Ac eller Bz i trinn 1 i skjema 11, kan en Kumada-type kopling mellom (X-4) og 4-etoksyfenylmagnesiumbromid (Rieke Metals, Inc) anvendes for å produsere (X-7) ved å følge prosedyrene for
35 Kumada-type koplinger kjent for de med ferdigheter i faget (se f.eks. fotnote 14 i Lopez-Perez, A. et al. Organic Letters **11**, 5514 (2009)).

[0196] Alternativt, når Pg_6 ikke er Ac eller Bz i trinn 1 i skjema 11, kan 1-etoksy-4-jodbenzen (TCI America) behandles ved en lav temperatur (mellom omtrent -78 og omtrent 0 grader Celsius) med en løsning av isopropylmagnesiumklorid i et løsemiddel, slik som tetrahydrofuran eller lignende, etterfulgt av tilsetningen av $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ i tetrahydrofuran eller lignende ved den samme temperaturen. De reaktive artene dannet på denne måten, kan deretter reageres med en tetrahydrofuran-løsning av (X-4) ved en temperatur i området på fra omtrent -20 til omtrent 23 grader Celsius for etter opparbeiding å produsere (X-7) (se prosedyre beskrevet i eksempel X av PCT-publikasjonnr. WO 06/089872).

Alternativt, i trinn 1 i skjema 11, kan en Negishi-type kopling mellom (X-4) og bromo(4-etoksyfenyl)- sink; jodd(4-etoksyfenyl)- sink eller kloro(4-etoksyfenyl)- sink (fremstilt fra det tilsvarende arylhalidet ved å følge protokoller kjent for de med ferdigheter i faget) produsere (X-7) ved å følge protokoller for Negishi-typen kopling kjent for de med ferdigheter i faget (se oppføring 4 i tabell 1 og typisk krysskoplingsprosedyre i Lang, R-J. et al. i Tetrahedron **54**, 2953 (1998)).

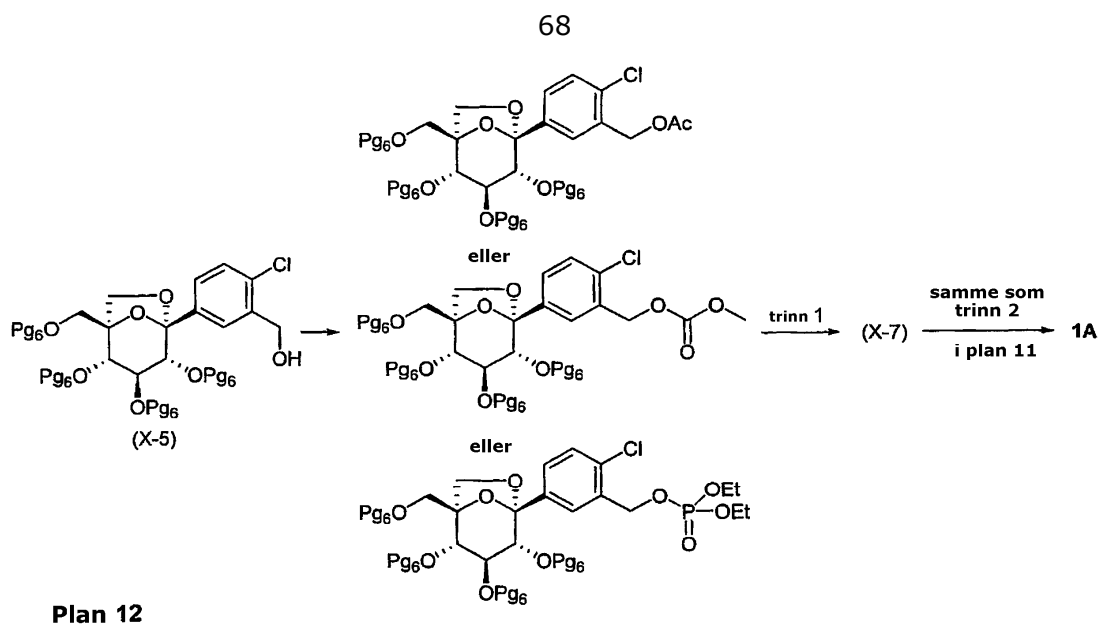
[0197] Alternativt, i trinn 1 i skjema 11, kan reaksjonen av indium-organometallreagensen tris(4-etoksyfenyl)indium (fremstilt fra den tilsvarende Grignard-reagensen eller organolitiumreagens) reageres med (X-4) for å produsere (X-7) ved å følge de generelle prosedyrene beskrevet i (tabell 4 oppføring 1) i Perez, I. et al. Journal of The American Chemical Society **123**, 4155 (2001).

