



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333933**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07H 19/06 (2006.01)

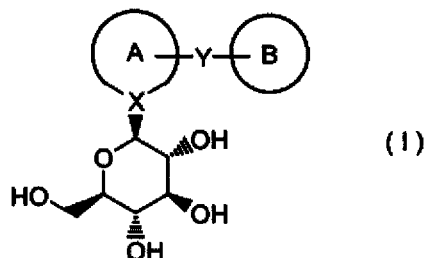
A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20060220	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.30 PCT/JP2004/11312
(22)	Inng.dag	2006.01.16	(85)	Videreføringsdag	2006.01.16
(24)	Løpedag	2004.07.30	(30)	Prioritet	2003.08.01, US, 60/491,534
(41)	Alm.tilgj	2006.05.02			
(45)	Meddelt	2013.10.28			
(73)	Innehaver	Mitsubishi Tanabe Pharma Corp, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, JP-541-8505 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan			
(72)	Oppfinner	Sumihiro Nomura, c/o Tanabe Seiyaku Co Ltd, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, JP-5418505 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Kiichiro Ueta, c/o Tanabe Seiyaku Co Ltd, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, JP-5418505 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Eiji Kawanishi, c/o Tanabe Seiyaku Co Ltd, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, JP-5418505 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge			
(54)	Benevnelse	Forbindelser, farmasøytiske sammensetninger og anvendelser derav, samt fremgangsmåte for å fremstille nevnte forbindelser			
(56)	Anførte publikasjoner	GB 2359554 A			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en forbindelse av formel (I) hvor Ring A og Ring B er: (1) Ring A er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en valgfritt substituert umettet fusjonert heterobicyklisk ring, eller en valgfritt substituert benzenring, (2) Ring A er en valgfritt substituert benzenring, og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en valgfritt substituert umettet fusjonert heterobicyklisk ring, eller (3) Ring A er en valgfritt substituert umettet fusjonert heterobicyklisk ring, og Ring B er uavhengig en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en valgfritt substituert umettet fusjonert heterobicyklisk ring, eller en valgfritt substituert benzenring; X er et karbonatom eller et nitrogenatom; Y er $-(CH_2)_n$ (n er 1 eller 2); et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et prodrug derav.



Område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser, farmasøytisk sammen-
setning og anvendelser av slike forbindelser, samt fremgangsmåter for frem-
stilling av forbindelser. Nevnte forbindelser har en inhibitorisk aktivitet mot
5 natriumavhengig glukosetransportør (SGLT) som foreligger i tarm eller nyre.

Bakgrunnsteknikk

Selv om terapi i form av diett og mosjon er viktig i behandling av diabetes
mellitus, idet disse terapier ikke er tilstrekkelig til å regulere tilstanden til
10 pasientene, benytter man i tillegg insulin eller et oralt antidiabetisk middel. For
tiden benyttes som antidiabetisk middel biguanidforbindelser, sulfonylurea-
forbindelser, insulinresistensforbedrende midler og α -glukosidaseinhibitorer.
Imidlertid har disse antidiabetiske midler forskjellige bieffekter. F.eks. forårsaker
biguanidforbindelser melkesyreforgiftning, sulfonylureaforbindelsene forårsaker
15 betydelig hypoglykemi, insulinresistensforbedrende midler forårsaker ødem og
hjertefeil, og α -glukosidaseinhibitorer forårsaker abdominal oppsvulming og
diaré. Under slike tilstander har det vært ønskelig å utvikle nye medikamenter
for behandling av diabetes mellitus som ikke har disse bieffekter.

20 Nylig er det blitt rapportert at hyperglykemi tar del i start og progressiv ned-
settelse av diabetes mellitus, dvs. glukosetoksisitetsteori. Nemlig, kronisk
hyperglykemi fører til redusert insulinsekresjon og videre til redusert insulin-
sensitivitet, og som et resultat, økes blodglukosekonsentrasjonen slik at
diabetes mellitus er selvforverrende [jf., Diabetologia, vol 28, p 119 (1985);
25 Diabetes Care, vol 13, p 610 (1990) etc.] . Derfor, ved å behandle hyperglykemi
vil den ovenfor nevnte selvforverrende syklus forstyrres slik at profylakse eller
behandling av diabetes mellitus er mulig.

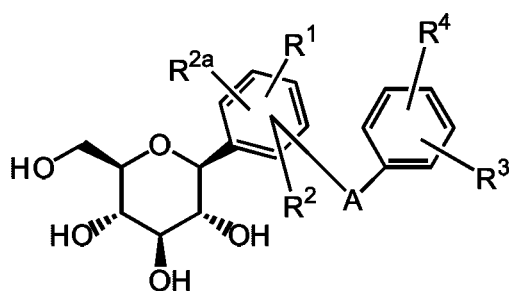
Idet én av fremgangsmåtene for å behandle hyperglykemi, vurderes det å
30 utskille en overskuddsmengde av glukose direkte inn i urinen, slik at blod-
glukosekonsentrasjonen normaliseres. F.eks. ved å inhibere natriumavhengig
glukosetransporter som foreligger på den proksimale konvulterte tubule på
nyren, inhiberes reabsorpsjon av glukose ved nyren, hvorved utskillelse av

glukose til urinen fremmes slik at blodglukosenivået reduseres. Faktisk er det bekreftet at ved kontinuerlig subkutanøs administrering av phlorizin som har SGLT-inhibitorisk aktivitet for diabetiske dyremodeller, normaliseres hyperglykemi og blodglukosenivået derav kan holdes normalt i en lang tidsperiode slik at insulinsekresjon og insulinresistens forbedres [jf., Journal of Clinical Investigation, vol 79, p 1510 (1987); *ibid.*, vol 80, p 1037 (1987); *ibid.*, vol 87, p 561 (1991), etc.].

I tillegg, ved å behandle diabetesdyremodeller med SGLT-inhibitoriske midler i lang tid vil insulinsekresjonsrespons og insulinsensitivitet i dyrene forbedres uten å påføre noen skadelige effekter av nyren eller ubalanse i blodnivåene av elektrolytter, og som et resultat, start og utvikling av diabetisk nefropati og diabetisk neuropati hindres [jf., Journal of Medicinal Chemistry, vol 42, p 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol 132, p 578 (2001), etc.].

Ut fra det ovenfor nevnte, kan man forvente at SGLT-inhibitorer forbedrer insulinsekresjon og insulinresistens ved å redusere blodglukosenivået i diabetespasienter og ytterligere hindrer start og utvikling av diabetes mellitus og diabetiske komplikasjoner.

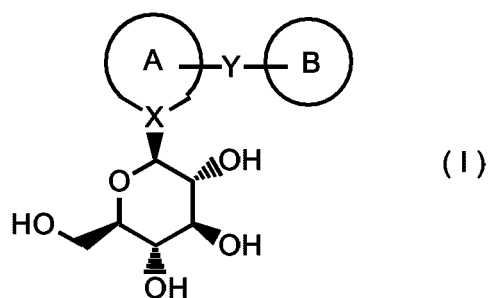
WO01/27128 beskriver en aryl C-glykosidforbindelse som har følgende struktur.



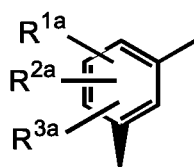
Denne forbindelse beskrives å være nyttig i profylakse eller behandling av diabetes mellitus, f.eks. som en SGLT-inhibitor.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse av følgende formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et promedikament derav:



hvor ring A er

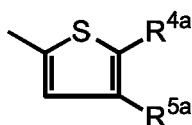


5

R^{1a} er et halogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe;

R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer;

og ring B er



10

hvor R^{4a} er en fenygruppe substitueret med 1-3 substitueret valgt blandt et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en C_{1-6} alkoksygruppe, en halo- C_{1-6} alkoksygruppe og en mono- eller di- C_{1-6} alkylaminogruppe; eller en heterosyklylgruppe substitueret med 1-3 substitueret valgt blandt et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe; og

20 R^{5a} er et hydrogenatom,

X er et karbonatom, og

Y er $-CH_2-$.

Forbindelsen med denne formel I utviser en inhibitorisk aktivitet mot natrium-avhengig glukosetransportør som foreligger i tarmen og nyrene i pattedyr, og er nyttig i behandling av diabetes mellitus eller diabetiske komplikasjoner så som diabetisk retinopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati og forsinket sårheling.

Beste form for å utføre oppfinnelsen

Heretter skal foreliggende forbindelse (I) illustreres mer detaljert.

10 Definisjoner for hver term anvendt i beskrivelsen av foreliggende oppfinnelse er angitt nedenfor.

«Halogenatom» eller «halo» angir klor, brom, fluor og jod, og klor og fluor er foretrukket.

15

«Alkylgruppe» angir en rettkjedet eller forgrenet monovalent hydrokarbonkjede som har 1-6 karbonatomer. Den rettkjedete kjede eller forgrenede kjede alkylgruppe som har 1-4 karbonatomer er foretrukket. Eksempler derav er metylgruppe, etylgruppe, propylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, t-butylgruppe, isobutylgruppe, pentylgruppe, heksylgruppe, isoheksylgruppe, og forskjellige forgrenede kjedeisomerer derav. Videre kan alkylgruppen valgfritt og uavhengig være substituert med 1-4 substituenten som angitt nedenfor, dersom nødvendig.

20

25 Den «heterosykliske» angir en monovalent gruppe av den ovenfor nevnte monosykliske heterosykliske ring eller umettede fusjonerte heterobisykliske ring og en monovalent gruppe av den mettede versjon av den ovenfor nevnte umettede monosykliske heterosykliske eller umettede fusjonerte heterobisykliske ring. Heterosyklgruppen valgt blant en tienylgruppe, en pyridylgruppe, 30 en pyrimidinygruppe, en pyrazinygruppe, en pyrazolygruppe, en tiazolygruppe, en kinolygruppe eller en tetrazolygruppe er foretrukket. Dersom nødvendig kan nevnte heterosykl valgfritt og uavhengig være substituert med 1-4 substituenten som angitt nedenfor.

«Alkoksygruppen» angir én som er formet ved å binde en «alkylgruppe» til et oksygenatom.

5 Substituenten for hver av de ovenfor nevnte grupper inkluderer f.eks. et halogenatom (f.eks. fluor, klor, brom, jod), en cyano-, en alkyl- eller en alkoksygruppe.

Videre kan disse termene så som en halo-C₁-C₆ alkyl-, en halo-C₁-C₆ alkoksy-, en C₁-C₆ alkyl-, en C₁-C₆ alkoksygruppe, (heretter angitt som en alkylgruppe, etc.) som er substituert med én eller flere halogenatomer, respektivt.

10 Foretrukne er en alkylgruppe, etc. substituert med 1-3 halogenatomer.

Det farmasøytisk akseptable salt av forbindelsen av formel I inkluderer f.eks. et salt med et alkalimetall så som litium, natrium, kalium, etc.; et salt med et alkalisk jordmetall så som kalsium, magnesium, etc.; et salt med sink eller aluminium; et salt med en organisk base så som ammonium, cholin, dietanolamin, lysin, etylendiamin, t-butylamin, t-oktylamin, tris(hydroksymetyl)aminometan, N-metylglukosamin, trietanolamin og dehydroabietylamin; et salt med en uorganisk syre så som hydroklorisk syre, hydrobromisk syre, hydrojodsyre, svovelsyre, nitrogensyre, fosforsyre, etc.; eller et salt med en organisk syre så som maursyre, eddiksyre, propionisk syre, oksalisk syre, malonisk syre, suksinisk syre, fumarisk syre, maleisk syre, melkesyre, malisk syre, smørsyre, sitronsyre, metansulfonisk syre, etansulfonisk syre, benzensulfonisk syre, etc.; eller et salt med en sur aminosyre så som asparaginsyre, glutaminsyre, etc.

25 Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer også en blanding av stereoisomerer, eller hver rene eller i hovedsak rene isomer. F.eks. kan foreliggende oppfinnelse ha ett eller flere asymmetriske sentre ved et karbonatom inneholdende enhver av substituentene. Derfor kan forbindelsen i formel I eksistere i form av enantiomerer eller diastereomerer, eller en blanding derav.

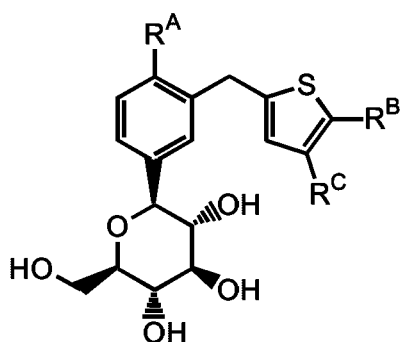
30 Idet foreliggende oppfinnelse (I) inneholder en dobbeltbinding, kan foreliggende forbindelse eksistere i form av geometriske isomerer (cis-forbindelse, transforbindelse), og idet foreliggende forbindelse (I) inneholder en umettet binding

så som karbonyl, kan foreliggende forbindelse eksistere i form av en tautomer, og foreliggende forbindelse inkluderer også disse isomerer eller en blanding derav. Utgangsforbindelsen i form av en rasemisk blanding, enantiomer eller diastereomer kan anvendes i prosessene for fremstilling av foreliggende forbindelse. Idet foreliggende forbindelse oppnås i form av en diastereomer eller enantiomer, kan de separeres ved en konvensjonell metode så som kromatografi eller fraksjonskrystallisering.

I tillegg inkluderer foreliggende forbindelse (I) et farmasøytisk akseptabelt salt.

I en foretrukket utførelse av foreliggende oppfinnelse er R^{4a} er en fenygruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en C_{1-6} alkoksygruppe, eller en halo- C_{1-6} alkoksygruppe, eller en heterosyklylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er valgt blant en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er den kjemiske struktur av forbindelsen er:



hvor R^A er et halogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe eller en C_{1-6} alkoksygruppe; R^B er (1) en fenygruppe en fenygruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en C_{1-6} alkoksygruppe, eller en halo- C_{1-6} alkoksygruppe, eller en mono- eller di- C_{1-6} alkyl-

- aminogruppe; eller (2) en heterosyklylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C₁₋₆ alkylgruppe, eller en C₁₋₆ alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe; og R^C er et hydrogenatom.

- I foretrukne utførelser er forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:
 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2- tienylmetyl]benzen;
 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(3-cyanofenyl)-2- tienylmetyl]benzen;
 10 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(4-cyanofenyl)-2- tienylmetyl]benzen;
 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)- 2-thieylmetyl]benzen;
 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)- 2-tienylmetyl]benzen; eller
 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-difluorometyl-phenyl)-2-tienylmetyl]-benzen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

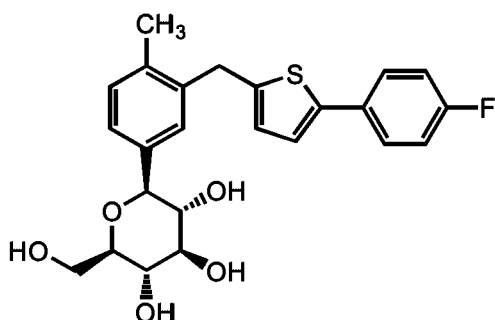
15

I en foretrukket utførelse er forbindelsen 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 20 I en foretrukket utførelse er forbindelsen 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en foretrukket utførelse har forbindelsen formelen:

25



Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av en forbindelse som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for å behandle eller forsinke utvikling eller start av diabetes mellitus, diabetisk retinopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati, forsinket sårheling, insulinresistens, hyperglykemi, hyperinsulinemia, forhøyede
- 10 blodnivåer av fettsyrer, forhøyede nivåer av glyserol, hyperlipidemi, obesitet, hypertriglyseridemia, Syndrom X, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose eller hypertensjon.

- I en foretrukket utførelse er nevnte diabetes mellitus er type 1 eller type 2
- 15 diabetes mellitus, og hvor nevnte forbindelse anvendes alene eller i kombinasjon med andre midler valgt blant anti-diabetiske midler, et middel for behandling av diabetiske komplikasjoner, et anti-obesitetsmiddel, et anti-hypertensivt middel, et anti-platemiddel, et anti-aterosklerosemiddel og/eller et hypolipidemisk middel.

20

- Forbindelsen (I) ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres enten oralt eller parenteralt, og kan anvendes i form av et egnet farmasøytisk preparat. Egnet farmasøytisk preparat for oral administrering inkluderer f.eks. faststoffpreparat så som
- 25 tabletter, granuler, kapsler, pulvere, etc., eller løsningspreparater, suspensjonspreparater eller emulsjonspreparater, etc. Egnet farmasøytisk preparat for parenteral administrering inkluderer, f.eks. stikkpiller, injeksjonspreparater og intravenøse drypppreparater ved anvendelse av destillert vann for injeksjon, fysiologisk saltløsning eller vandig glukoseløsning; eller inhaleringspreparater.

30

Doseringen av foreliggende oppfinnelse (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan variere i samsvar med administrasjonsrute, alder, kroppsvekt,

pasientens tilstand, og type og alvorlighet av sykdommen som skal behandles, og er vanligvis i området av ca. 0,1-50 mg/kg/dag, fortrinnsvis i området ca. 0,1-30 mg/kg/dag.

- 5 Forbindelsen av formel I kan anvendes, dersom nødvendig, i kombinasjon med én eller flere andre antidiabetiske midler og/eller ett eller flere midler for å behandle andre sykdommer. Foreliggende forbindelse og disse andre midler kan administreres i samme doseringsform, eller i separate orale doseringsformer, eller ved injeksjon.

10

- De andre antidiabetiske midler inkluderer f.eks. antidiabetiske eller antihyperglykemiske midler inkluderende insulin, insulin sekretagoga, eller insulin-sensitiserende midler, eller andre antidiabetiske midler som har en virkningsmekanisme forskjellig fra SGLT-inhibering, og 1, 2, 3 eller 4 av disse andre antidiabetiske midler kan fortrinnsvis anvendes. Konkrete eksempler derav er biguanidforbindelser, sulfonylureaforbindelser, α -glukosidaseinhibitorer, PPAR γ -agonister (f.eks. tiazolidindionforbindelser), PPAR α/γ dualagonister, dipeptidylpeptidase IV (DPP4)-inhibitorer, mitiglinidforbindelser, og/eller nateglinidforbindelser, og insulin, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), PTP1B-inhibitorer, glykogenfosforylaseinhibitorer, RXR-modulatorer, og/eller glukose 6-fosfataseinhibitorer.

15

20

25

Midlene for behandling av andre sykdommer inkluderer, f.eks., antiobese midler, antihypertensive midler, antiplatemidler, antiaterosklerotiske midler og/eller et hypolipidemisk middel.

SGLT-inhibitorer ifølge formel I kan anvendes i kombinasjon med midler for behandling av diabetiske komplikasjoner, dersom nødvendig. Disse midler inkluderer f.eks. PKC-inhibitorer og/eller ACE-inhibitorer.

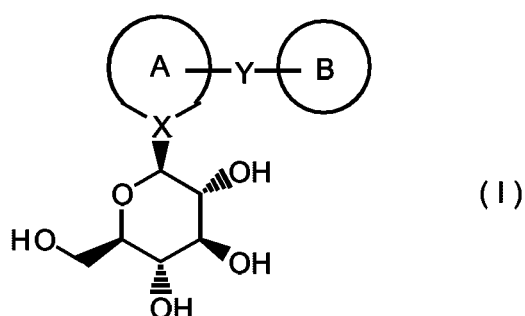
30

Doseringen av disse midler kan variere i samsvar med alder, kroppsvekt, pasientens tilstand og administreringsruter, doseringsformer, etc.