[0198] I trinn 1 i skjema 11 kan (X-4) konverteres til den tilsvarende bezylsink-reagensen (ved å følge prosedyrer kjent for de med ferdigheter i faget, slik som den som finnes i, men ikke begrenset til Utas, J. E. et al. Synlett 1965 (2006); Knochel, P. et al. Organic Letters **10**, 1107 (2008)) og reageres med 1-etoksy-4-jodbenzen (TCI America) eller 1-bromo-4-etoksybenzen (TCI America) for å produsere (X-7). For generelle protokoller, se Negishi, E. et al. Journal of Organic Chemistry **42**, 1821 (1977); Utas, J. E. et al. Synlett 1965 (2006); tabell 2, oppføring 3 i Stefko, M. et al. European Journal of Organic Chemistry 1689 (2008); tabell 1, oppføring 3 i Knochel, P. et al. Organic Letters **10**, 1107 (2008); dannelse av forbindelse 16, trinn 2 i Sato, M. et al. Journal of Medicinal Chemistry **52**, 4869 (2009); tabell 2, oppføring 7 og 8 i Knochel, P. et al. Journal of Organic Chemistry **73**, 7380 (2008).

[0199] I trinn 2 i skjema 11 kan de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg_6) deretter fjernes ved anvendelse av den egnede kjemien for den bestemte beskyttelsegruppen. Benzylbeskyttende grupper kan f.eks. fjernes ved

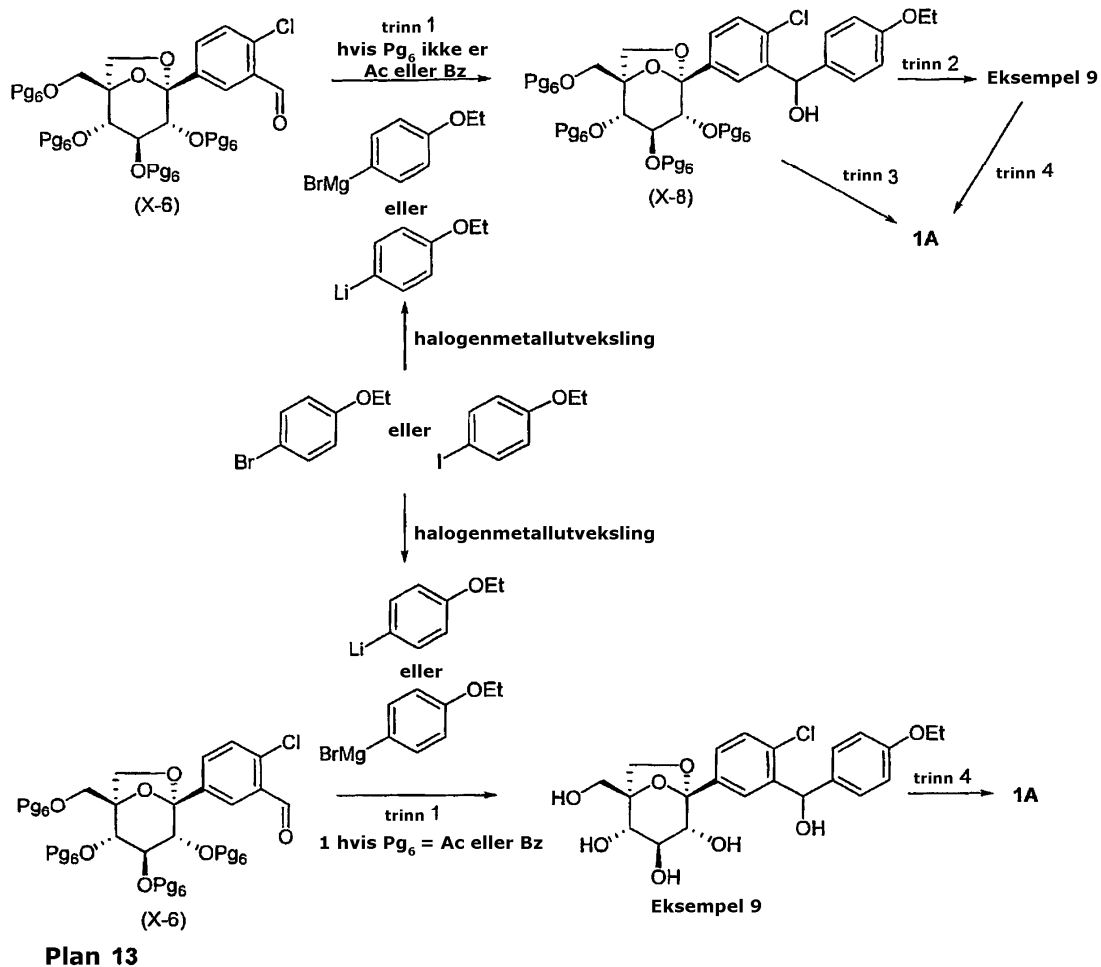
behandling med maursyre i nærvær av palladium (Pd-svart) i et protisk løsemiddel (f.eks. etanol/THF) ved omtrent romtemperatur for å produsere forbindelse **1A**, som deretter enkelt kan funksjonaliseres til andre forbindelser av struktur (A) fra den foreliggende oppfinnelsen ved anvendelse av velkjente beskyttelse- og funksjonsgruppe-manipuleringssekvenser kjent for de med ferdigheter i faget. Se seksjonen med eksempler for videre detaljer. Andre betingelser kjent for fjerning av benzybeskyttende grupper, kan også anvendes. Hvis Pg₆ er Ac eller Bz, kan acetat- og benzonatbeskyttende grupper fjernes ved behandling av en løsning av (X-7) i et alkoholisk løsemiddel, slik som metanol (et samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran kan også tilsettes) i nærvær av natriummetoksid ved en temperatur i området på fra omtrent 0 til omtrent 70 grader Celsius for å produsere forbindelse **1A**. Andre kjente betingelser for fjerning av acetat- og benzonatbeskyttende grupper kan også anvendes.

[0200] En alternativ syntese av forbindelse (X-7) presenteres i skjema 12. I trinn 1 i skjema 12 kan forbindelse (X-5) konverteres til det tilsvarende benzyacetatet, benzykarbonatet eller benzyfosfatet og deretter reageres med 4-etoksyfenylboronsyre (tilgjengelig fra Matrix Scientific eller Frontier Scientific Inc) ved å følge generelle protokoller kjent for de med ferdigheter i faget og rapportert i henholdsvis Kuwano, R. et al. Chemical Communications 5899 (2005), Kuwano, R. et al. Organic Letters **7**, 945 (2005), McLaughlin, M. Organic Letters **7**,4875 (2005). Således oppnådd forbindelse (X-7) kan deretter enkelt konverteres til forbindelse **1A** ved å følge trinn 2 i skjema 11.



[0201] Som beskrevet i skjema 13, kan forbindelse (X-6) også anvendes til å oppnå eksempel 9 eller forbindelse av struktur **1A**.

5



[0202] I trinn 1 i skjema 13 kan forbindelse (X-6) behandles med en organometallisk reagens, slik som 4-etoksyfenylmagnesiumbromid eller 4-etoksyfenyllitium for å produsere (X-8) ved å følge protokoller kjent for dem med ferdigheter i nukleofiltilsetting av en Grignard- eller organolitiumreagens til et benzylaldehyd-derivat; se dannelsen av (IX-2) og (IX-3) eller prosedyren beskrevet i eksempel VI i PCT-publikasjonnr. WO 06/089872). I det bestemte tilfellet når Pg₆ er Ac eller Bz, må det anvendes en for stor mengde av den organometalliske reagensen (4-etoksyfenylmagnesiumbromid eller 4-etoksyfenyllitium) (se prosedyrene beskrevet for det organometalliske tilsettingstrinnet i eksempel 1 i PCT-publikasjonnr. WO 08/034859) for å produsere eksempel 9 etter vandig opparbeiding for slike organometalliske nukleofiltilsettingsreaksjoner og behandling av den resulterende råstoffblandingen med en løsning av natriummetoksid (eller vandig løsning av kalium- eller natriumhydroksid) i et alkoholisk løsemiddel, slik som metanol (i nærvær av et eventuelt samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran) ved en temperatur i området på fra omtrent 0 grader til omtrent 60 grader Celsius, for å fjerne de gjenværende Ac- eller Bz-beskyttende gruppene.