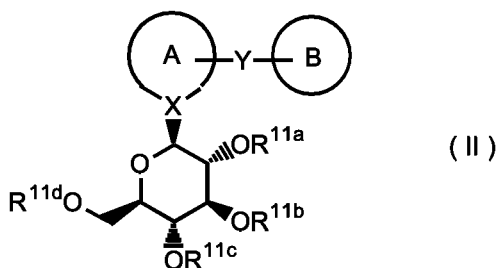
Disse farmasøytiske materialer kan være oralt administrert i pattedyrsformer inkluderende mennesker, aper, hunder, f.eks. i doseringsform av tablett, kapsel, granule eller pulver, eller parenteralt administrert i form av injeksjonspreparater eller intranasalt, eller i form av transdermalt plaster.

5

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I:



- 10 hvor Ring A, Ring B, X og Y er som definert over, hvor fremgangsmåten omfatter å avbeskytte en forbindelse av formel II:

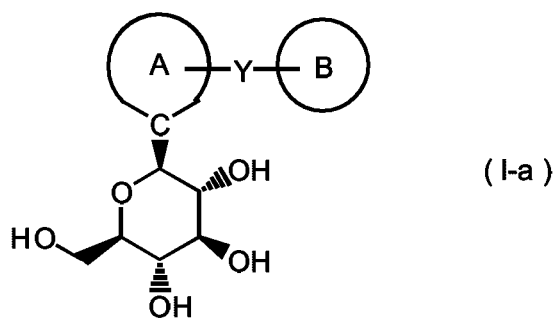


- 15 hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert over, R^{11a} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er valgt blant en benzylgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe.

20

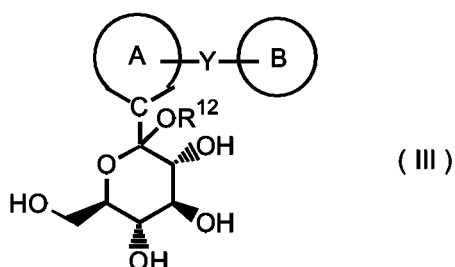
Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I-a:

11



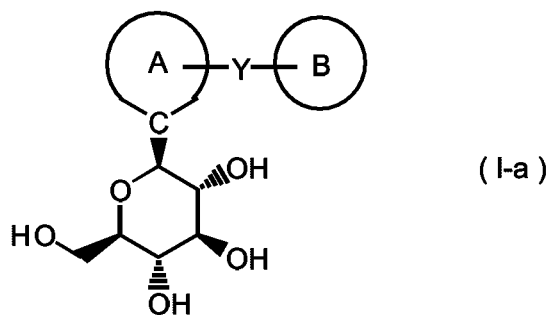
hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert i krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å redusere en forbindelse av formel III:

5



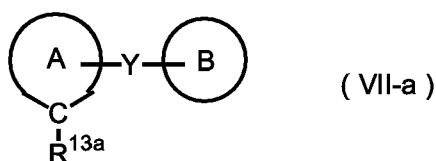
- 10 hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert i krav 1, og R^{12} er en C_{1-6} alkylgruppe.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I-a:



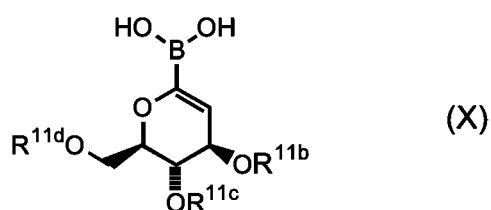
15

hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å forbinde en forbindelse av formel VII-a:



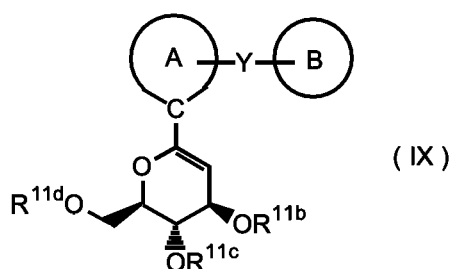
hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, og R^{13a} er et bromatom eller et jodatom, med en borsyreforbindelse av formel X:

5

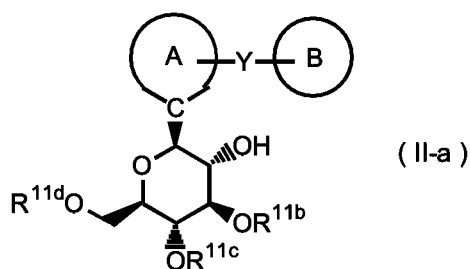


hvor R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er
 10 valgt blant en benzylgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe.
 eller en ester derav,

hydrere den resulterende forbindelse av formel IX:

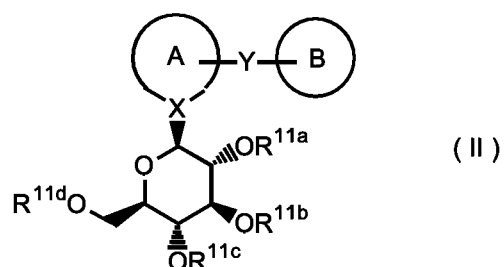


15 hvor symbolene er som definert ovenfor,
 og fjerne de beskyttende grupper fra den resulterende forbindelse av formel II-
 a:



hvor symbolene er som definert ovenfor.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse av formel (II)



- 5 hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, R^{11a} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er valgt blant en benzyllgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe.

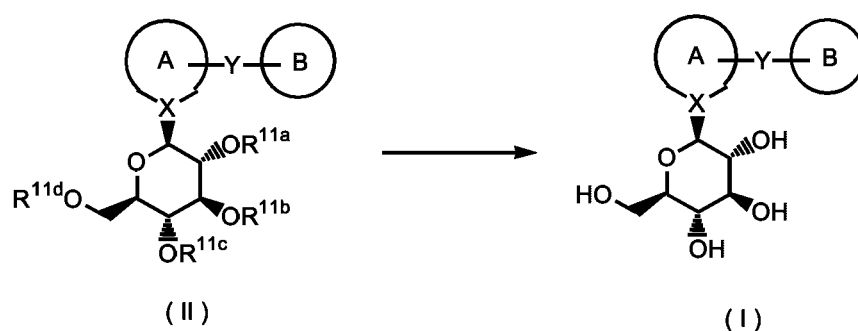
10

Forbindelsen av formel I kan fremstilles ved følgende prosesser.

Prosess 1

Forbindelsen av formel I kan fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i

- 15 følgende skjema:



hvor R^{11a} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og andre symboler er som definert ovenfor.

20

Forbindelsen med formel I kan fremstilles ved avbeskyttelse av forbindelsen i formel II.

I forbindelsen av formel II er den beskyttende gruppen for hydroksygruppen enhver konvensjonell beskyttende gruppe og en benzylgruppe, en acetylgruppe, og en alkylsilylgruppe så som trimetylsilylgruppe kan anvendes. Videre, den beskyttende gruppe for hydroksygruppe kan danne acetal eller silylacetal
 5 sammen med tilgrensende hydroksygrupper. Eksempler på slike beskyttende grupper inkluderer en alkylidengruppe så som en isopropylidengruppe, en sec-butylidengruppe, etc., en benzylidengruppe, eller en dialkylsilylengruppe så som di-tert-butylysilylengruppe, etc., som kan dannes f.eks. ved å kombinere R^{11c} og R^{11d} ved deres terminal.

10

Avbeskyttelsen kan utføres i samsvar med type beskyttende gruppe som skal fjernes, f.eks. ved konvensjonelle prosesser så som reduksjon, hydrolyse, syrebehandling, fluorbehandling, etc.

15 F.eks. dersom en benzylgruppe skal fjernes, kan avbeskyttelsen utføres ved (1) katalytisk reduksjon ved anvendelse av palladiumkatalysator (f.eks. palladium-karbon, palladium-hydroksid) under hydrogenatmosfære i et egnet løsemiddel (f.eks. metanol, etanol, etylacetat); (2) behandle med et dealkylerende middel så som borttribromid, bortriklorid, bortriklorid, dimetylsulfidkompleks, eller jod-
 20 trimetylsilan i et egnet løsemiddel (f.eks. diklormetan); eller (3) behandle med en lavere alkyltiol så som etantiol i nærvær av en Lewis-syre (f.eks. bortrifluorid · dietyleterkompleks) i et egnet løsemiddel (f.eks. diklormetan).

Idet en beskyttende gruppe fjernes ved hydrolyse, kan hydrolysen utføres ved å
 25 behandle forbindelsen av formel II med en base (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, metanol, etanol, vann, etc.).

Syrebehandling kan utføres ved å behandle forbindelsen i formel II med en syre
 30 (f.eks. hydroklorisk syre, p-toluensulfonisk syre, metansulfonisk syre, trifluor-eddiksyre, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. metanol, etanol, etc.).

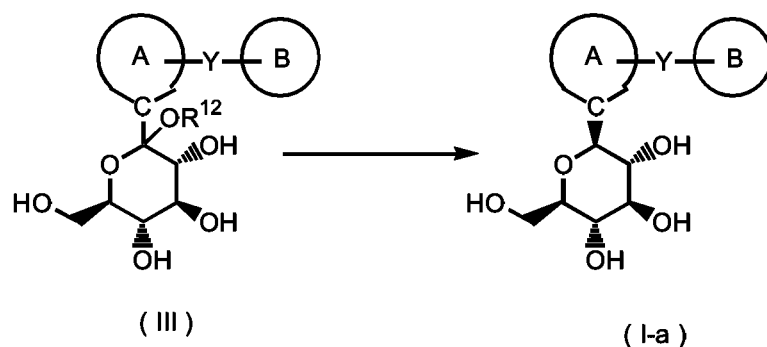
I tilfelle fluoridbehandling kan denne utføres ved behandling av forbindelsen av formel II med et fluorid (f.eks. hydrogenfluorid, hydrogenfluoridpyridin, tetra-butylammoniumfluorid, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. eddiksyre, en lavere alkohol (metanol, etanol, etc.), acetonitril, tetrahydrofuran, etc.)).

5

Den avbeskyttende reaksjon kan fortrinnsvis utføres under avkjøling eller ved oppvarming, f.eks. ved en temperatur fra 0°C-50°C, mer fortrinnsvis ved en temperatur av fra 0°C til rt.

10 Prosess 2

Forbindelsen av formel I hvor X er et karbonatom kan fremstilles ved en metode som vist i følgende skjema:



15 hvor R¹² er en lavere alkylgruppe, og andre symboler er som definert ovenfor.

Forbindelsen av formel I-a kan fremstilles ved å redusere forbindelsen av formel III.

20 Reduksjonen kan fremstilles ved behandling med en silanreagens i nærvær av en syre, i en egnet løsning eller i fravær av et løsemiddel.

Som syre kan f.eks. en Lewis-syre så som bortrifluorid · dietyleter-kompleks, titantetraklorid, etc., og en sterk organisk syre så som trifluoreddiksyre, metan-sulfonisk syre, etc., fortrinnsvis anvendes.

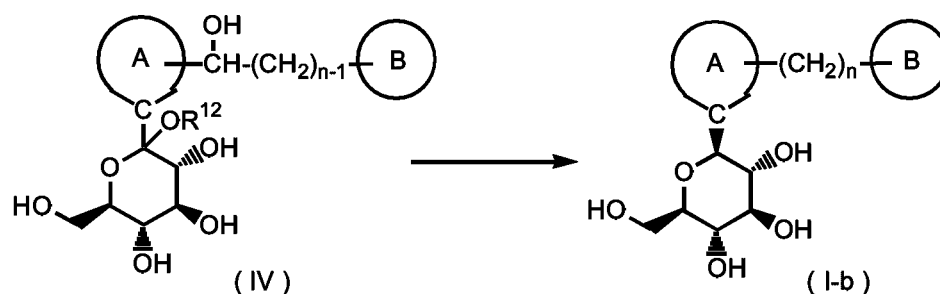
25

Som silanreagens kan f.eks. et trialkylsilan så som trietylsilan, triisopropylsilan, etc. fortrinnsvis anvendes. Som løsemiddel kan ethvert type løsemiddel anvendes så lenge det ikke påvirker reaksjonen, og f.eks. kan acetonitril, diklormetan, eller en acetonitril/diklormetanblanding fortrinnsvis anvendes.

5

Prosess 3

Forbindelsen av formel I hvor X er et karbonatom kan fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det følgende skjema:



10

hvor symbolene er som definert ovenfor.

Nemlig, forbindelsen av formel I-b kan fremstilles ved å redusere forbindelsen av formel IV.

15

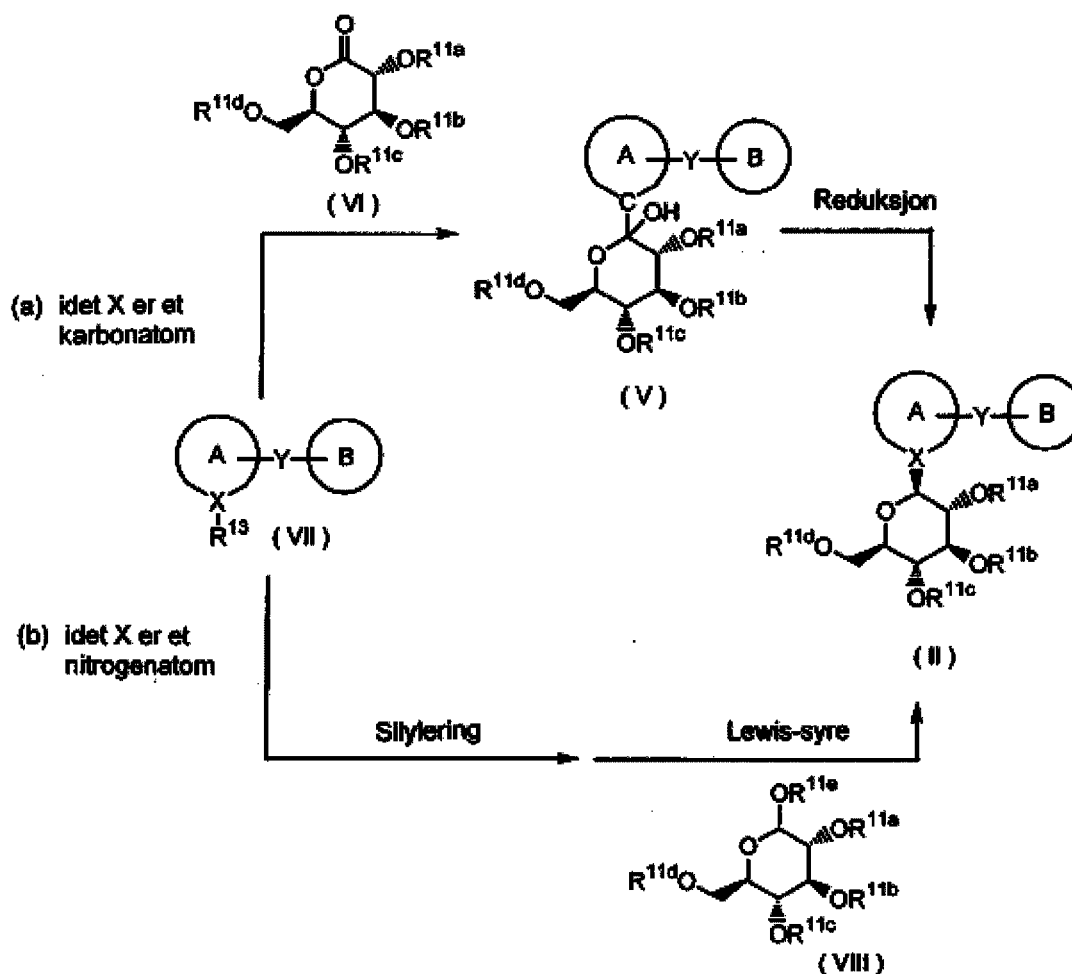
Reduksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Prosess 2. Med andre ord kan den utføres ved behandling med et silanreagens (f.eks. trietylsilan, etc.), i nærvær av en Lewis-syre (bortrifluorid · dietyleter-kompleks, etc.) i en egnet løsning (f.eks. acetonitril, diklormetan, etc.).

20

Forbindelsen oppnådd på denne måte kan isoleres og renses med en konvensjonell metode godt kjent innen fagfeltet organisk syntesekjemi så som rekrystallisering, kolonnekromatografi, etc.

25 Utgangsforbindelsen representert ved formel (II), (III) eller (IV) kan fremstilles ved ethvert ett av følgende trinn (a) – (j).

Trinn (a) og (b):



- I skjemaet ovenfor er R^{13} (1) et bromatom eller et jodatom idet X er et karbonatom; eller (2) et hydrogenatom idet X er et nitrogenatom, R^{11e} er en beskyttende gruppe for hydroksygruppe, og de andre symboler er som definert ovenfor.

Trinn (a):

- Blant forbindelsene av formel II kan forbindelsen hvor X er et karbonatom fremstilles ved kobling av forbindelsen av formel VII med forbindelsen av formel VI for å gi forbindelsen av formel V, etterfulgt av reduksjon av forbindelsen av formel V.
- Koblingsreaksjonen kan utføres ved litiering av forbindelsen av formel VII, etterfulgt av reaksjon av resultanten med forbindelsen av formel VI.

Nærmere bestemt, forbindelsen av formel VII kan behandles med alkylitium, etterfulgt av å reagere resultanten med forbindelsen av formel VI. Som alkylitium kan metyllitium, n-butyllitium, t-butyllitium, etc., fortrinnsvis anvendes.

- 5 Løsemidlet kan være ethvert løsemiddel som ikke forstyrrer reaksjonen, og etere så som tetrahydrofuran, dietyleter, etc., anvendes fortrinnsvis. Denne reaksjon kan utføres fra under kjøling, (f.eks. ved -78°C) til rt.

- 10 Reduksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Prosess 2. Nemlig, den kan utføres ved å behandle forbindelsen av formel V med et silanreagens (f.eks. trietylsilan, etc.) i nærvær av en Lewis-syre (f.eks. bortrifluorid · dietyleterkompleks, etc.) i et løsemiddel (f.eks. acetonitril, diklormetan, etc.).

Trinn (b)

- 15 Blant forbindelsene av formel II kan forbindelsen hvor X er et hydrogenatom fremstilles ved å silylere forbindelsen av formel VII i et løsemiddel, etterfulgt av reaksjon av resultanten med forbindelsen av formel VIII (f.eks. en α eller β -glukose pentaacetat, etc.) i nærvær av en Lewis-syre.

- 20 Silyleringsreaksjonen kan utføres ved å behandle forbindelsen av formel VII med et silylerende middel i en løsning. Det silylerende middel inkluderer f.eks. N, O-bis(trimetylsilyl)acetamid, 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan, etc.

- 25 Løsemidlet kan f.eks. være halogenerte hydrokarboner så som diklormetan, dikloreten, kloroform, etc., etere så som dietyleter, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, etc., acetonitril, etc.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis under avkjøling eller med oppvarming, f.eks. ved en temperatur på 0°C - 60°C , fortrinnsvis ved en temperatur av fra rt til 60° .

- 30 Reaksjonen med forbindelsen av formel VIII kan utføres i et løsemiddel i nærvær av en Lewis-syre.

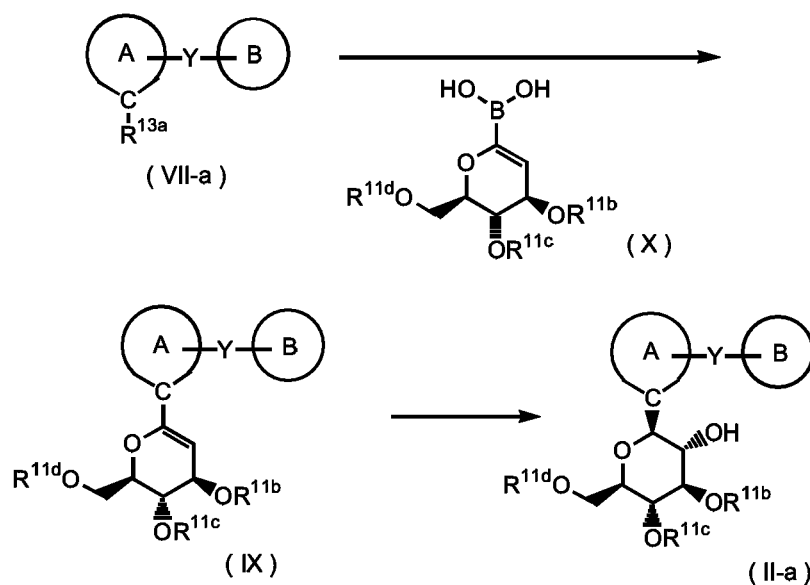
Lewis-syren inkluderer f.eks. trimetylsilyltrifluormetansulfonat, titantetraklorid, tinn-tetraklorid, borttrifluorid · dietyleter, kompleks.

Løsemidlet kan f.eks. være halogenerte hydrokarboner så som diklormetan, dikloreten, kloroform, etc., acetonitril, etc.

Reaksjonen kan utføres under avkjøling eller med oppvarming, f.eks. ved en temperatur fra 0°C-100°C, fortrinnsvis ved en temperatur av fra rt til 60°C.

10 Trinn (c):

Blant forbindelsene av formel II kan forbindelsen hvor X er et karbonatom og R^{11a} er et hydrogenatom fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



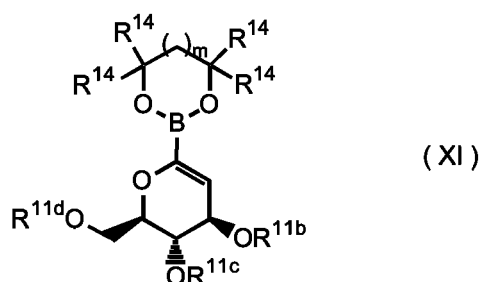
15

hvor R^{13a} er et bromatom eller et jodatomb, og de andre symboler er som definert ovenfor.

20

Nemlig, forbindelsene av formel II-a kan fremstilles ved kobling av forbindelsen av formel VII-a med forbindelsen av formel X eller en ester derav for å gi forbindelsen av formel IX, etterfulgt av hydrering av forbindelsen av formel IX.

Esteren av forbindelsen av formel X inkluderer f.eks. en lavere alkylester derav, og en forbindelse representert av formel XI:



- 5 hvor R^{14} er en lavere alkylgruppe, m er 0 eller 1, og de andre symboler er som definert ovenfor.

Koblingsreaksjonen av forbindelsen av formel VII-a med forbindelsen av formel X eller en ester derav kan utføres i nærvær av en base og en palladiumkatalysator i et egnet løsemiddel.

Basen inkluderer en uorganisk base så som et alkalimetallkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, etc.), et alkalimetallhydrogenkarbonat (f.eks. natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, etc.), et alkalimetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid, etc.), kaliumfluorid, kaliumfosfat, etc., og en uorganisk base så som tri-lavere alkylamin (f.eks. trietylamin, diisopropyletylamin, etc.), et syklisk tertiært amin (f.eks. 1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabisyklo[4.3.0]-non-5-en, 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undeca-7-en, etc.).

20

Palladiumkatalysatorer kan være en konvensjonell katalysator så som tetrakis-(trifenyl)fosfinpalladium(0), palladium(II)acetat, palladium(II)klorid, bis(trifenyl)fosfinpalladium(II)klorid, palladium(II)klorid · 1,1-bis(difenylfosfino)ferrocen-kompleks, etc.

25

Løsemidlet kan være en inert løsning som ikke forstyrrer reaksjonen, f.eks. etere så som tetrahydrofuran, dioksan, etc., amidløsninger så som N,N-dimetylformamid, 1,3-dimetyl-2-imidaszolidinon, etc., aromatiske hydrokarboner så

som toluen, xylene, etc., dimetylsulfoksid, vann, og dersom ønskelig, en blanding av 2 eller flere av disse løsningsmidler.

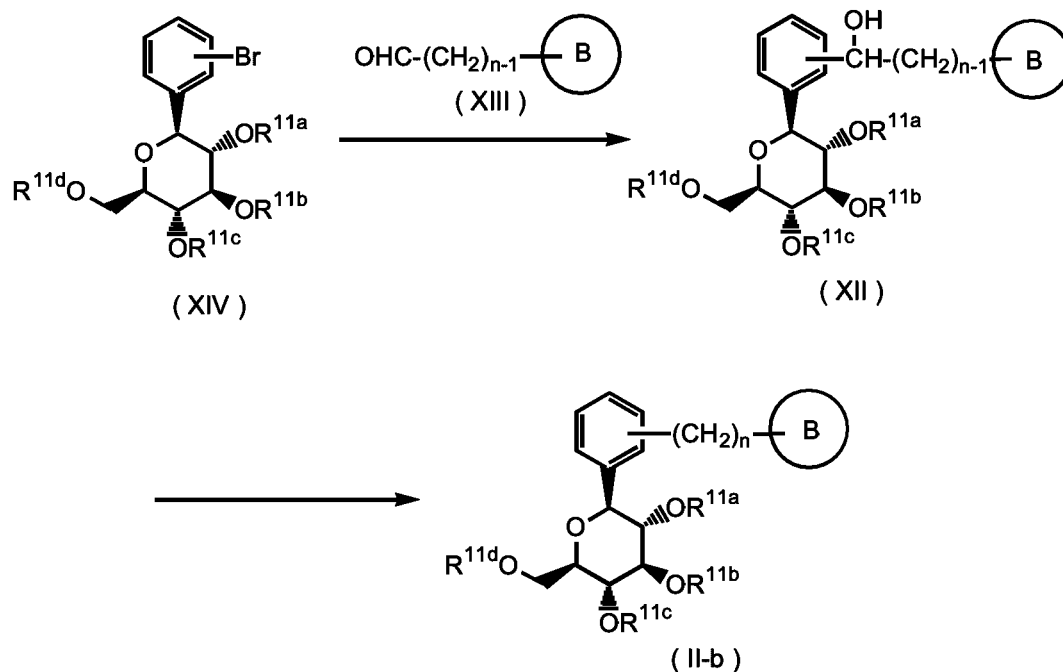
- 5 Denne reaksjon utføres fortrinnsvis med oppvarming, f.eks. ved en temperatur av fra 50°C til et kokepunkt av reaksjonsblandingen, og mer fortrinnsvis ved en temperatur av fra 50°C-100°C.

- 10 Hydreringsreaksjonen av forbindelsen av formel IX kan utføres f.eks. ved hydroborering, mer fortrinnsvis med reaksjon med diboran, borantetrahydrofuran-kompleks, eller 9-borabicyklononan, etc. i et egnet løsemiddel, etterfulgt av behandling med hydrogenperoksidløsning i nærvær av en base (f.eks. et alkalimetallhydroksid så som natriumhydroksid, etc.), eller ved behandling med et oksiderende middel så som natriumperborat, og oksidiperoxymolybdenum (pyridin) (heksametylfosfortriamid) i et egnet løsemiddel.

- 15 Løsemidlet kan være ethvert inert løsemiddel som ikke forstyrrer reaksjonen, f.eks. etere så som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran, dioksan, 1,2-dimetoksyetan, etc., aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylene, etc., vann, og dersom ønskelig en blanding av 2 eller flere av disse løsningsmidler.
- 20 Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur innen et bredt spekter så som under avkjøling eller oppvarming, og utføres fortrinnsvis ved en temperatur av fra -10°C til et kokepunkt av reaksjonsblandingen.

Trinn (d):

Blant forbindelsen av formel II kan forbindelsen hvor Ring A er en benzenring fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det følgende skjema:



5

hvor symbolene er som definert ovenfor.

Nemlig, forbindelsene ifølge formel II-b kan fremstilles ved å koble forbindelsen av formel XIV med forbindelsen av formel XIII for å gi forbindelsen av formel XII, etterfulgt av reduksjon av forbindelsen av formel XII.

Koblingsreaksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til trinn (a). Nemlig, den kan utføres ved å litere forbindelsen av formel XIV med et alkylittium (f.eks. n-butyllitium, tert-butyllitium, etc.) i en egnet løsning (f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran, etc.), etterfulgt av reaksjon av resultanten med forbindelsen (XIII).

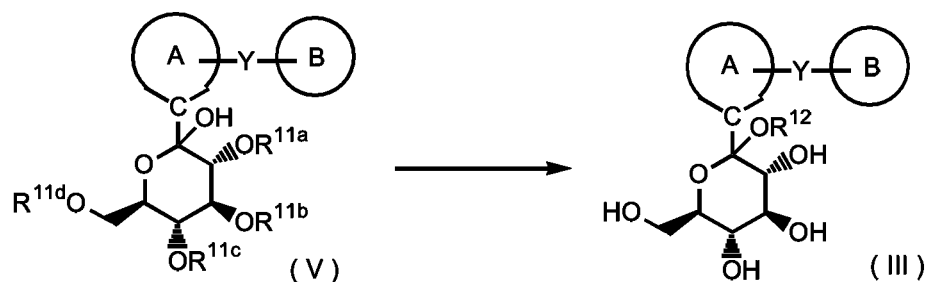
Reduksjonsreaksjonen kan utføres ved (1) behandling med en silanreagens (f.eks. trialkylsilan så som trietylsilan, etc.) i et egnet løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, diklormetan, etc. ved -30°C - 60°C , i nærvær av en Lewis-syre så som bortrifluorid • dietyleter-kompleks eller trifluoreddiksyre, (2) behandling med jodtrimetylsilan, eller (3) behandling med et reduserende middel (f.eks.

borhydrider så som natriumborhydrid, natriumtriacetoksyborhydrid, etc., aluminiumhydrider så som litiumaluminiumhydrid, etc.) i nærvær av en syre (f.eks. en sterk syre så som trifluoreddiksyre, etc., og en Lewis-syre så som aluminiumklorid, etc.).

5

Trinn (e):

Forbindelsen av formel III kan fremstilles med en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



10

hvor symbolene er som definert ovenfor.

Nemlig, forbindelsen av formel III kan fremstilles ved avbeskyttelse av forbindelsen av formel V som er et syntetisk mellomtrinn av Trinn (a), etterfulgt av behandling av resultantforbindelsen med en syre i en alkoholløsning.

15

Avbeskyttelsesreaksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Prosess 1.

Nemlig, kan den utføres ved å underlegge forbindelsen til en syrebehandling, reduksjon, eller en fluoridbehandling, etc.

20

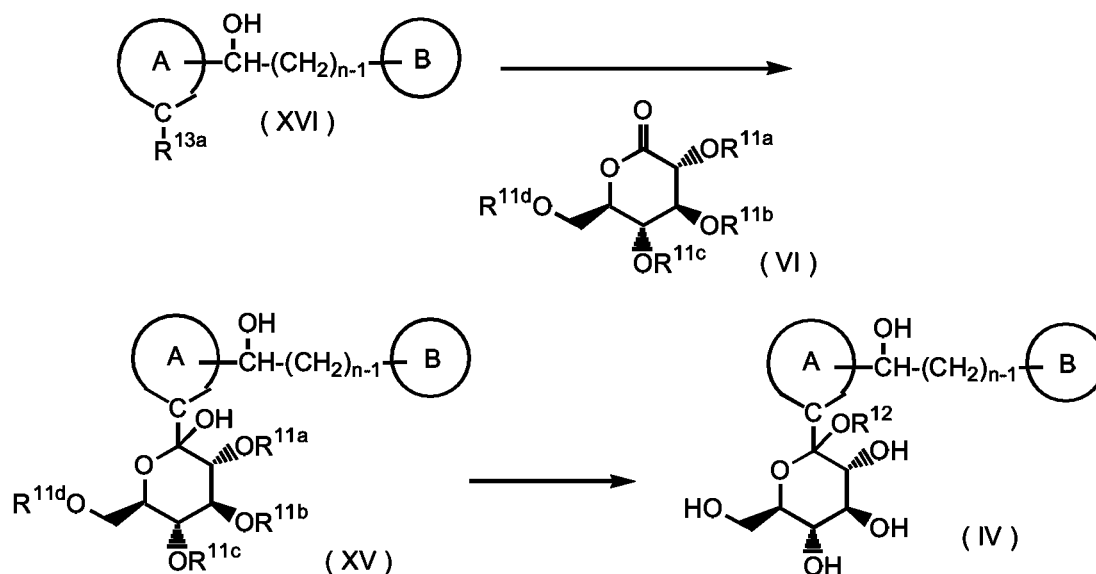
Etter avbeskyttelsesreaksjonen kan resulterende forbindelse behandles med en syre i en egnet alkohol. Syren inkluderer f.eks. en uorganisk syre så som hydroklorisk syre, nitrogensyre, svovelsyre, etc., en organisk syre så som p-toluen-sulfonisk syre, metansulfonisk syre, trifluoreddiksyre, etc. Alkoholen inkluderer en konvensjonell alkylalkohol som ikke forstyrrer reaksjonen, f.eks. metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, etc.

25

Videre kan avbeskyttelsesreaksjonen og syrebehandlingen utføres i samme trinn, avhengig av type beskyttende gruppe.

Trinn (f):

- 5 Forbindelsen av formel IV kan fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



hvor symbolene er som definert ovenfor.

10

Først kobles forbindelsen av formel XVI med forbindelsen av formel VI for å gi forbindelsen av formel XV. Deretter fjernes beskyttende grupper fra forbindelsen av formel XV, resultatet behandles med en syre i en alkohol for å gi forbindelsen av formel IV.

15

Koblingsreaksjonen kan utføres på samme måte som i Trinn (a). Nemlig, forbindelsen XVI behandles med et alkylitium (f.eks. n-butyllitium, tert-butyllitium, etc.) i en egnet løsning (f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran, etc.) etterfulgt av reaksjon av resultatet med forbindelsen VI.

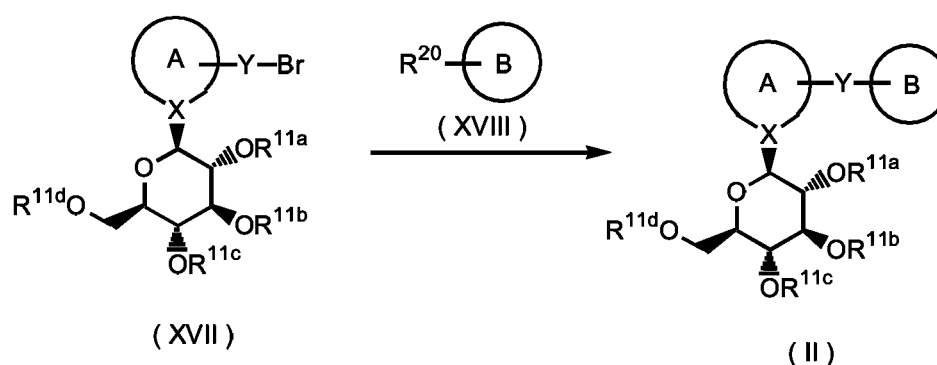
20

Fjerning av beskyttende grupper og syrebehandling utføres på en måte tilsvarende til Trinn (e). Nemlig, den kan utføres ved å underlegge forbindelsen XV til reduksjon, syrebehandling eller fluoridbehandling, avhengig av type

beskyttende gruppe som skal fjernes, etterfulgt av behandling av resultanten med en syre (f.eks. hydroklorisk syre, p-toluensulfonisk syre, metansulfonisk syre, trifluoreddiksyre, etc.) i en egnet løsning (f.eks. metanol, etanol, etc.).

5 Trinn (g):

Forbindelsen av formel II kan fremstilles med en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



- 10 hvor R^{20} er en trialkylstannylgruppe, eller en dihydroksyborylgruppe eller en ester derav, og de andre symboler er som definert ovenfor.

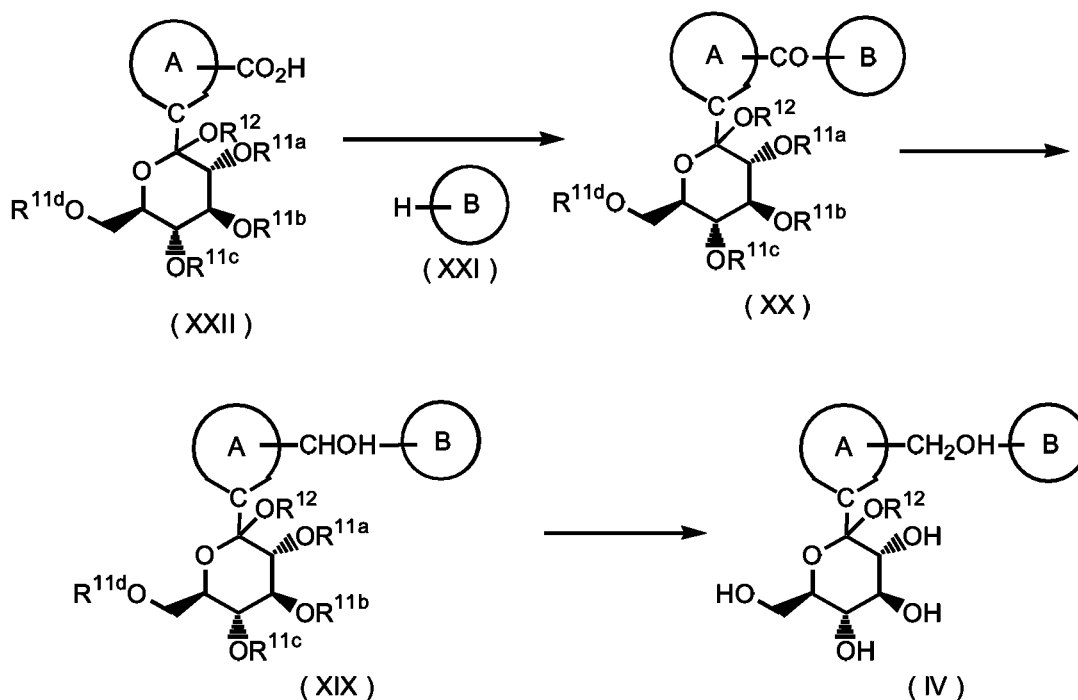
Nemlig, forbindelsen av formel II kan fremstilles ved å koble forbindelsen XVII med forbindelsen XVIII i et egnet løsningsmiddel, i nærvær av en palladium-

- 15 katalysator, og i nærvær eller i fravær av en base.

Koblingsreaksjonen kan utføres på samme måte som i Trinn (c).

Trinn (h):

- 20 Blant forbindelsene med formel IV, kan forbindelsen hvor $n=1$ fremstilles med en fremgangsmåte som vist i følgende reaksjonsskjema:



hvor symbolene er som definert ovenfor.

- 5 Nemlig, forbindelsen av formel IV kan fremstilles med følgende trinn: (1) behandle forbindelsen av formel XXII med et halogenerende middel i en egnet løsning eller i fravær av et løsemiddel, etterfulgt av kondensering av resultanten med forbindelsen av formel XXI i nærvær av en Lewis-syre for å gi forbindelsen av formel XX, (2) redusere forbindelsen av formel XX, og (3) fjerne de beskyttende grupper fra forbindelsen av formel XIX.
- 10

Det halogenerende middel omfatter et konvensjonelt halogenerende middel så som tionylklorid, fosforisk oksyklorid, oksalyklorid, etc.