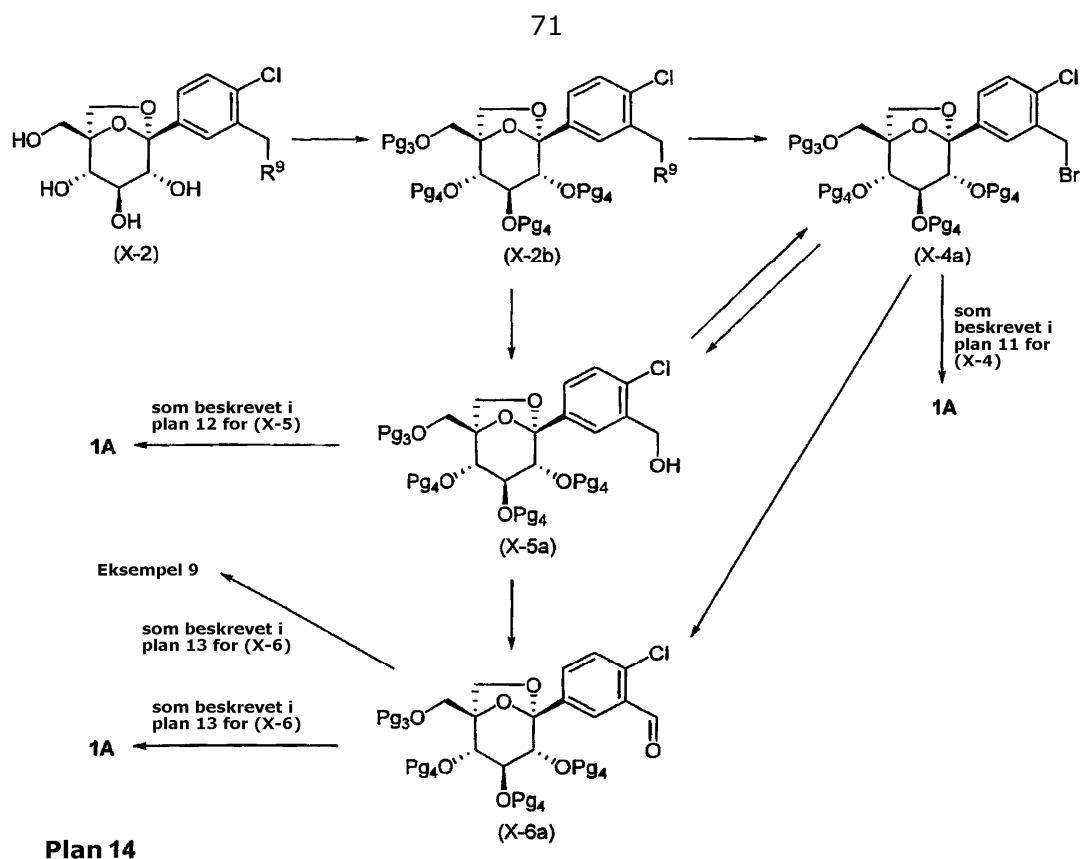
[0203] I trinn 2 i skjema 13, kan eksempel 9 produseres ved fjerning av de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg₆) ved anvendelse av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsegruppene ved anvendelse av protokoller kjent for de med ferdigheter i faget. For en generell beskrivelse av beskyttende grupper og deres anvendelse, se T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0204] I tilfelle det anvendes hydrogenolysebetingelser (f.eks. hvis Pg₆ er Bn; kan slike betingelser være, men er ikke begrenset til: Pd-svart i nærvær av maursyre i et alkoholisk løsemiddel, slik som etanol med eventuelt nærvær av et samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra omtrent 0 til omtrent 50 grader Celsius; alternative betingelser kan involvere anvendelsen av Pd-C eller Pd(OH)₂ som katalyster under en hydrogengassatmosfære i et alkoholisk løsemiddel, slik som etanol med det valgfrie nærværet av et samtidig løsemiddel, slik som tetrahydrofuran ved en temperatur i området på fra omtrent 0 til omtrent 50 grader Celsius og med det valgfrie nærværet av en syrelignende eddisksyre, trifluoreddiksyre, hydrokloreddiksyre eller maursyre), kan deretter forbindelse **1A** oppnås istedet for eksempel 9 (trinn 3 i skjema 13). Forbindelsen **1A** oppnådd på denne måten, kan konverteres til eksempel 9 via eksempel 2 ved å følge prosedyrene beskrevet i

den eksperimentelle delen. På en lignende måte, i trinn 4 i skjema 13, kan behandling av eksempel 9 under hydrogenolysebetingelser (f.eks., men ikke begrenset til, betingelsene beskrevet ovenfor) gi forbindelsene **1A**. Alternativt, i trinn 4 i skjema 13, kan forbindelse **1A** oppnås ved behandling av en løsning av eksempel 9 i et løsemiddel, slik som diklormetan med et silikonhydridderivat, slik som trietylsilan i nærvær av en syre, slik som en trifluoreddiksyre, maursyre eller borontrifluoriddietyleterat ved en temperatur i området på fra omtrent -30 grader til omtrent 23 grader Celsius (for en generell protokoll, se prosedyrene beskrevet i eksempel VII i PCT-publikasjonsnr. WO 06/089872).

[0205] Alternativt i trinn 3 i skjema 13, kan forbindelse **1A** oppnås fra mellomprodukt (X-8) ved (1) behandling under hydrogenolysebetingelser (f.eks., men ikke begrenset til, betingelsene beskrevet ovenfor) eller behandling med et silikonhydrat-derivat under syrebetingelser (f.eks., men ikke begrenset til, betingelsene beskrevet ovenfor) og (2) fjerning av de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg₆) ved anvendelse av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsegruppene.

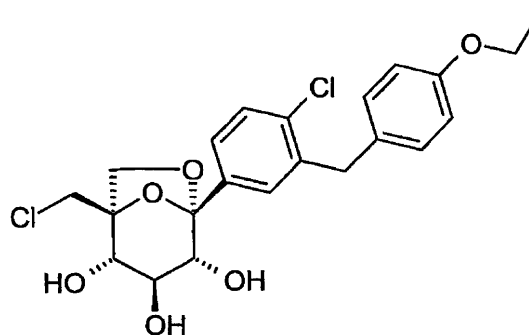
[0206] Ved start fra (X-2) kan det også være fordelaktig å beskytte hydroksylgruppene på dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-motivet (skjema 14). En fagmann vil kunne forstå at forbindelsen (X-2b) kan oppnås fra (X-2) ved selektiv beskyttelse av den primære hydroksylgruppen med en egnet beskyttelsegruppe (Pg₃) etterfulgt av beskyttelse av de gjenværende, sekundære hydroksylgruppene med egnede beskyttelsegrupper (Pg₄), ved å følge lignende prosedyrer for de bestemte valgte beskyttelsegruppene som beskrevet i trinn 1 og 2 i skjema 3. På en lignende måte som beskrevet for (X-2a) kan forbindelse (X-2b) lede til mellomprodukter (X-4a), (X-5a) og (X-6a) (skjema 14). I sin tur kan (X-4a), (X-5a) og (X-6a) konverteres til eksempel 9 og/eller 1A ved å følge protokollene beskrevet i skjema 11, 12 og 13, ved utskifting av det avbeskyttende trinnet for beskyttelsegruppen (Pg₆) ved fjerning av de gjenværende beskyttelsegruppene (Pg₃) og (Pg₄) ved anvendelse av den egnede kjemien for de bestemte beskyttelsegruppene.