- 15 Løsemidlet kan være ethvert løsemiddel som ikke forstyrrer reaksjonen, og f.eks. kan nevnes diklormetan, karbontetraklorid, tetrahydrofuran, toluen, etc.

Videre, i foreliggende reaksjon kan reaksjonen hensiktsmessig foregå ved å tilsette en katalysator så som dimetylformamid, etc.

Kondenseringsreaksjonen av forbindelsen (XXII) og forbindelsen (XXI) kan utføres i samsvar med en konvensjonell metode kjent som Friedel-Crafts-reaksjon i nærvær av en Lewis-syre og en egnet løsning.

- 5 Lewis-syren inkluderer aluminiumklorid, bortrifluorid · dietyleterkompleks, tinn(IV)klorid, titaniumtetraklorid, etc., som konvensjonelt anvendes i Friedel-Crafts-reaksjon.

- 10 Løsemidlet inkluderer halogenerte hydrokarboner så som diklormetan, karbontetraklorid, dikloreten, etc.

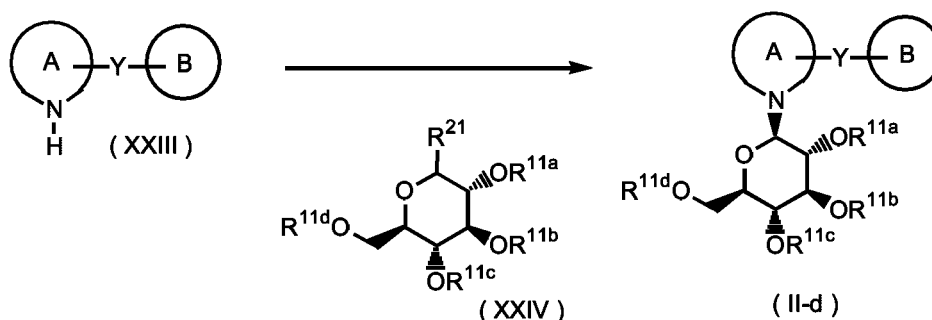
- Reduksjonsreaksjonen kan utføres ved å behandle forbindelsen med formel XX med en silanreagens (f.eks. trialkylsilan, etc.) i en egnet løsning (f.eks. acetonitril, diklormetan, etc.), i nærvær av en syre (f.eks. en Lewis-syre så som bortrifluorid · dietyleter-kompleks, etc., og en sterk organisk syre så som trifluoreddiksyre, metansulfonisk syre, etc., eller ved å behandle med et hydrazin i et egnet løsemiddel (f.eks. etylenglykol, etc.) i nærvær av en base (f.eks. kaliumhydroksid, etc.).
- 15
- 20 Den foreliggende reaksjon kan utføres under avkjøling eller med oppvarming, f.eks. ved en temperatur av fra -30°C - 60°C .

- Fjerning av beskyttende grupper fra forbindelsen av formel XIX kan utføres på en måte tilsvarende til Prosess 1.
- 25

Trinn (i):

Blant forbindelsene av formel II kan forbindelsen hvor X er et nitrogenatom fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende reaksjonsskjema:

28



hvor R²¹ er en forlatende gruppe, og de andre symboler er som definert ovenfor.

5

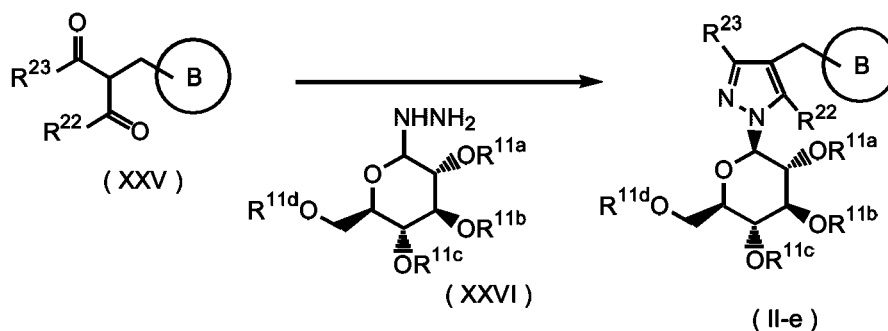
Eksempler på frigivelsesgruppen inkluderer et halogenatom så som kloratom og bromatom.

Nemlig, forbindelsen av formel II-d kan fremstilles ved kondensering av forbindelsen av formel XXIII med forbindelsen av formel XXIV.

15

Trinn (j):

Blant forbindelsene av formel II kan forbindelsen hvor Ring A er en pyrazol substituert med en lavere alkylgruppe, X er et nitrogenatom og Y er -CH₂- fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det følgende skjema:



20

hvor R^{22} og R^{23} er hver uavhengig en lavere alkylgruppe, og de andre symboler er som definert ovenfor.

5 Nemlig, forbindelsen II-e kan fremstilles ved kondensering av forbindelsen av formel XXV med forbindelsen av formel XXVI i en egnet løsning (f.eks. etere så som tetrahydrofuran, etc., aromatiske hydrokarboner så som toluen, etc.).

10 Videre, forbindelsen av foreliggende oppfinnelse kan omdannes til hverandre av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Slike omdanningsreaksjoner kan utføres i samsvar med en konvensjonell metode, avhengig av type.

15 F.eks. en forbindelse som har en substituent i Ring B, en arylgruppe så som en fenylgruppe, eller en heterosyklylgruppe kan fremstilles ved å koble forbindelsen hvor substituentene i Ring B er et halogenatom så som et bromatom, med en egnet fenylboronisk syre, fenyltin, heterosyklylborsyre, eller heterocyklytin.

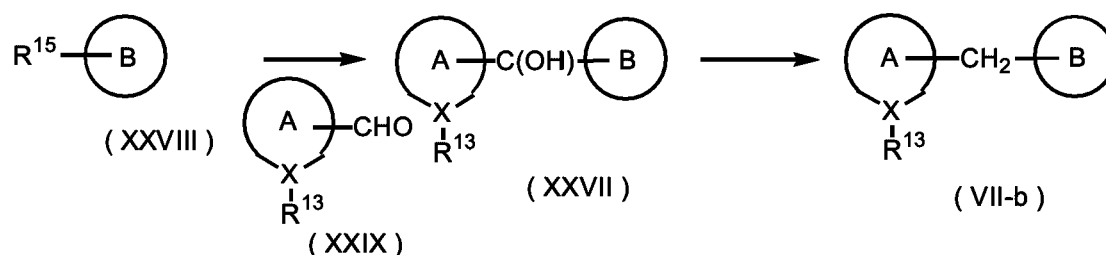
20 Koblingsreaksjonen kan utføres på tilsvarende måte som i Trinn (c) eller Trinn (g), eller i en fremgangsmåte som beskrevet i de følgende eksempler.

I foreliggende forbindelse, kan forbindelsen hvor heteroatomet oksideres (f.eks. S-oksid, S,S-oksid, eller N-oksidforbindelser) fremstilles ved å oksidere en korresponderende S-form eller N-form.

25 Oksideringsreaksjonen kan utføres med en konvensjonell metode, f.eks. ved behandling med et oksiderende middel (f.eks. persyrer så som hydrogenperoksid, m-klorbenzosyre, pereddiksyre, etc.) i en egnet løsning (f.eks. halogenerte hydrokarboner så som diklormetan, etc.).

30 Utgangsforbindelsene av de respektive trinn beskrevet ovenfor kan fremstilles ved fremgangsmåter som beskrevet i referanseeksempler eller en prosess som nevnt nedenfor.

(1) Blant forbindelsene av formel VII, kan forbindelsen hvor $Y = -CH_2-$ fremstilles med en fremgangsmåte som vist i det følgende skjema:



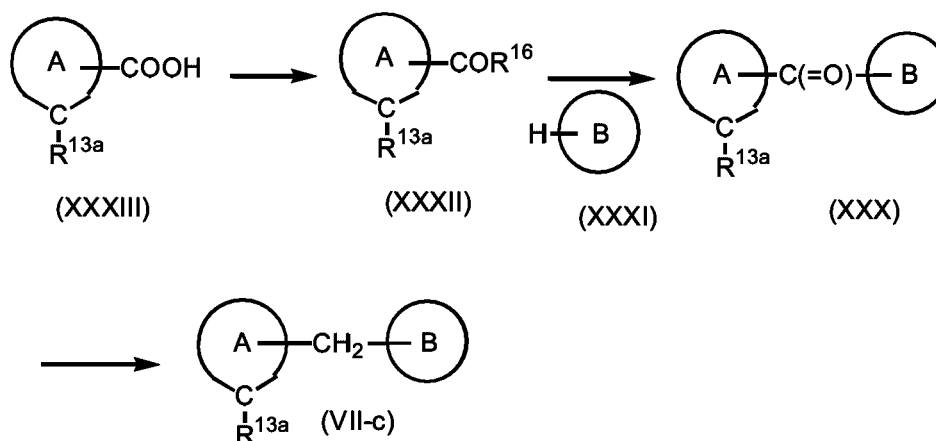
- 5 hvor R^{15} er et hydrogenatom eller et halogenatom, og de andre symboler er som definert ovenfor.

Nemlig, forbindelsen av formel VII-b kan fremstilles ved å koble forbindelsen av formel XXVIII med forbindelsen av formel XXIX for å gi forbindelsen av formel XXVII, etterfulgt av reduksjon av den oppnådde forbindelse av formel XXVII.

Koblingsreaksjonen i foreliggende trinn kan utføres på en måte tilsvarende til Trinn (a). Nemlig, forbindelsen av formel XXVIII behandles med en alkylittium, (f.eks. n-butyllitium, tert-butyllitium, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran, etc.), etterfulgt av at resultanten reageres med forbindelsen av formel XXIX.

Reduksjonsreaksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Trinn (d) mer spesifikt ved (1) behandling med en silanreagens så som trietylsilan, etc., i et egnet løsemiddel (f.eks. acetonitril, diklormetan, etc.), ved $-30^{\circ}C-60^{\circ}$, i nærvær av en Lewis-syre så som bortrifluorid · dietyleterkompleks eller trifluoreddiksyre, (2) behandling med jodtrimetylsilan, eller (3) behandling med et reduserende middel (f.eks. borhydrider så som natriumborhydrid, natriumtriacetoksyborhydrid, etc., aluminiumhydrider så som litiumaluminiumhydrid, etc.) i nærvær av en syre (f.eks. en sterk syre så som trifluoreddiksyre, etc., en Lewis-syre så som aluminiumklorid, etc.).

(2) Blant forbindelsen av formel VII kan forbindelsen hvor X er et karbonatom og Y er $-CH_2-$ fremstilles med en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



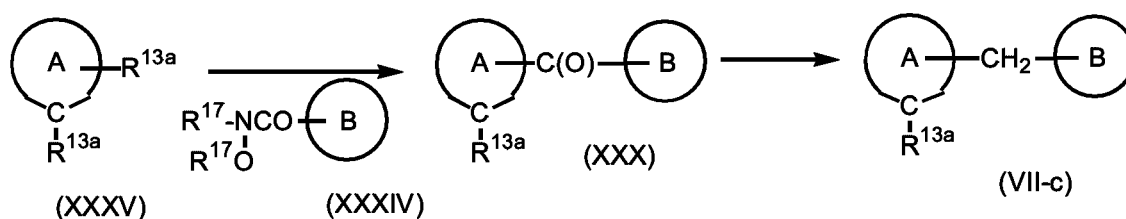
hvor R¹⁶ er et halogenatom, og andre symboler er som definert ovenfor.

- 5 Den foreliggende prosess kan utføres på en måte som Trinn (h), som nevnt ovenfor.

Nemlig, forbindelsen av formel VII-c kan fremstilles ved å behandle forbindelsen av formel XXXIII med et halogenerende middel (f.eks. tionylklorid, fosforisk oksyklorid, oksalyklorid, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. diklormetan, karbontetraklorid, tetrahydrofuran, toluen, etc.) eller i fravær av et løsemiddel, for å gi forbindelsen av formel XXXII, og deretter kondensere denne forbindelse med forbindelsen av formel XXXI i et egnet løsemiddel (f.eks. diklormetan, karbontetraklorid, dikloretan, etc.) i nærvær av en Lewis-syre (f.eks. aluminiumklorid, sinkklorid, titantetraklorid, etc.), for å gi forbindelsen av formel XXX, og ytterligere ved å redusere den oppnådde forbindelse.

Reduksjonsreaksjonen kan utføres ved å behandle med en silanreagens (f.eks. trietylsilan, etc.) i et egnet løsemiddel (f. eks. acetonitril, diklormetan, etc.), i nærvær av en syre (f.eks. en Lewis-syre så som bortrifluorid · dietyleterkompleks, etc., og en sterk organisk syre så som trifluorediksyre, metansulfonisk syre, etc.), eller ved å behandle med et hydrazin i et egnet løsemiddel (f.eks. etylenglykol, etc.) i nærvær av en base (f.eks. kaliumhydroksid, etc.).

Blant forbindelsene av formel VII kan forbindelsen hvor X er et karbonatom og Y er $-\text{CH}_2-$ fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:



hvor R^{17} er en lavere alkylgruppe, og de andre symboler er som definert
5 ovenfor.

Forbindelsen av formel VII-c kan fremstilles ved å koble forbindelsen av formel
XXXV med forbindelsen av formel XXXIV for å gi forbindelsen av formel XXX,
og deretter redusere den oppnådde forbindelse.

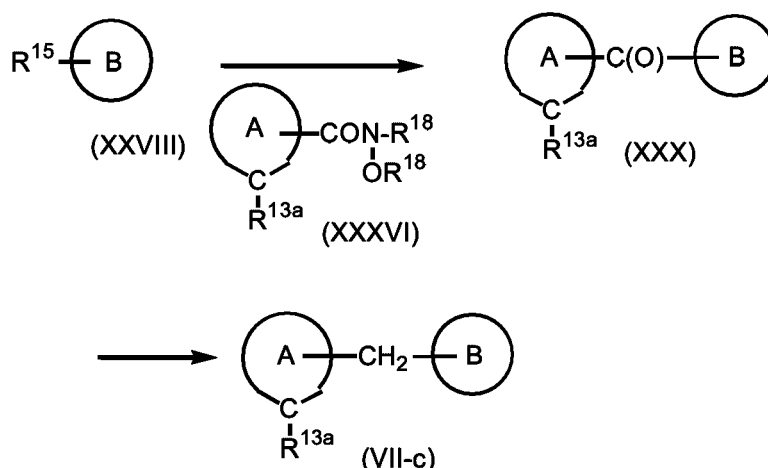
10

Koblingsreaksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Trinn (a).
Nemlig, forbindelsen av formel (XXV) litieres med et alkylitium (f.eks. tert-
butyllitium, n-butyllitium, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. dietyleter, tetra-
hydrofuran, etc.), og deretter ved å reagere resultanten med forbindelsen
15 (XXIV).

Reduksjonsreaksjonen kan utføres på en måte tilsvarende til Trinn (a). Nemlig,
den kan utføres ved å behandle forbindelsen av formel XXX med en
silanreagens (f.eks. trietylsilan, etc.) i et egnet løsemiddel (f. eks. acetonitril,
20 diklormetan, etc.) i nærvær av en syre (f. eks. bortrifluorid · dietyleter-kompleks,
etc.).

(4) Blant forbindelsen av formel VII kan forbindelsen hvor X er et karbonatom
og Y er $-\text{CH}_2-$ fremstilles med en fremgangsmåte som vist i følgende skjema:

33



hvor R¹⁸ er en lavere alkylgruppe, og de andre symboler er som definert ovenfor.

5

Nemlig, forbindelsen av formel VII-c kan fremstilles ved å koble forbindelsen av formel XXVIII med forbindelsen av formel XXXVI for å gi forbindelsen av formel XXX, og deretter ved å redusere forbindelsen.

- 10 Den foreliggende prosess kan utføres på en måte tilsvarende til Trinn (3). Nemlig, forbindelsen av formel (XXVIII) litieres med et alkylitium (f.eks. tert-butyllitium, n-butyllitium, etc.) i en egnet løsning (f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran, etc.), og deretter ved å reagere resultanten med forbindelsen (XXVI) for å gi forbindelsen av formel (XXX). Deretter behandles forbindelsen av formel
- 15 XXX med en silanreagens (f.eks. trietylsilan, etc.) i et egnet løsemiddel (f.eks. acetonitril, diklormetan, etc.) i nærvær av en syre (f.eks. bortrifluorid · dietyleter-kompleks, etc.) for å gi forbindelsen av formel (VII-c).

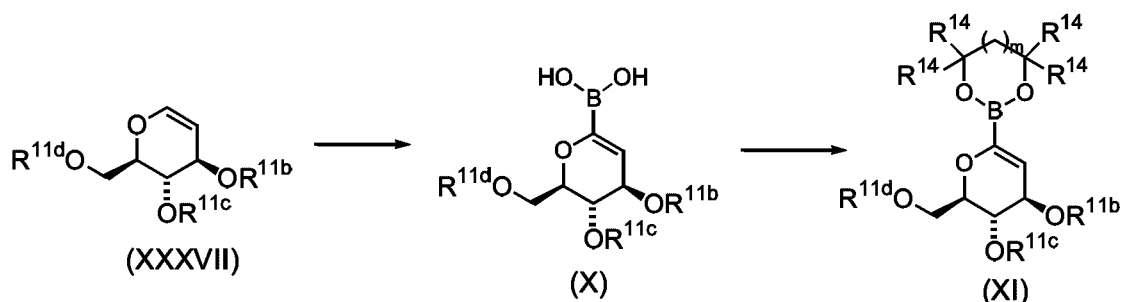
Forbindelsen av formel XIV hvor Ring A er en benzenring er beskrevet i

20 WO01/27128 pamflett.

Forbindelsen av formel VI beskrives i WO01/27128, eller Benhaddu, S. Czernecki et al., Carbohydr., Res., vol 260, pp 243-250, 1994.

Forbindelsen av formel VIII kan fremstilles fra D-(+)-glukono-1,5-lakton i samsvar med fremgangsmåten beskrevet i USP 6515117.

- Forbindelsen av formel X og forbindelsen av formel XI kan fremstilles med
5 følgende reaksjonsskjema:



hvor symbolene er som definert ovenfor.

- 10 Først litieres forbindelsen av formel XXXVII med t-butyllitium i en egnet løsning (f.eks. tetrahydrofuran, etc.) under avkjøling (f.eks. $-78^{\circ}C$), etterfulgt av reaksjon med trimetylborat for å gi forbindelsen av formel X.

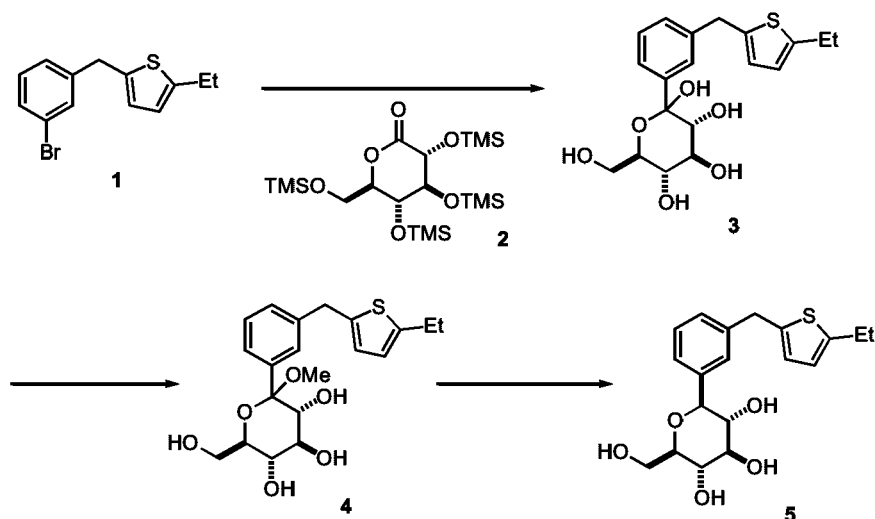
- Deretter reageres forbindelsen av formel X med 1,2-diol (f.eks. pinacol, etc.)
15 eller 1,3-diol (f.eks. 2,4-dimetyl-2,4-pentandiol, etc.) for å gi forbindelsen med XI.

De andre utgangsforbindingene er kommersielt tilgjengelige eller kan enkelt fremstilles ved en standardmetode godt kjent for fagkyndige innen dette felt.

20

Heretter vil foreliggende oppfinnelse bli illustrert ved eksempler og referanse-eksempler, men foreliggende oppfinnelse skal ikke anses å være begrenset til disse.

25

Referanseeksempel 11-(β -D-glukopyranosyl)-d-(5-etyl-2-tienyl-metyl)benzen

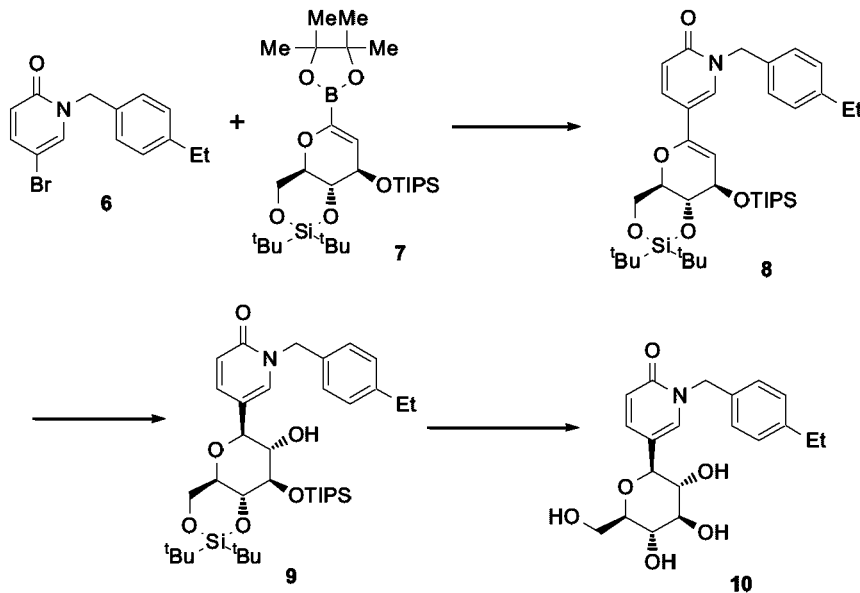
- 5 I skjemaet ovenfor er Me en metylgruppe, Et er en etylgruppe, TMSO og OTMS er en trimetylsilyloksygruppe.

- (1) 3-brom-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen 1 (211 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (2 ml) – toluen (4 ml), og blandingen ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til blandingen ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (2, 44 M heksanløsning, 0,29 ml) og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min. Deretter ble en løsning av 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetylsilyl-D-glukono-1,5-lakton 2 (se USP 6.515.117) (233 mg) i toluen (5 ml) tilsatt dråpevis, og blandingen ble videre omrørt ved den samme temperatur i 1 t for å gi en laktolforbindelse 3. Uten å isolere denne forbindelse ble en løsning av metansulfonisk syre (0,1 ml) i metanol (5 ml) tilsatt til reaksjonsblanding, og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Under isavkjøling ble det til blandingen tilsatt en mettet vandig natriumhydrokarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensed med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 19:1) for å gi en metyleterforbindelse 4 (136 mg) av laktolet. APCI-Mass m/z 412 ($M+\text{NH}_4$).

(2) En løsning av ovenfor nevnte metyleterforbindelse 4 (100 mg) i diklormetan (5 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis suksessivt triisopropylsilan (0,16 ml), og bortrifluorid · dietylerkompleks (0,10 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 10 min, og oppvarmet. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 t og 20 min., og deretter ytterligere omrørt ved rt i 2 t. Under isavkjøling ble en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 19:1) for å gi den ønskede 1-(β -glukopyranosyl)-3-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen 5 (59 mg). APCI-Mass m/z 382 ($M+\text{NH}_4$).

Referanseeksempel 2

15 5-(β -D-glukopyranosyl)-1-(4-etylphenyl-metyl)-1H-pyridin-2-on



I skjemaet ovenfor er tBu en tert-butylgruppe, OTIPS er triisopropylsilyloksygruppe, og de andre symboler er som definert ovenfor.

20

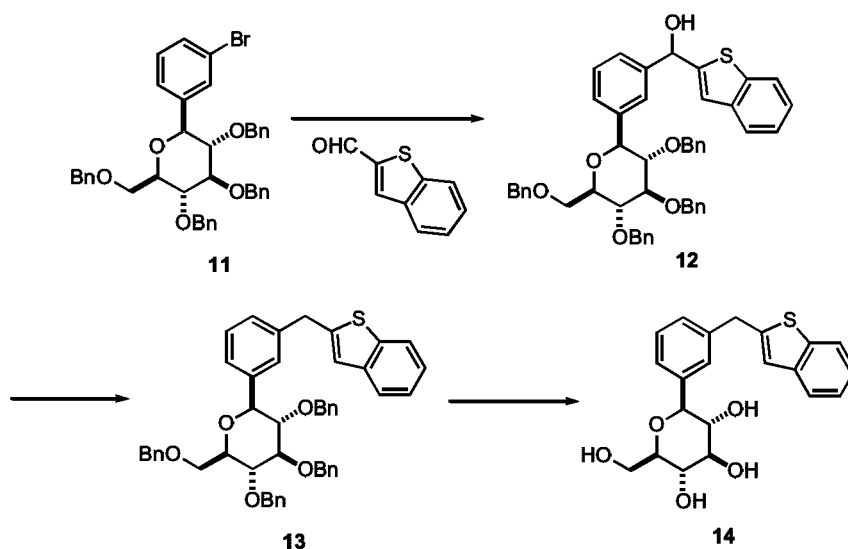
(1) 5-brom-1-(4-etylphenylmetyl)-1H-pyridin-2-on 6 (293 mg) og boronisk syreester av glucal 7 (1,0 g) ble oppløst i dimetoksyetan (5 ml). Til blandingen ble tilsatt bis(trifenyl)fosfin palladium(II) diklorid (35 mg) og 2M natriumkarbonat

(2,5 ml), og blandingen ble oppvarmet ved omrøring under reflux under argonatmosfære i 5 t. Blandingen ble avkjølt ved rt, og reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat, og vasket med vann. Det organiske sjikt ble samlet, tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk.

5 Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat=95:5 – 70:30) for å glucalderivater 8 (276 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 654 (M+H).

(2) En løsning av glucalderivat 8 (260 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) ble avkjølt til
10 0°C under argonatmosfære, og dertil ble det tilsatt dråpevis en løsning av boran · tetrahydrofuran-kompleks (1,13M tetrahydrofuranløsning, 1,06 ml), og reaksjonsløsningen ble omrørt ved den samme temperatur natten over. En blanding av en vandig hydrogenperoksidløsning (31%, 5,0 ml) og 3N vandig natriumhydroksidløsning (5,0 ml) ble tilsatt ved reaksjonsløsningen, og
15 blandingen ble varmet til rt og omrørt i 30 min. Til blandingen ble det tilsatt 20% vandig natriumtiosulfatløsning (30 ml), og blandingen ble ekstrahert med eter. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løse- midlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelko-
lonnekromatografi (heksan:etylacetat = 96:4 - 66,34) for å gi C-glukosidfor-
20 bindelse 9 (59 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 672 (M+H).

(3) Den ovenfor nevnte C-glukosidforbindelse 9 (55 mg) ble oppløst i tetra-
hydrofuran (2 ml), og dertil ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid (1,0M
tetrahydrofuranløsning, 0,41 ml). Blandingen ble oppvarmet ved omrøring
25 under reflux i 3 t under argonatmosfære, og reaksjonsløsningen ble avkjølt ved rt. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset på silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 100:0 – 88:12) for å gi det ønskede 5-(β-D-glukopyranosyl)-1-(4-etylphenylmetyl)-1H-pyridin-2-on 10 (10 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 376 (M+H).

Referanseeksempel 31-(β-D-glukopyranosyl)-3-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5 I skjemaet ovenfor er Bn en benzylgruppe.

(1) β-m-bromfenyl-tetra-O-benzyl-C-glukosid 11 (se WO01/27128) (1,00 g) ble oppløst i dietyleter (60 ml), og blandingen ble avkjølt ved -78°C under argon-atmosfære. Til blandingen ble det dråpevis tilsatt t-butyllitium (1,49M pentan-

10 løsnings, 0,99 ml), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 10 min. Deretter ble en løsning av 2-formylbenzo[b]tiofen (286 mg) i dietyleter (2 ml) tilsatt dråpevis, og blandingen ble videre omrørt ved den samme temperatur i 30 min. Til reaksjonsblanding ble det tilsatt en mettet vandig ammonium-

15 kloridløsning, og blandingen ble oppvarmet ved rt. Blanding ble ekstrahert med dietyleter, ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 90:10 - 50:50) for å gi en alkoholforbindelse 12 (835 mg). APCI-Mass m/z 780 (M+NH₄).

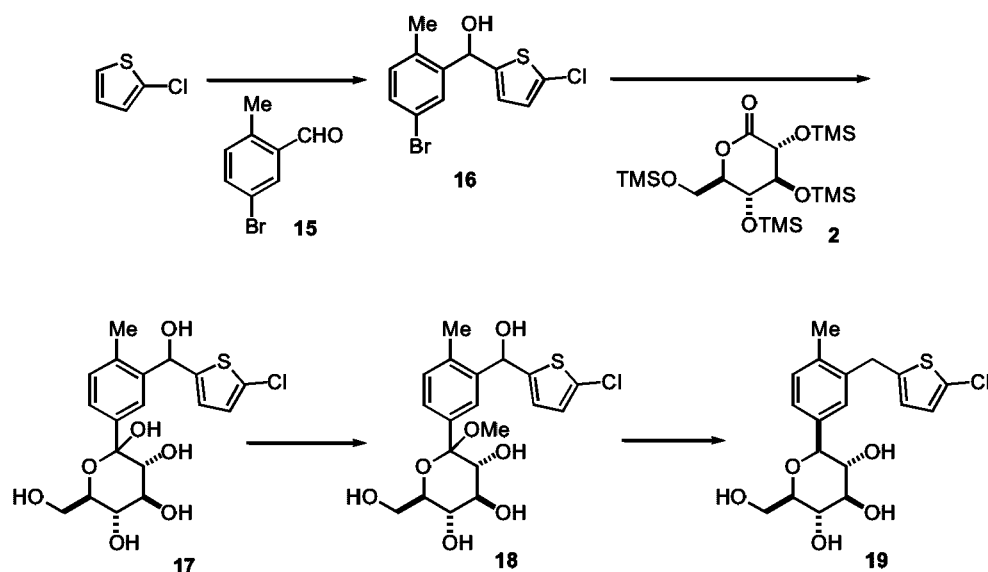
20 (2) En løsning av ovenfor nevnte alkoholforbindelse 12 (820 mg) i diklormetan (15 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og det ble til dette tilsatt dråpevis suksessivt trietylsilan (0,52 ml), og bortrifluorid · dietyleter-kompleks (0,20 ml). Reaksjonsblanding ble omrørt ved rt og omrørt ved den samme

temperatur i 30 min. Tilsatt dertil ble en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 94:6 –
 5 75:25) for å gi forbindelsen 13 (703 mg). APCI-Mass m/Z 764 (M+NH₄).

(3) En løsning av forbindelsen 13 (690 mg) i diklormetan (20 ml) ble avkjølt til 0°C, og jodtrimetylsilan (0,66 ml) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved rt i 1 t. Tilsetning av jodtrimetylsilan og omrøring ved rt ble repetert på samme
 10 måte 3 ganger. Total mengde av jodtrimetylsilan ble oppsummert til 2,64 ml. Under isavkjøling ble vann tilsatt til reaksjonsblanding, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter 2 ganger, og vasket med en vandig natriumtiosulfatløsning. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi
 15 (kloroform:metanol = 100:0 – 89:11) for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-3-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen 14 (180 mg). APCI-Mass m/Z 404 (M+NH₄).

Referanseeksempel 4

20 1-(β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienyl-metyl)-4-metylbenzen



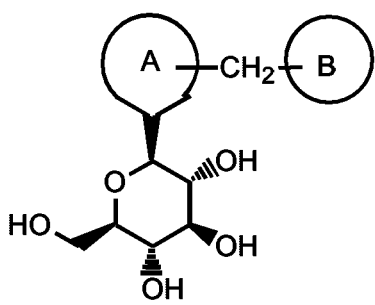
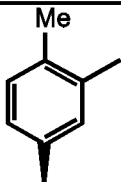
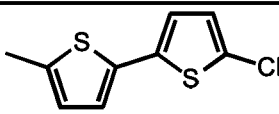
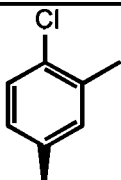
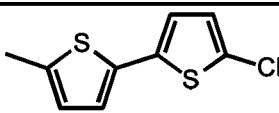
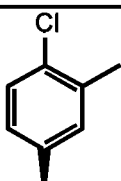
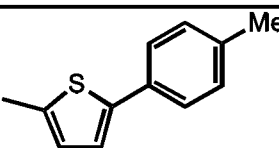
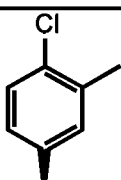
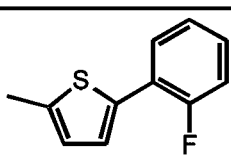
I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

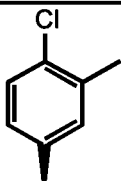
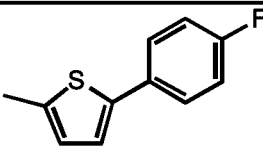
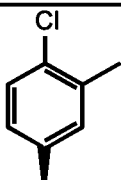
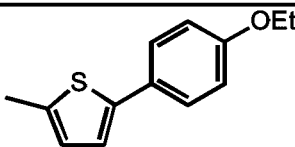
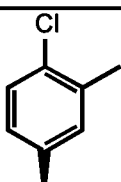
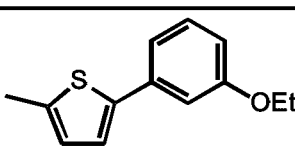
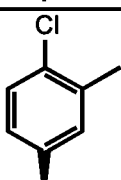
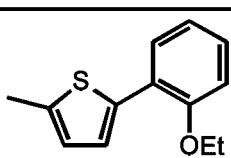
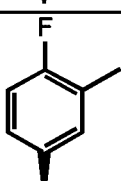
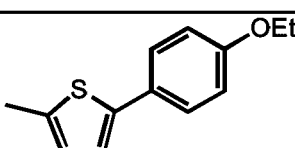
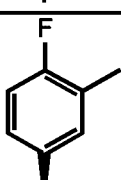
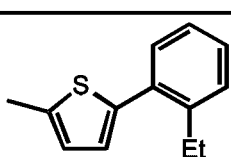
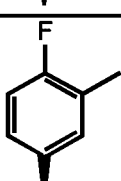
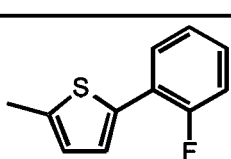
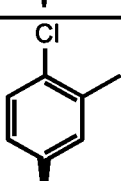
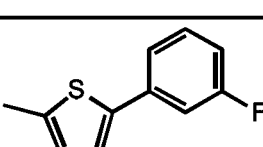
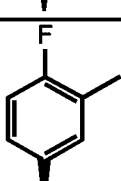
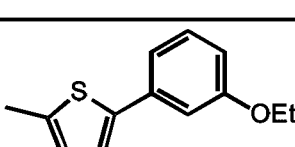
- (1) En løsning av 2-klortiofen (447 mg) i tetrahydrofuran (10 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,59M heksanløsning, 2,61 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme
- 5 temperatur i 1 t, og tilsatt dråpevis dertil ble en løsning av 5-brom-2-metylbenzaldehyd 15 (750 mg) i tetrahydrofuran (5 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min. for å gi forbindelse 16. Toluen (30 ml) ble tilsatt, og videre ble det til dette dråpevis tilsatt n-butyllitium (1,59M heksanløsning, 2,37 ml). Blandingen ble ytterligere omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og
- 10 en løsning av 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetylsilyl-D-glukon-1,5-lakton 2 (se USP 6.515.117) (1,76 g) i toluen (5 ml) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble videre omrørt ved den samme temperatur i 1,5 timer for å gi en laktolforbindelse 17. Deretter ble en løsning av metansulfonisk syre (1,22 ml) i metanol (25 ml) tilsatt til reaksjonsløsningen, og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Til blandingen ble det tilsatt en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen
- 15 ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, og løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk for å gi en rå-metyleterforbindelse 18, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- 20
- (2) En løsning av ovenfor rå-metyleterforbindelse 18 i diklormetan (25 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og det ble til dette tilsatt dråpevis suksessivt trietylsilan (3,01 ml), og bortrifluorid · dietyleter-kompleks (2,39 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 0°C, og omrørt ved den samme
- 25 temperatur i 3 t. Tilsatt dertil ble en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, og løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (klorofom:metanol = 100:0 – 92:8) for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-
- 30 3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 19 (183 mg). APCI-Mass m/Z 402/404 (M+NH₄).

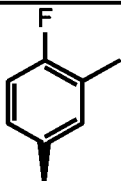
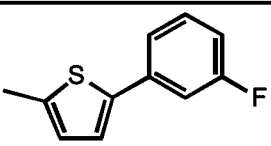
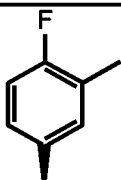
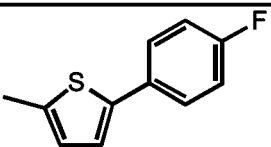
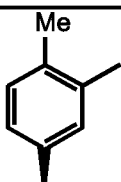
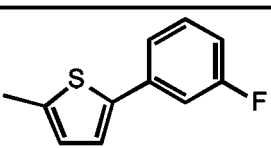
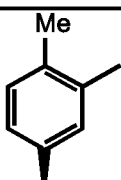
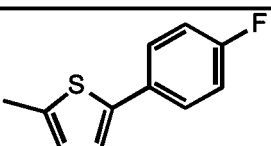
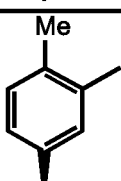
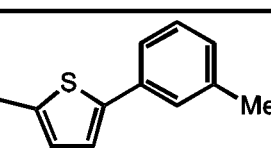
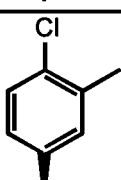
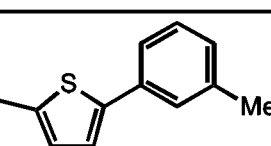
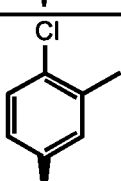
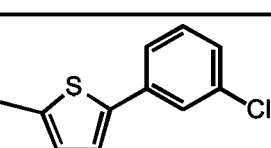
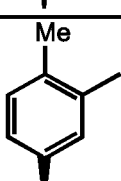
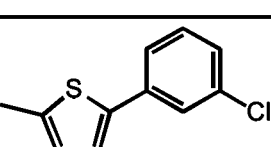
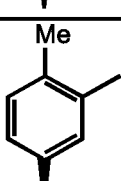
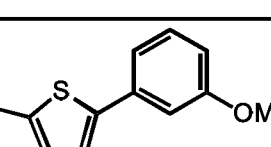
På tilsvarende måte som fremgangsmåten beskrevet i referanseeksemplene 1-4 over, ble forbindelsene vist i Tabell 1 nedenfor fremstilt fra korresponderende utgangsmaterialer. Numrene vist i en kolonne av «fremstillingsmetode» i tabellen indikerer hvilket eksempel fremstillingen ble utført i samsvar med.