Eksempel 10

5 **(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-klorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktane-2,3,4-triol**

[0207]



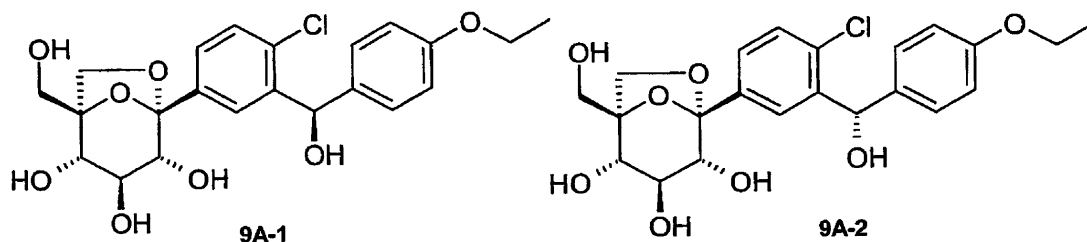
[0208] Til en løsning av {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyløksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-yl}-metanol (200 mg, 0,28 mmol) i diklormetan (3 ml) ved 0 grader Celsius ble det tilsatt dietylaminosvovelfluorid (40 mikrol, 0,30 mmol), og den resulterende

blandingen ble sakte varmet opp til romtemperatur og omrørt ved denne temperaturen i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og vasket med en mettet løsning av vandig natriumbikarbonat, og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av 12 g redisep-silikakassett (eluering med en gradient på 0 til 20 % etylacetat i heptan) for å gi en blanding av (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trisbenzyloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-fluorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan og (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-klorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan som en fargeløs olje (50 mg). (MS) 725 (M+H⁺, positiv modus).

[0209] Til en suspensjon av (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-fluorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan (50 mg, 0,07 mmol) og (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloksy-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-1-klorometyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan (50 mg, 0,07 mmol) og palladium-svart (50 mg, 0,38 mmol, Aldrich® høyoverflateområde) i etanol (0,5 ml) og tetrahydrofuran (0,1 ml) ble det tilsatt maursyre (0,10 ml, 2,80 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Etylacetat ble tilsatt, og blandingen ble filtrert gjennom en kort Celite®-pute og konsentrert in vacuo. Det ubearbeidede materialet ble renset på flashkromatografi over silikagel ved anvendelse av en 4 g redisep-silikakassett (eluering med en gradient av 50 til 100 % etylacetat i heptan) for å gi tittelforbindelsen som et faststoff (8,6 mg; ~80 % rent, kontaminert med noe eksempel 8). LCMS 455,2 (M+H⁺; positiv modus). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 7,40 (t, *J*=1,17 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,05–7,09 (m, 2 H), 6,76–6,80 (m, 2 H), 4,18 (d, *J*=7,61 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,97 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,90 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J*=8,20, 1.56 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H), 3,60–3,65 (m, 2 H), 3,50–3,54 (m, 1 H), 1,33 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H).

Eksempel 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-kloro-3-[(R)-(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (9A-1)
og (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-kloro-3-[(S)-(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol (9A-2)

[0210]

5 **[0211]** Til en løsning av eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester (eksempel 2; 344 mg, 0,569 mmol) i karbontetraklorid (8 ml) ble det tilsatt *N*-bromosukkinimid (159 mg, 0,893 mmol), etterfulgt av tilsetningen av 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN, 8 mg, 0,05 mmol), og reaksjonsblandingen ble varmet opp ved reflux under nitrogen. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur, vann (50 ml) og diklormetan (25 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert ytterligere to ganger med diklormetan (25 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert gjennom en celite-pute og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materialet ble kromatografert med Biotage SP4 automatiserte kromatografienhet (SNAP 25 g silikagelkolonne), eluering med en gradient på 0–80 % etylacetat i heptan for å produsere 316 mg (89 % avkastning) av eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-{4-kloro-3-[(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester som en blanding av diastereoisomerer ved bis-benzyl-posisjonen.