5

Tabell 1

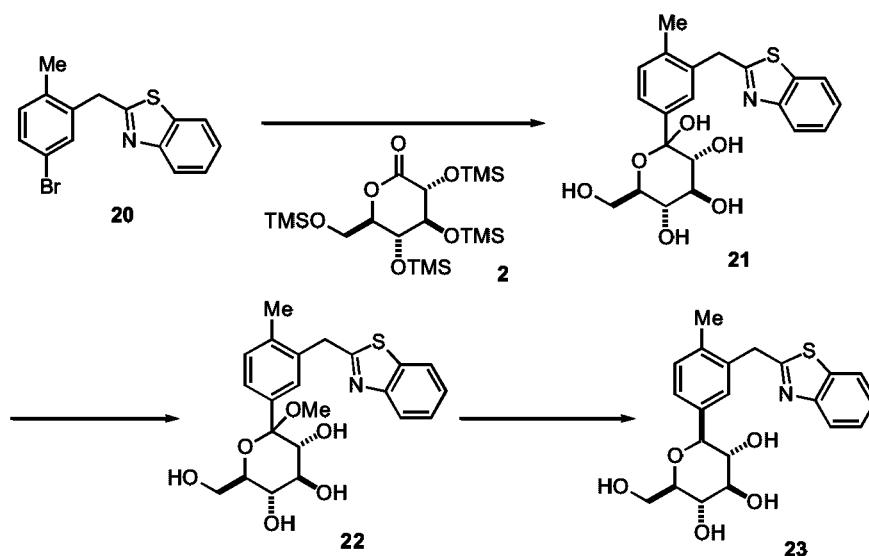
				
Eksempler	Ring A	Ring B	Fremstillingsmetode	APCI-Mass (m/Z)
1			Referanseeksempel 1	484/486 (M+NH ₄)
2			Referanseeksempel 1	504/506 (M+NH ₄)
3			Referanseeksempel 1	478/480 (M+NH ₄)
4			Referanseeksempel 1	482/484 (M+NH ₄)

5			Referanse-eksempel 1	482/484 (M+NH ₄)
6			Referanse-eksempel 1	508/510 (M+NH ₄)
7			Referanse-eksempel 1	508/510 (M+NH ₄)
8			Referanse-eksempel 1	508/510 (M+NH ₄)
9			Referanse-eksempel 1	492 (M+NH ₄)
10			Referanse-eksempel 1	492 (M+NH ₄)
11			Referanse-eksempel 1	466 (M+NH ₄)
12			Referanse-eksempel 1	482/484 (M+NH ₄)
13			Referanse-eksempel 1	492 (M+NH ₄)

14			Referanse-eksempel 1	466 (M+NH ₄)
15			Referanse-eksempel 1	466 (M+NH ₄)
16			Referanse-eksempel 1	462 (M+NH ₄)
17			Referanse-eksempel 1	462 (M+NH ₄)
18			Referanse-eksempel 1	458 (M+NH ₄)
19			Referanse-eksempel 1	478/480 (M+NH ₄)
20			Referanse-eksempel 1	498/500 (M+NH ₄)
21			Referanse-eksempel 1	478/480 (M+NH ₄)
22			Referanse-eksempel 1	474 (M+NH ₄)

Referanseeksempel 5

1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(benzotiazol-2-yl-metyl)-4-metylbenzen



I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

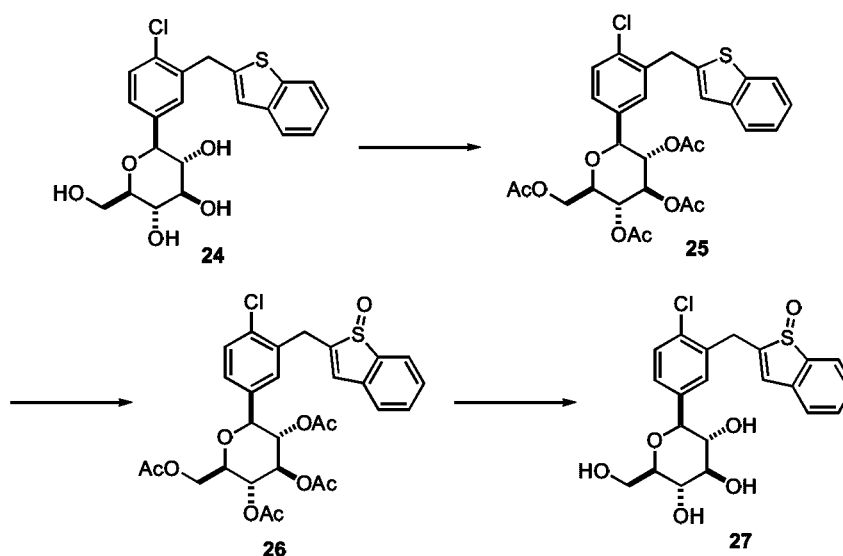
5

- (1) 1-(benzotiazol-2-ylmetyl)-5-brom-2-metylbenzen 20 (495 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml) – toluen (10 ml), og blandingen ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til løsningen ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (2,44M heksanløsning, 0,67 ml), og suksessivt ble det tilsatt dråpevis t-butyllitium (2,44M pentanoløsning, 1,57 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 10 min., og deretter ble en løsning av 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetyl-silyl-D-glukonol, 5-lakton 2 (se USP 6.515.117) (2,17 g) i toluen (5 ml) tilsatt dråpevis, og blandingen ble videre omrørt ved den samme temperatur i 15 min. for å gi en laktolforbindelse 21. Uten å isolere denne forbindelse ble en løsning av metansulfonisk syre (1,5 ml) i metanol (25 ml) tilsatt til reaksjonsløsningen, og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Under isavkjøling, ble det til blandingen tilsatt en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi en metyleterforbindelse 22, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- 10
- 15
- 20

- (2) En løsning av ovenfor nevnte metyleterforbindelse 22 i diklormetan (20 ml) - acetonitril (10 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis suksessivt trietylsilan (1,24 ml), og borttrifluorid · dietyleter-kompleks (0,99 ml). Blandingen ble oppvarmet til rt og omrørt ved den samme
- 5 temperatur i 30 min. Under isavkjøling ble en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning tilsatt, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 100:0 – 85:15)
- 10 for å gi 1-β-D-glukopyranosyl)-3-(benzotiazol-2-ylmetyl)-4-metylbenzen 23 (200 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 402 (M+H).

Referanseeksempel 6

1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(1-oksy-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen



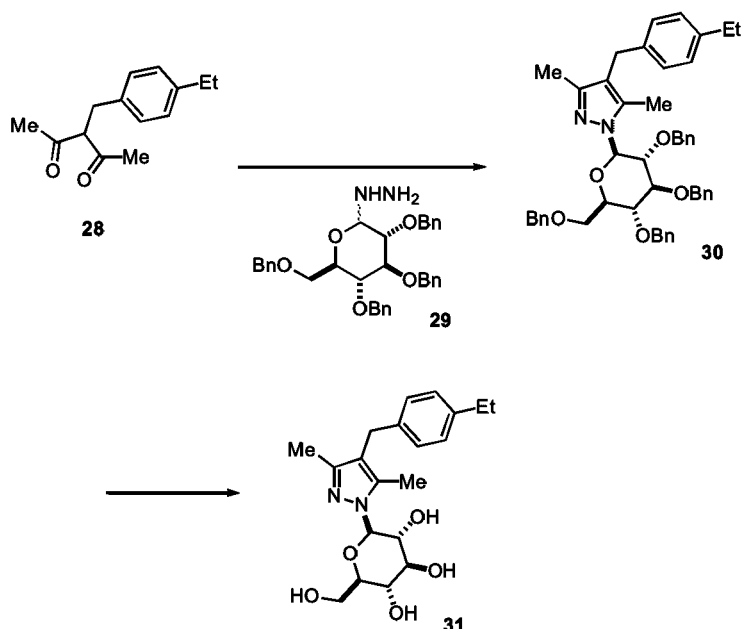
I skjemaet ovenfor er AcO og OAc en acetyloksygruppe.

- (1) Forbindelsen 24 (9,61 g) som ble oppnådd på en lignende måte som i
- 20 Referanseeksempel 1 ble oppløst i kloroform (100 ml), og til blandingen ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (21,6 ml), pyridin (18,5 ml) og 4-dimetylamino-pyridin (128 mg), og blandingen ble omrørt ved rt i 3,5 dager. Deretter ble kloroform evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat (200 ml).

Løsningen ble vasket suksessivt med 10% vandig hydroklorisk syreløsning, vann, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og behandlet med aktivert karbon. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble krystallisert fra etanol for å gi
5 tetraacetatforbindelsen 25 (6,14 g). APCI-Mass m/Z 606/608 (M+NH₄).

(2) Tetraacetatforbindelsen 25 ovenfor (1,00 g) ble oppløst i diklormetan (20 ml), og under isavkjøling ble m-klorperbenzoesyre (439 mg) tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved rt natten over. m-klorperbenzoesyre ble ytterligere
10 tilsatt dertil, og blandingen ble igjen omrørt ved rt natten over. Reaksjonsblandingen ble vasket suksessivt med 10% vandig natriumtiosulfatløsning, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og saltløsning. Blandingene ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat =
15 2:1 – 1:2) for å gi en sulfoksidforbindelse 26 (295 mg). APCI-Mass m/Z 622/624 (M+NH₄).

(3) Ovenfor nevnte sulfoksidforbindelse 26 (293 mg) ble oppløst i en blanding av metanol (10 ml) – tetrahydrofuran (5 ml), og natriummetoksid (28% metanol-
20 løsning, 2 dråper) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved rt i 1 t. Løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 9:1) for å gi 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(1-oksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen som svakt gult pulver. APCI-Mass m/Z 454/456 (M+NH₄).

Referanseeksempel 73,5-dimetyl-4-(4-etylfenylmetyl)-1-(β -D-glukopyranosyl)pyrazol

5

I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

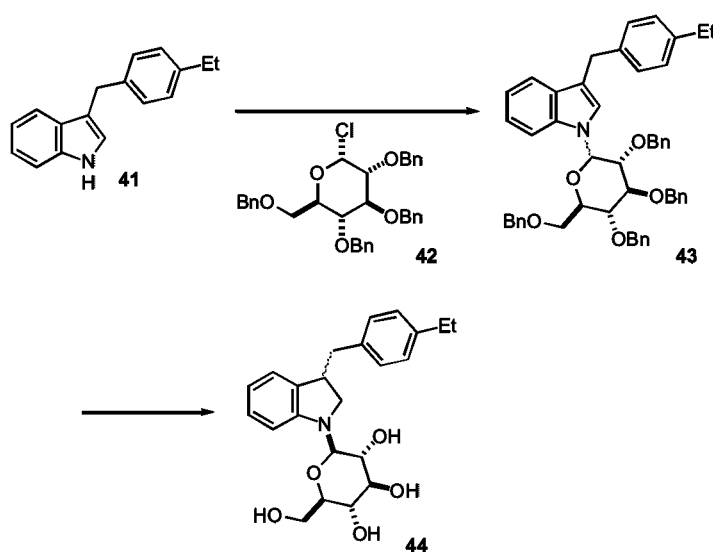
- (1) 3-(4-etylfenylmetyl)-2,4-pentandion 28 (700 mg) og 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glukosehydrazon 29 (1,70 g) (se R. R.Schmidt et al., *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2309) ble oppløst i tetrahydrofuran (20 ml), og blandingen ble omrørt ved rt i 18 t under argonatmosfære. Løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk, og resten ble oppløst i toluen (20 ml), og blandingen ble oppvarmet ved omrøring under reflux i 2 t. Blandingen ble satt til henstand inntil den ble avkjølt, og løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 90:10 – 65:35) for å gi 3,5-dimetyl-4-(4-etylfenylmetyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzy 1- β -D-gluko-pyranosyl)pyrazol 30 (299 mg) som et svakt gult semifaststoff. APCI-Mass m/Z 737 (M+H).
- (2) Ovenfor nevnte tetrabenzylforbindelse 30 (294 mg) ble oppløst i en blanding av etanol (5 ml) og tetrahydrofuran (4 ml), og tilsatt dertil ble palladiumhydroksid (100 mg), og blandingen ble omrørt ved rt i 16 t under hydrogenatmo-

sfære under normalt trykk. Uløselige materialer ble filtrert av, og løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra dietyleter for å gi det ønskede 3,5-dimetyl-4-(4-etylphenylmetyl)-1-(β -D-glukopyranosyl)pyrazol 31 (118 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 377 (M+H).

5

Referanseeksempel 8

3-RS(4-etylphenylmetyl)-1-(β -D-glukopyranosyl)-2,3-dihydroindol



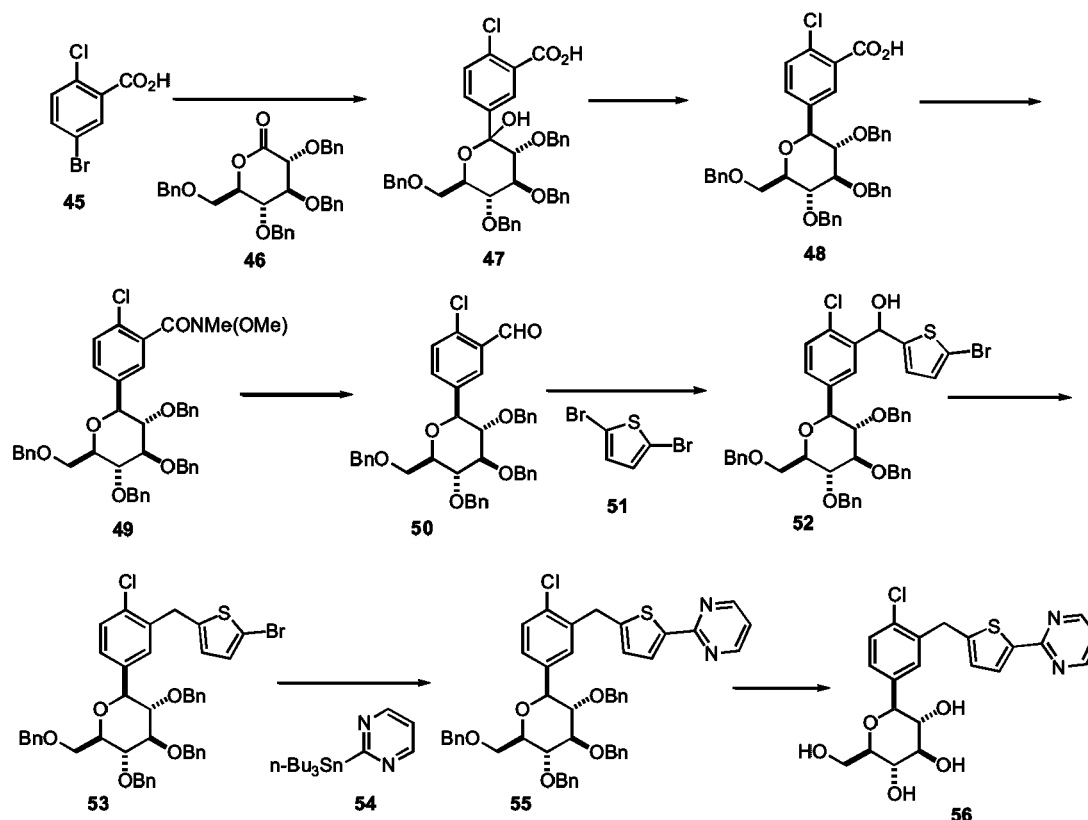
10 I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

(1) Til en suspensjon av kaliumhydroksidpulver (953 mg) og natriumsulfat (6,0 g) i acetonitril (50 ml) ble det tilsatt 3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indol 41 (500 mg) og blandingen ble omrørt ved rt i 1 t under argonatmosfære. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt en løsning av en benzyklor- α -D-glukose 42 (3,0 g) (se R.M. Cicchillo et al., *Carbohydrate Research* (2000), vol 328, p 431) i acetonitril (20 ml), og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Reaksjonsblandingen ble helt over i 2N vandig hydroklorisk syreløsning, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 - 85:15) for å gi 3-(4-etylphenylmetyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha\beta$ -D-glukopyranosyl)-1H-indol 43 (1,04 g) som en svak gul sirup. APCI-Mass m/Z 758 (M+H).

- (3) Fra ovenfor nevnte tetrabenzylforbindelse 43 ble det ønskede 3-RS-(4-etylfenylmetyl)-1-(β -D-glukopyranosyl)-2,3-dihydroindol 44 fremstilt på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 7 – (2) som et svakt rosa pulver. APCI-Mass m/z 400 (M+H).

Referanseeksempel 9

1-(β -glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(2-pyrimidiny)-2-tienylmetyl)benzen



10

I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

- (1) Til en løsning av 5-brom-2-klorbenzosyre 45 (1,22 g) i en blanding av tetrahydrofuran (20 ml) —toluen (20 ml) ble tilsatt dråpevis n -butyllitium (2,44M heksanløsning, 4,26 ml) ved -78°C under argonatmosfære. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 min., og tilsatt dråpevis dertil ble en blanding av 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukolakton 46 (2,16 g) i toluen (10 ml), og blandingen ble videre omrørt ved den samme temperatur i 2 t. Til blandingen ble det tilsatt en

15

mettet vandig ammoniumkloridløsning, og blandingen ble oppvarmet til rt. Reaksjonsblandingen ble surgjort ved tilsetning av 10% vandig hydroklorisyreløsning, og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for
5 å gi en råforbindelse 47 som olje, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.

(2) Ovenfor nevnte råforbindelse 47 ble oppløst i diklormetan (30 ml) og til dette ble det tilsatt dråpevis triisopropylsilan (2,46 ml) og bortrifluorid · dietyleterkompleks (1,52 ml) ved -78°C. Deretter ble blandingen omrørt ved 0°C i 1 t, og
10 tilsatt dertil var en mettett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble videre omrørt i 20 min. Reaksjonsblandingen ble surgjort ved tilsetning av 10% vandig hydroklorisk syreløsning, og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løse-
15 middel ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renses med silikagelkromatografi (kloroform:metanol = 100:1 - 50:1) for å gi en forbindelse 48 (1,41 g) som olje.