25 **[0212]** Til en løsning av eddiksyre (1 R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-{4-kloro-3-[(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester (400 mg, 0,644 mmol) i diklormetan (10 ml) ved 0 grader Celsius ble det tilsatt Dess-Martin-periodinanreagens (609 mg, 1,0 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med diklormetan (20 ml), etterfulgt av tilsetningen av en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (20 ml) og en mettet vandig løsning av natriumtiosulfat (20 ml). Blandingen ble kraftig omrørt i 30 minutter før separering av sjiktene. Det vandige sjiktet ble vasket med diklormetan (2 x 20 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble kromatografert ved

anvendelse av Biotage SP4 automatiserte kromatografi-enhet (SNAP 25 g silikagelkolonne) og eluering med en gradient på 0–80 % etylacetat i heptan for å gi 178 mg (44,7 % avkastning) av eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester og 145 mg av en 4/1-blanding av eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester / eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-{4-kloro-3-[(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester. Data for eddiksyre (1 R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester: MS (LCMS) 619 (M+H⁺; positiv modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 3,78 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,01 (d, J=12,7 Hz, 1 H), 4,12 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 4,43 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 5,25 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,38 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 5,44 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H).

[0213] Til en løsning av den ovennevnte 4/1-blandingen av eddiksyre (1 R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester / eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-{4-kloro-3-[(4-etoksy-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester (145 mg) i metanol (2,5 ml) ble det tilsatt natriumborohydrid (35 mg, 0,92 mmol) ved romtemperatur. Etter én time ble reaksjonsblandingen bråkjølt ved tilsetning av vann (20 ml), og den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende vandige sjiktet ble ekstrahert tre ganger med etylacetat (15 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk.

[0214] Til en løsning av det ubearbeidede materialet i metanol (5 ml) ble det tilsatt natriummetoksid i metanol (25 %-vekt) inntil pH 12 ble oppnådd, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen nøytralisert ved tilsetningen av Dowex Monosphere 650C (H)-kationutvekslingsresin inntil løsningens pH var <7. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert under redusert trykk, som ga 100 mg av det ønskede produktet som en blanding av diastereoismerer (se eksempel 9). Den

resulterende blandingen ble separert på kiral HPLC. Rensemethode: Kolonne: Kiralpakke AD-H (10 x 250), strømningsrate 10,0 ml/minutt, returtrykk: 120 bar, mobil fase: 65/35 CO₂/propanol; UV-deteksjon: 210 nm.

5 **[0215]** Konfigurasjonen av karbonet ved bis-benzyl-posisjonen i forbindelse 9A-1 og 9A-2 ble tilfeldig tildelt henholdsvis R og S.

10 **[0216]** (9A-1): (17,5 mg, 16,5 % avkastning); R_t = 4,68 minutter; fraksjonene inneholdende produktet ble konsentrert under redusert trykk. De resulterende materialet ble presipitert fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faststoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

15 **[0217]** MS (LCMS) 451,2 ($M-H^+$, negativ modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,62 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 3,67 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d, J=11,9 Hz, 1 H), 3,79 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,97 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 4,16 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H). HRMS beregnet for C₂₂H₂₅O₈Cl ($M+H^+$) 452,1238, funnet 452,1237.

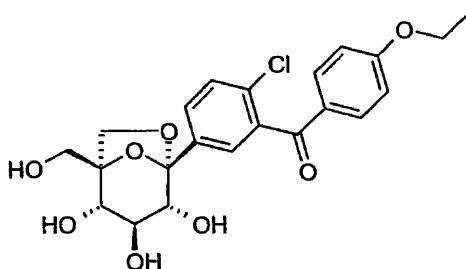
20 **[0218]** (9A-2): (25,9 mg, 24,4 % avkastning); R_t = 10,26 minutter; fraksjonene inneholdende produktet ble konsentrert under redusert trykk. De resulterende materialet ble presipitert fra etylacetat og heptan. Det resulterende hvite faststoffet ble vasket med heptan 2 ganger og tørket under redusert trykk.

25 **[0219]** MS (LCMS) 497,2 ($M+HCOO^-$, negativ modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 3,66 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d, J=12,8, 1 H), 3,79 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 3,84 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,15 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=1,6 Hz, 1 H). HRMS beregnet for C₂₂H₂₅O₈Cl (M) 452,1238, funnet 452,1235.

Eksempel 12

35

[2-kloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-fenyl]-(4-etoksy-fenyl)-metanon

[0220]

- 5 **[0221]** Til en løsning av eddiksyre (1 R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzoyl)-fenyl]-6,8-dioksa-
- 10 bisyklo[3.2.1]okt-2-yl-ester (se eksempel 11 for fremstilling; 65 mg, 0,10 mmol) i metanol (3 ml) og tetrahydrofuran (2 ml) ble det tilsatt natriummetoksid i metanol (25 %-vekt) inntil pH 12 ble oppnådd, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen nøytralisert ved tilsetningen av Dowex Monosphere 650C (H)-kationutvekslingsresin inntil løsningens pH var <7, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende materialet ble presipitert fra etylacetat og heptaner, og det resulterende hvite faststoffet ble vasket med heptan 2
- 15 ganger og tørket under redusert trykk for å gi det ønskede produktet (44,5 mg, 94 % avkastning). MS (LCMS) 451,1 (M+H⁺; positiv modus) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 1,40 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 3,55 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 3,60 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H), 3,65 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 3,67 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H), 4,12 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H). HRMS beregnet for C₂₂H₂₃O₈Cl (M) 450,1081, funnet 450,1079.
- 20

FARMAKOLOGISK TESTING

25 **[0222]** Praksisen i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for behandlingen av sykdommer modulert ved inhiberingen av SGLT2, kan bevitnes ved aktivitet i minst én av protokollene beskrevet heri nedenfor.