(3) Forbindelse 48 (1,41 g) ble oppløst i diklormetan (10 ml), og til dette ble det
20 tilsatt oksalyklorid (2 ml). Blanding ble omrørt ved rt i 3 t. Løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk for å gi et korresponderende syreklorid. Forbindelsen ble oppløst i kloroform (10 ml), og tilsatt dråpevis til en løsning av N,O-dimetylhydroksyamin-hydroklorid (390 mg) og trietylamin (1,12 ml) i kloroform (10 ml) ved 0°C. Blanding ble omrørt ved rt natten over, og reaksjons-
25 blanding ble vasket suksessivt med 10% vandig hydroklorisk syreløsning, vann, en mettett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Blanding ble tørket over magnesiumsulfat og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renses med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 4:1 – 2:1) for å gi en forbindelse 49 (784 mg) som en svak
30 gul olje. APCI-Mass m/Z 739/741 (M+NH₄).

(4) Forbindelsen 49 (1,22 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (20 ml), og blanding ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til blanding ble det

- tilsatt dråpevis diisobutylaluminiumhydrid (1,0M toluenløsning, 4,2 ml), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 3 t. Tilsatt dertil ble 10% vandig hydroklorisk syreløsning og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig hydrogenkarbonat-
- 5 løsnings og saltløsning. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 9:1) for å gi en forbindelse 50 (771 mg) som svak gul olje. APCI-Mass m/z 680/682 ($M+NH_4$).
- 10 (5) 2,5-dibromtiofen 51 (1,31 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml) og blandingen ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til blandingen ble det tilsatt dråpevis *n*-butyllitium (2,59M heksanoløsning, 2,01 ml), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min. Tilsatt dråpevis dertil ble en lø-
- 15 snings av forbindelsen over 50 (2,40 g) i tetrahydrofuran (15 ml), og blandingen ble omrørt ved -78°C i 2 t. Tilsatt dertil var en mettet vandig ammoniumklorid-løsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat og vasket med saltløsning. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi
- 20 (heksan:etylacetat = 9:1 – 4:1) for å gi en forbindelse 52 (2,62 mg) som lys brun olje. APCI-Mass m/z 842/844 ($M+NH_4$).
- (6) Forbindelsen 52 ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 3- (2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 53 som et lyst gult
- 25 faststoff. APCI-Mass m/z 826/828 ($M+NH_4$).
- (7) En blandet løsning av ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 53 (200 mg), tri-*n*-butyl(2-pyrimidinyl)tinn 54 (137 mg) og bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid (9 mg) i *N*-metyl-2-pyrrolidon (5 ml) ble omrørt ved 100°C i 7 t under argonatmosfære.
- 30 Blandingens ble avkjølt til rt, og vann ble tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og påfølgende med saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under

redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 4:1 - 2:1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(2-pyrimidinyl)-2-tienylmetyl)benzen 55 (93 mg) som lys brun olje. APCI-Mass m/Z 826/828 (M+NH₄).

5

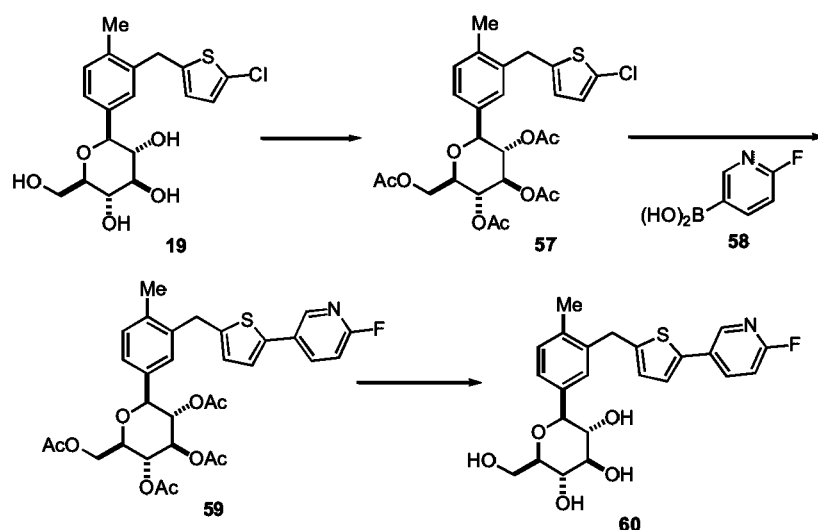
(8) Til en løsning av ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(2-pyrimidinyl)-2-tienylmetyl)benzen 55 (90 mg) i etantio (1,5 ml) ble det tilsatt bortrifluorid · eter-kompleks (0,42 ml) ved 0°C og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Blandingen ble igjen avkjølt til 0°C, og tilsatt dertil ble en vandig mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, og en vandig natrium-tiosulfatløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og tetrahydrofuran, og ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 19:1 – 9:1) for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(2-pyrimidinyl)-2-tienylmetyl)benzen 56 (27 mg) som et blekt gult pulver. APCI-Mass m/Z 449/451 (M+H).

15

20

Eksempel 23

1-(β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen



I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

(1) Forbindelsen 19 oppnådd i Referanseeksempel 4 ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 6- (1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 57 som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 570/572 (M+NH₄).

5

(2) En løsning av ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 57 (200 mg), 6-fluorpyridin-3-boronisk syre 58 (117 mg), tri-tert-butylfosfin · tetrafluorborsyreaddukt (24 mg), kaliumfluorid (80 mg) og tris(benzylidenacetone)dipalladium(0) (27 mg) i tetrahydrofuran (8 ml) ble omrørt ved rt i 2 dager under argonatmosfære. Tilsatt til dette ble en mettet vandig ammoniumkloridløsning og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 90:10 -70:30) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 59 (44 mg) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z (M+NH₄).

(3) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 59 (39 mg) ble oppløst i 1,4-dioksan (4 ml)-tetrahydrofuran (4 ml), og til dette ble det tilsatt 2N natriumhydroksid (2 ml). Blandingene ble omrørt ved rt i 1 t. Blandingene ble surgjort ved tilsetning av en vandig sitronsyreløsning, og blandingene ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og deretter tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-3-5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 60 (34 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 463 (M+NH₄).

Referanseeksempel 10

30 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(2-(5-fenyl-2-tienyl)etyl)benzen

Målforbindelsen ble oppnådd på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 1, fra 5-brom-2-klor-1-(2-(5-fenyl-2-tienyl)etyl)-benzen. APCI-Mass m/Z 478/480 (M+NH₄).

5 Eksempel 24

1-(β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-dimetylaminofenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 57 oppnådd i Eksempel 23 (1) og 3-dimetylaminofenylborsyre ble
10 anvendt og behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 23- (2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-dimetylaminofenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen. APCI-Mass m/Z 638 (M+H).

(2) ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-dimetylaminofenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende
15 måte som i Referanseeksempel 6- (3) for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 470 (M+H).

Eksempel 25

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

(1) En blandet løsning av 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 53 (1,24 g) oppnådd i Referanseeksempel 9-
(6), 3cyanofenylborsyre (270 ml), bis(trifenylfosfin)palladium(II)diklorid (54 mg)
25 og 2M vandig natriumkarbonatløsning (2,3 ml) i 1,2 dimetoksyetan (12 ml) ble oppvarmet under reflux i 4 t. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, og vasket suksessivt med en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Blandingen ble tørket over natriumsulfat, og løsemiddel ble
evaporert under redusert trykk. Resten ble rensert med
30 silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 7:1 – 5:1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-

tiensylmetyl)benzen (1,12 g) som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 849/851 (M+NH₄).

- 5 (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tiensylmetyl)benzen ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 3- (3) for å gi målforbindelsen som et fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 489/491 (M+NH₄).

Referanseeksempel 11

- 10 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(5-(5-pyrimidinyl)-2-tiensylmetyl)benzen

- (1) En blandet løsning av 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tiensylmetyl)-4-metylbenzen 57 (600 mg) oppnådd i Eksempel 23- (1), tri-n-butyl(5-pyrimidinyl)tinn (600 mg), tri-tert-butylfosfin · tetrafluorborsyreaddukt 15 (116 mg), cesiumfluorid (414 mg), og tris(benzylidenacetone)dipalladium(0) (91 mg) i 1,4-dioksan (18 ml) ble oppvarmet under reflux ved 100°C under argon-atmosfære. Uløselige materialer ble filtrert av, og filtratet ble fortynnet med etylacetat og vasket med saltløsning. Løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk, og renset ble renset på silikagelkolonnekromatografi (heksan:etyl- 20 acetat = 75:25 - 40:40) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(5-(5-pyrimidinyl)-2-tiensylmetyl)benzen (266 mg) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 597 (M+H).

- 25 (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(5-(5-pyrimidinyl)-2-tiensylmetyl)benzen ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 6- (3) for å gi målforbindelsen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 429 (M+H).

Referanseeksempel 121-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(2-fenyl-5-tiazolylmetyl)benzen

Målforbindelsen ble fremstilt på en måte tilsvarende til Referanseeksempel 1, med utgangspunkt i 5-brom-2-klor-1-(2-fenyl-5-tiazolylmetyl)benzen. APCI-

5 Mass m/Z 448/450 (M+H).

Referanseeksempel 131-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-pyridyl-2-tienylmetyl)benzen

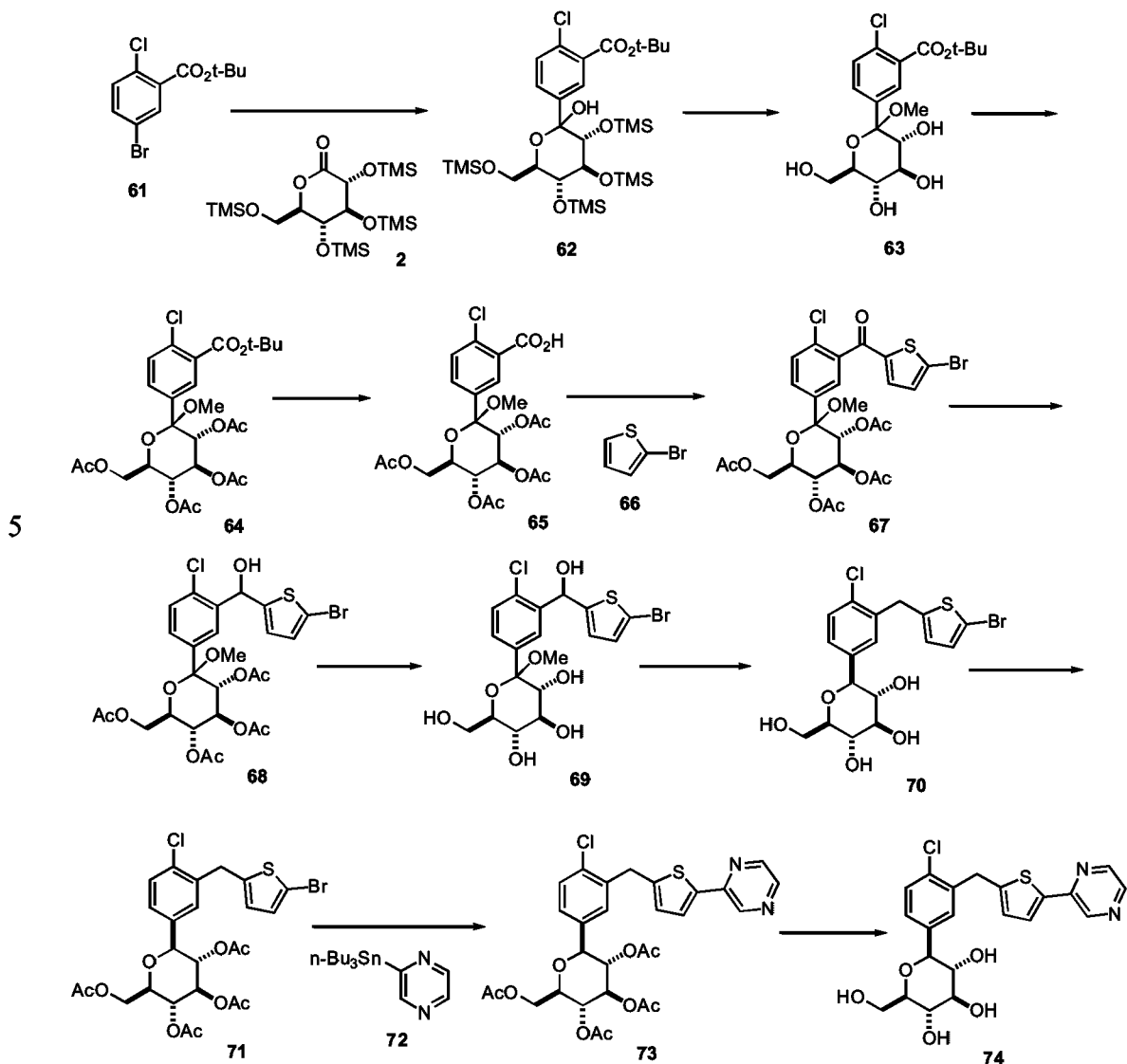
10 (1) 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-klor-2-tienylmetyl)benzen ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 6- (1) for å gi 1-(2,3,4,6tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)4-klor-3-(5-klor-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 590/592 (M+NH₄).

15 (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)4-klor-3-(5-klor-2-tienylmetyl)benzen og tri-n-butyl(3-pyridyl)tinn ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 11 for å gi målforbindelsen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 448/450 (M+H).

20 Eksempel 261-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl)-4metylbenzen

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 57 oppnådd i Eksempel 23- (1) og 3-cyanofenylborsyre ble
25 anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Eksempel 23- (2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl)4-metylbenzen. APCI-Mass m/Z 637 (M+NH₄).

(2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble anvendt og behandlet på en måte
30 tilsvarende i Referanseeksempel 6- (3) for å gi målforbindelsen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 469 (M+NH₄).

Referanseeksempel 14**1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-(3-(5-pyrazinyl-2-tienylmetyl)****benzen**

I skjemaet ovenfor er symbolene som definert ovenfor.

- 10 (1) En løsning av mesitylbromid (4,74 g) i tetrahydrofuran (100 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og dertil ble det dråpevis tilsatt t-butyllitium (1,43M pentanoløsning, 33 ml). Blandingen ble omrørt ved -30 til -20°C i 1 t, og deretter ble en blandet løsning av t-butyl 5-brom-2-klorbenzoat 61 (4,94 g) og 2,3,4,6-tetrakis-O-trimetylsilyl-D-glukono-1,5-lakton 2 (se USP 6.515.117) (11,10 g) i tetrahydrofuran (70 ml) tilsatt dråpevis dertil ved -78°C . Blandingen

- ble omrørt ved samme temperatur i 1 t for å gi en forbindelse 62. Uten å isolere denne forbindelse ble en løsning av metansulfonisk syre (3,75 ml) i metanol (50 ml) tilsatt til reaksjonsløsningen, og blandingen ble omrørt ved rt i 18 t. Til denne blanding ble det tilsatt en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning
- 5 ved 0°C, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat 2 ganger. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 19:1) for å gi en metyleterforbindelse 63 (4,55 g) av laktolet som blekt gult pulver. APCI-Mass m/Z 422/424 (M+NH₄).
- 10 (2) Forbindelsen 63 ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 6- (1) for å gi forbindelsen 64. APCI-Mass m/Z 590/592 (M+NH₄).
- 15 (3) En løsning av ovenfor nevnte forbindelse 64 (7,10 g) i maursyre (50 ml) ble omrørt ved 50°C i 30 min. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk, og resten ble underlagt azeotropisk destillering med toluen, 2 ganger, for å gi en forbindelse 65 som fargeløst pulver. Uten ytterligere rensing ble denne forbindelse oppløst i diklormetan (50 ml). Tilsatt dertil ble oksalyklorid (1,3 ml) og
- 20 N,N-dimetylformamid (1 dråpe), og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi et korresponderende syreklorid, som ble oppløst i dikloretan (50 ml), uten ytterligere rensing. Til løsningen ble det tilsatt 2-bromtiofen 66 (2,63 g) og blandingen ble avkjølt til 0°C. Til dette ble det gradvis tilsatt aluminiumklorid (8,26 g), og deretter ble
- 25 blandingen omrørt ved den samme temperatur i 30 min. Reaksjonsblanding ble helt over i iskaldt vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket suksessivt med vann, og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, tørket over natriumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 10:1 – 5:1) for å gi en forbindelse 67 (7,01 g) som blekt
- 30 gulaktig pulver. APCI-Mass m/Z 678/680 (M+NH₄).

- (4) Ovenfor nevnte ketonforbindelse 67 (7,01 g) ble oppløst i etanol (50 ml), og til dette ble det tilsatt natriumborhydrid (401 mg), og blandingen ble omrørt ved rt i 30 min. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble vasket med suksessivt vann, 2N vandig hydroklorid-syreløsning, og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi en forbindelse 68 som blekt gult pulver som ble oppløst i metanol (50 ml) uten ytterligere rensing. Til løsningen ble natriummetoksid (28% metanol-løsning, 5 dråper) tilsatt, og deretter ble blandingen omrørt ved rt i 2,5 t. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi en deacetyllert forbindelse 69 som blekt gult pulver. Uten ytterligere rensing ble denne oppløst i diklormetan (170 ml) – acetonitril (70 ml), og til dette ble det tilsatt trietylsilan (10,2 ml), og blandingen ble avkjølt til 0°C. Det ble dråpevis tilsatt dertil bortrifluorid · dietyl-eter-kompleks (8,1 ml), og blandingen ble omrørt ved rt i 5 t. Til blandingen ble det tilsatt en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi en råform 1-(β-Dglukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)4-klorbenzen 70 som blekt brunt pulver. Uten ytterligere rensing ble dette oppløst i diklormetan (30 ml) og deretter ble eddiksyre-anhydrid (10,0 ml), pyridin (8,57 ml) og 4-dimetylamino-pyridin (258 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved rt i 1 t. Løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk og resten ble oppløst i etylacetat, og løsningen ble vasket suksessivt med vann, 1N vandig hydroklorisyreløsning, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Løsningen ble tørket over natriumsulfat og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra metanol for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)4-klorbenzen 71 (3,17 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 634/636 (M+NH₄).
- (5) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)4-klorbenzen 71 (600 mg) ble oppløst i 1,4-dioksan (11 ml). Til dette ble det tilsatt tri-n-butyl (pyrazinyl)tinn 72 (720 mg), tetrakis(trifenylfosfin)

palladium(0) (206 mg) og kobber(I) jodid (51 mg), og blandingen ble omrørt ved oppvarming ved 100°C i 1,5 t, under bestråling av en mikroovn (500 W).

Blandingen ble fortynnet med etylacetat, og uløselige materialer ble filtrert av, og filtratet ble vasket med vann. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk.

- 5 Resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 75:25 – 30:70), og krystallisert fra heksandietyleter for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-pyrazinyl-2-tienylmetyl)benzen 73 (263 mg) som bleke gule krystaller. APCI-Mass m/Z 617/619 (M+H).

- 10 (6) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-pyrazinyl-2-tienylmetyl)benzen 73 ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 6- (3) for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-pyrazinyl-2-tienylmetyl)benzen 74 som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 449/451 (M+H).

15

Referanseeksempel 15

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

5-brom-2-klor-1-(6-etoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 1 for å gi mål-

- 20 forbindelsen. APCI-Mass m/Z 482/484 (M+NH₄).

Eksempel 27

1-(β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-difluormetylphenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

- 25 (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen 57 oppnådd i Eksempel 23- (1) og 3-formylfenylborsyre ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende som i Eksempel 23- (2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-formylphenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen. APCI-Mass m/Z 640 (M+NH₄).