Biologiske assay**In-vitro-assay**

[0223] SGLT2-funksjonsassayet ble designet for deteksjon av inhiberingen av metyl-alfa-D-glukopyranosid (AMG – en ikke-metaboliserbar form av glukose)-opptak via SGLT2-transporteren. SGLT2-transporteren gjenvinner glukose fra de proksimale tubene i nyrene; dens inhibering resulterer i sukkeravfall i urinen. Den positive kontrollforbinelsen, Phlorozin, er en kjent inhibitor av glukosopptak for SGLT2 og ble anvendt for sammenligning av den høye prosenteffekten av SGLT2-inhibering av testforbindelsene.

[0224] CHO-FlpIn (Invitrogen, Carlsbad, CA)-celler som stabilt uttrykker human SGLT2 (pcDNA5/FRT), ble platet i Iso-TC 96-brønnplater (Perkin Elmer, Waltham, MA) ved en tetthet på 100 000 celler/brønn i 100 mikrol vekstmedium (1:1 F-12/DMEM-medium (Gibco, Carlsbad, CA), 10 % FBS (Sigma, St. Louis MO), 1X Pen/Strep (Gibco, Carlsbad, CA), 600 mikrog/ml Hygromycin (Invitrogen, Carlsbad, CA)). Før behandling med testforbindelsene ble konfluente celler serumsultet i 2 timer ved 37 °C i 1:1 F-12/DMEM-medium, erstattet av ferskt F-12/DMEM-medium etter 1 time. Testforbindelser i dimetylsulfoksid (Sigma, St. Louis, MO) ble fortynnet 100 ganger i opptaksbuffer (140 mM NaCl (Promega, Madison, WI), 2 mM KCl (Teknova, Hollister, CA), 1 mM CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA), 1 mM MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA) og 10 mM HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) til celleplater forhåndsrenset med opptaksbuffer. Celler ble pre-inkubert med testforbindelsen i 15 minutter før tilsetningen av 50 mikrol AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) i umerket AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) pr. brønn som ga en endelig konsentrasjon på 11,33 mikrom AMG.** Celleplater ble deretter inkubert i 3 timer ved 37 °C for AMG-opptak. Etter inkubering ble celler vasket to ganger med iskald vaskebuffer (opptaksbuffer inneholdende 200 mikrom Phlorizin (Sigma), lufttørket og lysert i 30 mikrol av 200 mM NaOH og 1 % SDS-buffer på en orbitagitator. Microscint 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) ble tilsatt de lyserte cellene (som ga et endelig volum på 200 mikrol) og blandet med en orbitagitator i 30 minutter. Platene ble oppbevart i mørke over natten og quantinert i 1540 Microbeta Trilux (Wallac, Waltham, MA) ved anvendelse av en normalisert protokoll for ¹⁴C-deteksjon. Prosenteffekten av testforbindelsene for inhibering av AMG-opptak ble beregnet ved anvendelse av den følgende beregningen:

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

5 hvor «ZPE» er den korrigerende opptellingen pr. minutt (CCPM) i kontrollbrønner inneholdende 0,5 % DMSO, «T» er CCPM i brønner inneholdende testforbindelse ved forskjellige konsentrasjoner av standardkurven, og «HPE» er størrelsen på prosenteffekten med henvisning til CCPM i kontrollbrønner inneholdende 10 mikroM Phlorizin. IC₅₀-verdiene ble beregnet ved anvendelse av en doseresponsligning og oppsummeres for de testede forbindelsene i tabell 1.

[0225] Forkortelser anvendt i *In Vitro*-testbeskrivelsen inkluderer:

SGLT2 type 2 natrium-/glukosetransporter

10 AMG metyl- α -D-glukopyranosid

DMEM Dulbecco's modifiserte Eagles-medium

IC₅₀ 50 % inhiberingskonsentrasjon

FBS kalvefosterserum

DMSO dimetylsulfoksid

15 SDS natriumdedecylsulfat

CHO-FlpIn eggstokkcelle fra kinesisk hamster, inneholdende FRT-stedet

** For testforbindelse 1 ble celler pre-inkubert med testforbindelsen i 15 minutter før tilsetningen av den relevante mengden AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) i umerket AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) pr. brønn, som ga en endelig konsentrasjon på 200 mikroM AMG.

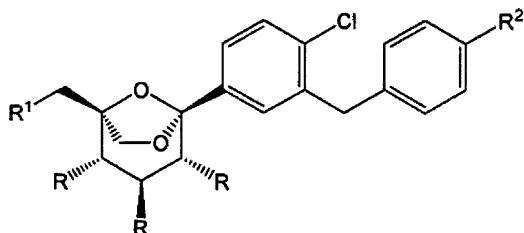
Tabell 1

Testforbindelse	Kjøring nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
1	1	Ikke testet	2,6**
2	1	10 000	1090
	2	10 000	1770
3	1	3470	5
	2	5830	6,7
4	1	3360	45,9
8	1	1968	4

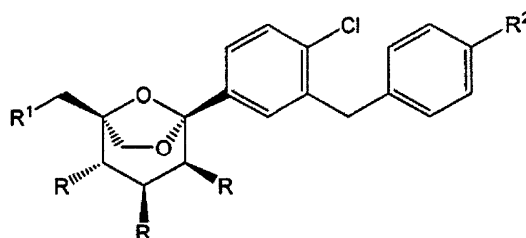
Testforbindelse	Kjøring nr.	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
	2	1895	3
	3	1997	4

[0226] Gjennom hele denne søknaden henvises det til forskjellige publikasjoner.

[0227] Intensjonen med eksemplene er at disse kun skal betraktes som eksempler og at det sanne omfanget av oppfinnelsen angis av de følgende kravene.

PATENTKRAV**1.** Forbindelse ifølge formel (A) eller formel (B)

(A)



(B)

hvor

R er -OH, eller når R¹ er -O-C(O)-(C₁-C₄)alkyl eller -O-C(O)-aryl, er R den samme som R¹ eller -OH;

R¹ er -OH, F, Cl, -O-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-O-(C₁-C₄)alkyl eller -O-C(O)-O-aryl; og

R² er -OH, -O-(C₁-C₄)alkyl eller -O-CH₂-CH₂-O-R^{2a}; med det forbehold at når R er -OH og R¹ er -OH, er R² -OH eller -O-CH₂-CH₂-O-R^{2a};

R^{2a} er H, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-O-(C₁-C₄)alkyl eller -C(O)-O-aryl og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 hvor forbindelsen er en forbindelse av formel (A).

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 hvor R¹ er -OH.

4. Forbindelsen ifølge krav 3 hvor R² er -OH.

5. Forbindelsen ifølge krav 3 hvor R² er -O-CH₂CH₂OH.

6. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

Eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoksy-1-acetoksymetyl-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-2-yl ester;

Eddiksyre (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-2,3,4-trihydrokso-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-ylmetylester;

Karbonsyre (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-etoksy-benzyl)-fenyl]-2,3,4-trihydrokso-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-1-ylmetylesteretylester;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-[D₅]etoksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol;

Eddiksyre 2-{4-[2-kloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroksy-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]okt-5-yl)-benzyl]-fenoksy}-etylester;

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

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

ellet et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

7. Forbindelse ifølge krav 1 hvori forbindelsen er (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-kloro-3-(4-hydroksy-benzyl)-fenyl]-1-hydroksymetyl-6,8-dioksa-bisyklo[3.2.1]oktan-2,3,4-triol.

15

8. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

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

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

20

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

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende: (i) forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

25

(ii) en/et farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynner eller bæremiddel.

10. Sammensetningen ifølge krav 9 hvori forbindelsen eller det terapeutisk akseptable saltet derav forekommer i en terapeutisk effektiv mengde.

30

11. Sammensetningen ifølge krav 9 eller 10 videre omfattende minst ytterligere ett farmasøytisk middel valgt fra gruppen bestående av anti-fedmemiddel og anti-diabetesmiddel.

35

12. Forbindelsen ifølge krav 11 hvori anti-fedmemidlet velges fra gruppen bestående av rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS nr. 464213-10-3), AVE1625 (CAS nr. 358970-97-5), dirlotapid, mitratapid, implitapid, R56918 (CAS nr. 403987), CAS nr. 913541-47-6, lorkaserin, ketilistat, PYY₃₋₃₆,

naltrexon, oleoyl-estron, obinepidid, pramlintid, tesofensin, leptin, liraglutid, bromokriptin, orlistat, exenatid, AOD-9604 (CAS nr. 221231-10-3) og sibutramin.

5 **13.** Sammesetningen ifølge krav 11 hvori anti-dabetesmidlet velges fra gruppen bestående av metformin, acetoheksamid, klorpropamid, diabinese, glibenklamid, glipizid, glyburid, glimepirid, gliklazid, glipentid, gliquidon, glisolamid, tolazamid, tolbutamid, tendamistat, trestatin, akarbose, adiposin, kamiglibos, emiglitat, miglitol, voglibose, pradimicin-Q, salbostatin, balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, 10 rosiglitazon, troglitazon, exendin-3, exendin-4, liraglutide, trodusquemin, reservatrol, hyrtiosal-ekstrakt, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saxagliptin.

15 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til og med 13, for anvendelse i behandlingen av fedme og fedme-relaterte lidelse hos dyr.

20 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til og med 13, for anvendelse i behandling eller forsinkelse av progresjonen eller utbruddet av type 2-diabetes og diabetes-relaterte lidelser hos dyr.