30

(2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-formylphenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen (100 mg) ble oppløst i diklormetan (2 ml),

og tilsatt til dette ble (dietylamo)svoveltrifluorid (0,30 ml). Blandingen ble omrørt ved rt natten over. Vann ble tilsatt til blandingen og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket med magnesiumsulfat, og deretter ble løsemiddel evaporert av under redusert trykk.

- 5 Resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 9:1 – 1:1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-difluormetyl-fenyl)-2-tienylmetyl)4-metylbenzen (82 mg). APCI-Mass m/Z 662 ($M+NH_4$).

- 10 (3) Ovenfor oppnådde 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-difluormetylphenyl)-2-tienylmetyl)4-metylbenzen ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 23- (3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3-difluormetylphenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 494 ($M+NH_4$).

15 Referanseeksempel 16

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-fenyl-3-pyridylmetyl)benzen

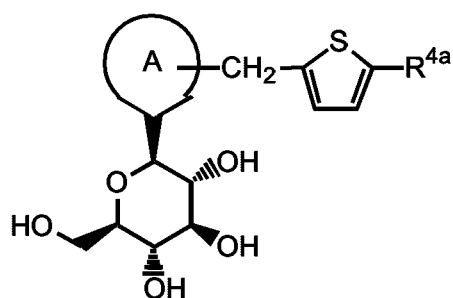
5-brom-2-klor-1-(6-fenyl-3-pyridylmetyl)benzen ble anvendt og behandlet på en måte tilsvarende Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 442/444 ($M+H$).

20

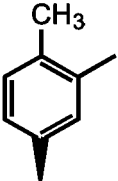
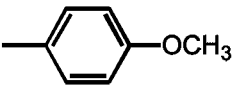
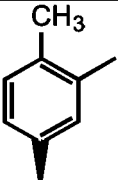
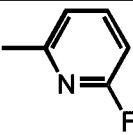
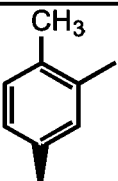
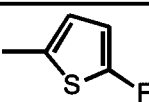
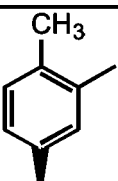
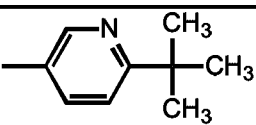
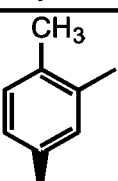
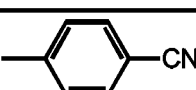
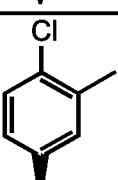
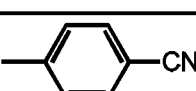
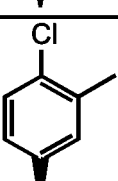
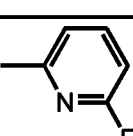
På en måte tilsvarende til metoden beskrevet i noen av eksemplene eller referanseeksemplene ovenfor, ble forbindelsene vist i Tabell 2 fremstilt fra korresponderende utgangsmaterialer. Numrene vist i en kolonne for «fremstillingsmetode» i Tabellen indikerer eksempelnummer, i samsvar med

25 hvilket fremstillingen ble utført på tilsvarende måte.

Tabell 2



Eksempel	Ring A	R ^{4a}	Frem- stillings- metode	APCI-Mass (m/Z)
28			Referanse- eksempel 1	512 (M+NH ₄)
29			Referanse- eksempel 1	512 (M+NH ₄)
30			Referanse- eksempel 4	472 (M+NH ₄)
31			Referanse- eksempel 4	458(M+NH ₄)
32			Referanse- eksempel 1	472(M+NH ₄)
33			Referanse- eksempel 4	488/490(M+NH ₄)

34			Referanse-eksempel 1	474(M+NH ₄)
35			Referanse-eksempel 1	463(M+NH ₄)
36			Referanse-eksempel 1	468(M+NH ₄)
37			Referanse-eksempel 5	484(M+H)
38			Referanse-eksempel 11	469(M+NH ₄)
39			Eksempel 24	489/491(M+NH ₄)
40			Eksempel 24	466/468(M+H)

Referanseeksempel 17

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

5

5-brom-2-klor-1-(6-isopropyloksi benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen.

APCI-Mass m/Z 496/498 (M+NH₄).

Referanseeksempel 181-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(2-tienylmetyl)benzen

- 5 (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-klor-2-tienylmetyl)-4metyl-
benzen 57 (12,0 g) oppnådd i Eksempel 23- (1) ble oppløst i tetrahydrofuran
(120 ml) og metanol (360 ml), og tilsatt dertil ble trietylamin (24,2 ml) og 10%
palladiumkarbonkatalysator (våt, 3,6 g), og blandingen ble omrørt ved rt i 18 t
under hydrogenatmosfære under normalt trykk. De uløselige materialer ble
10 filtrert av, vasket med tetrahydrofuran, og filtratet ble evaporert under redusert
trykk. Resten ble oppløst i kloroform, vasket suksessivt med en 5% vandig
sitronsyreløsning, en mettet vandig hydrogenkarbonatløsning og vann, og
tørket over natriumsulfat. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk, og
resten ble rekrystallisert fra etanol for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-gluko-
15 pyranosyl)-4-metyl-3-(2-tienylmetyl)benzen (7,79 g) som fargeløse krystaller.
APCI-Mass m/Z 536 (M+NH₄).

- (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(2-
tienylmetyl)benzen ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanse-
20 eksempel 6- (3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(2-
tienylmetyl)benzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 368 (M+NH₄).

Referanseeksempel19 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

- 25 (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(2-tienylmetyl)-
benzen (11,08 g) oppnådd i Referanseeksempel 18- (1) ble oppløst i kloroform
(100 ml), og tilsatt dråpevis dertil ved 0°C ble en løsning av brom (3,71 g) i
kloroform (13 ml). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1,5 timer, og deretter ved rt i
1 t, og blandingen ble helt over i en 10% vandig natriumtiosulfatløsning og en
30 mettet vandig natriumkarbonatløsning. Blandingen ble ekstrahert 2 ganger med
kloroform, vasket med saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddel
ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonne-

kromatografi (heksan:etylacetat = 80:20 – 67:33) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen (7,13 g) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 614/616 ($M+NH_4$).

- 5 (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanse-eksempel 6- (3) for å gi ønsket 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 446/448 ($M+NH_4$).

10 Referanseeksempel 20

1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

2-fenyltiofen og 3-brombenzaldehyd ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 4 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 430 ($M+NH_4$).

15 Referanseeksempel 21

1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-cyano-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

- (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen (500 mg) oppnådd i Referanseeksempel 19- (1) ble oppløst i N,N-dimetylacetamid (10 ml), og til dette ble det tilsatt sinkcyanid (98 mg),
- 20 tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (77 mg), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen (47 mg) og sinkpulver (14 mg). Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 120°C natten over. Reaksjonsløsningen ble avkjølt, fortynnet med etylacetat og vann, og uløselige materialer ble filtrert av. Det organiske sjikt av filtratet ble vasket 2 ganger med vann og suksessivt vasket med saltløsning. Etter tørking
- 25 av samme over natriumsulfat ble løsemidlet evaporert under redusert trykk og resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 – 50:50) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-cyano-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen (207 mg) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 561 ($M+NH_4$).

30

(2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-cyano-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende måte som i

Referanseeksempel 6- (3) for å gi det ønskede 1- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-cyano-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 393 (M+NH₄).

5 Referanseeksempel 22

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-fluor-3-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)naftalen

4-brom-1-fluor-2-(5-(2-pyridyl-2-tienylmetyl)naftalen ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 482 (M+H).

10

Referanseeksempel 23

1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4klorbenzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14- (4) ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 6- (3) for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 466/468 (M+NH₄).

15

Referanseeksempel 24

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(5-(2-pyrimidiny)-2-tienylmetyl)benzen

20 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4metylbenzen oppnådd i Referanseeksempel 19- (1) og tri-n-butyl(2-pyrimidiny)tinn 54 ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 14- (5) og (6) for å gi målforbindelsen.

25 Referanseeksempel 25

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-(5-(2-tiazoly)-2-tienylmetyl)benzen

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4metylbenzen oppnådd i Referanseeksempel 19- (1) og tri-n-butyl(2-tiazoly)tinn ble behandlet på en måte tilsvarende som i Referanseeksempel 14- (5) og (6) for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 434 (M+H).

30

Referanseeksempel 261-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-etyl-3-pyridylmetyl)benzen

- 5 5-brom-2-klor-1-(6-etyl-3-pyridylmetyl)benzen ble behandlet på en måte tilsvarende til Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 394/396 (M+H).

Referanseeksempel 271-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-etylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

- 10 6-etylbenzo[b]tiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd på tilsvarende måte som Referanseeksempel 1 ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 4 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 466/468 (M+H).

Eksempel 411-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

- 15 (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 71 (500 mg) oppnådd i referanseeksempel 14- (4) ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (15 ml), og til dette ble det tilsatt 6-fluorpyridin-3-borsyre 58 (228 mg), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (94 mg) og cesiumfluorid (738 mg). Blandingen ble oppvarmet under reflux i 30 min. Reaksjonsløsningen ble helt
20 over i mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket ved magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 75:25 – 60:40) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-fluor-3-
25 pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen (454 mg) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 634/636 (M+H).

- (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen ble behandlet på en måte tilsvarende som i
30 Referanseeksempel 6- (3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 483 (M+NH₄), 466 (M+H).

Eksempel 42

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-metoksy-3-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

- 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klor-
 5 benzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14- (4) og 6-metoksypyridin-3-
 borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 41 for å gi
 målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 478/480 (M+H).

Eksempel 43

- 10 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-metoksy-2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen
 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klor-
 benzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14- (4) og tri-n-butyl(6-metoksy-3-
 pyridyl)tinn (se Philippe Gros; Fort, Yves. Synthesis (1999), pp 754-756) ble
 behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 14- (5) og (6) for å gi
 15 målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 478/480 (M+H).

Referanseeksempel 28

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(1-okso-2-isoindolinylmetyl)benzen

- 5-brom-2-klor-1-(1-okso-2-isoindolinylmetyl)benzen ble behandlet på
 20 tilsvarende måte som i Referanseeksempel 2 for å gi målforbindelsen. APCI-
 Mass m/Z 437/439 (M+NH₄).

Referanseeksempel 29

1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(1-fenyl-4-pyrazolylmetyl)benzen

- 25 5-brom-2-klor-1-(1-fenyl-4-pyrazolylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende
 måte som i Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z
 431/433 (M+H).

Eksempel 441-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-etoksy-2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

- (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14- (4) og tri-n-butyl(6-etoksy-2-pyridyl)tinn (se WO00/74681) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 14- (5) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-etoksy-2-pyridyl)-2-tienylbenzen som fargeløse krystaller.
- 10 (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-etoksy-2-pyridyl)-2-tienylbenzen (245 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml), og tilsatt dertil ble en løsning av natriumhydrid (olje, 9 mg) i etanol (5 ml), og blandingen ble omrørt ved rt i 2 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensed med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol =
- 15 100:0 – 90:10 for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(6-etoksy-2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen (145 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 429/494 (M+H).

Referanseeksempel 30

- 20 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-n-propyloksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5-brom-2-klor-1-(6-n-propyloksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen ble behandlet på samme måte som i Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 496/498 (M+NH₄).

25

Referanseeksempel 311-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(6-(2-fluoretyloksy)benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

- 5-brom-2-klor-1-(6-(2-fluoretyloksy)benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen ble
- 30 behandlet på samme måte som i Referanseeksempel 1 for å gi målforbindelsen.

Eksempel 451-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

- (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen fra Referanseeksempel 19-(1) og 4-formylfenylborsyre ble
- 5 behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 41-(1) for å gi 1-(2,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-formylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 640 ($M+NH_4$).
- (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-formylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende måte som i
- 10 Eksempel 27-(2) for å gi det ønskede 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 662 ($M+NH_4$).
- (3) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende måte
- 15 som i Referanseeksempel 6-(3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 494 ($M-NH_4$).

Eksempel 4620 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen

- (1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen oppnådd i Referanseeksempel 19-(1) og 3,4-difluorfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 41-(1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metyl-
- 25 benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 648 ($M+NH_4$).
- (2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 6-(3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-3-(5-(3,4-difluorfenyl)-2-tienylmetyl)-4-metylbenzen som fargeløst pulver. APCI-
- 30 Mass m/Z 480 ($M+NH_4$).

Eksempel 47**1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen**

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14-(4) og 3-formylfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 41-(1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-formylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 660/662 (M+NH₄).

(2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-formylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 27-(2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 682/684 (M+NH₄).

(3) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 23-(3) for å gi det ønskede 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(3-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 514/516 (M+NH₄).

Eksempel 48**1-(β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen**

(1) 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-3-(5-brom-2-tienylmetyl)-4-klorbenzen 71 oppnådd i Referanseeksempel 14-(4) og 4-formylfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 41-(1) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-formylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 660/662 (M+NH₄).

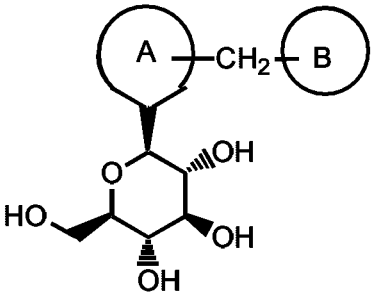
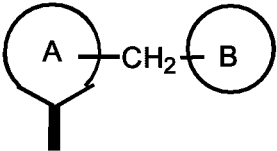
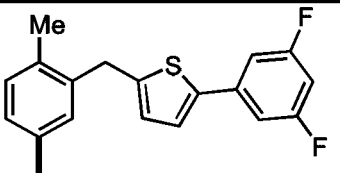
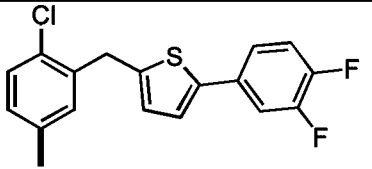
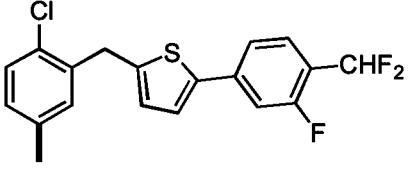
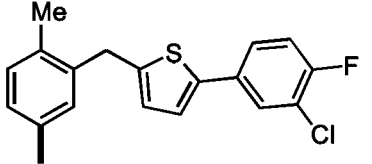
(2) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-formylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 27-(2) for å gi 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 682/684 (M+NH₄).

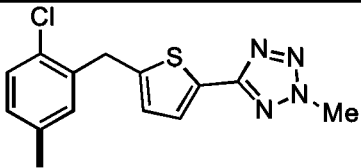
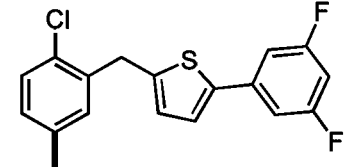
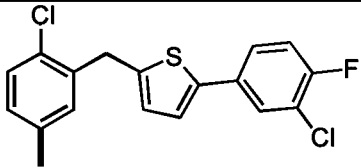
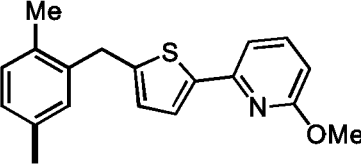
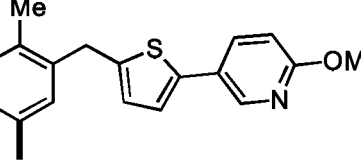
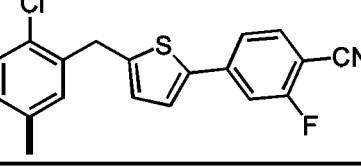
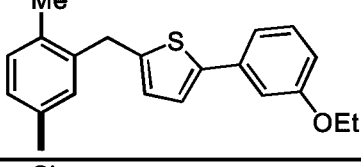
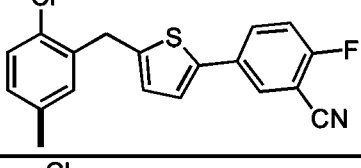
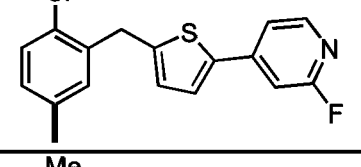
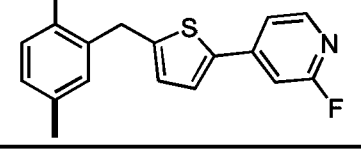
- (3) Ovenfor nevnte 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen ble behandlet på tilsvarende måte som i Eksempel 23-(3) for å gi det ønskede 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-(5-(4-difluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z
- 5 514/516 ($M+NH_4$).

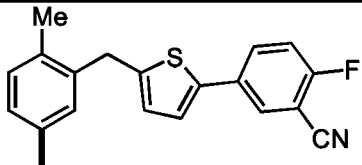
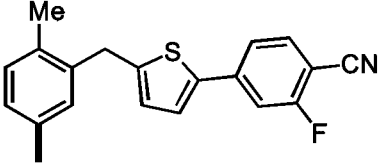
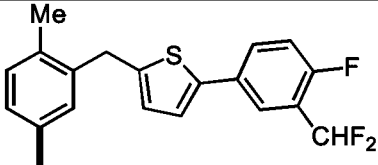
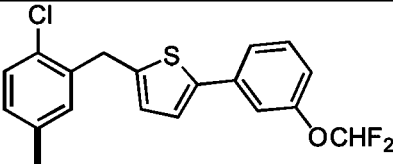
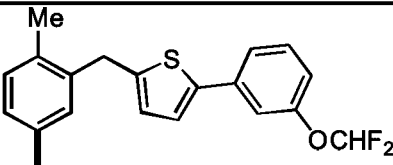
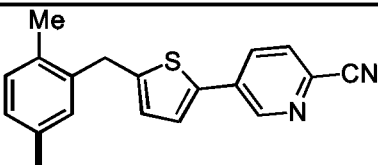
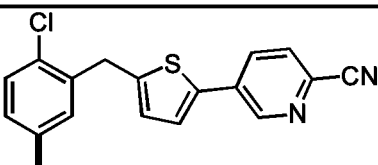
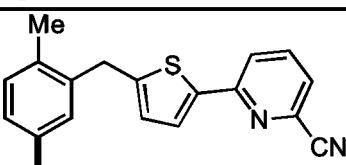
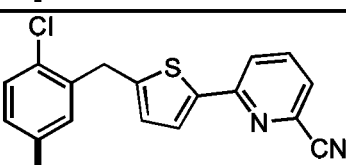
Forbindelsene vist i Tabell 3 nedenfor ble fremstilt på tilsvarende måte som i ett av eksemplene ovenfor fra de korresponderende utgangsmaterialer.

10

Tabell 3

		
Eksempler		APCI-Mass (m/Z)
49		480 ($M+NH_4$)
50		500/502 ($M+NH_4$)
51		532/534 ($M+NH_4$)
52		496/498 ($M+NH_4$)

53		470/472 (M+NH ₄)
54		500/502 (M+NH ₄)
55		516/518 (M+NH ₄)
56		458 (M+H)
57		458 (M+H)
58		507/509 (M+NH ₄)
59		488 (M+NH ₄)
60		507/509 (M+NH ₄)
61		466/468 (M+H)
62		446 (M+H)

63		487 (M+NH ₄)
64		487 (M+NH ₄)
65		512 (M+NH ₄)
66		530/532 (M+NH ₄)
67		510 (M+NH ₄)
68		470 (M+NH ₄)
69		490/492 (M+NH ₄)
70		470 (M+NH ₄)
71		490/492 (M+NH ₄)

Referanseeksempel 323-brom-1-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen

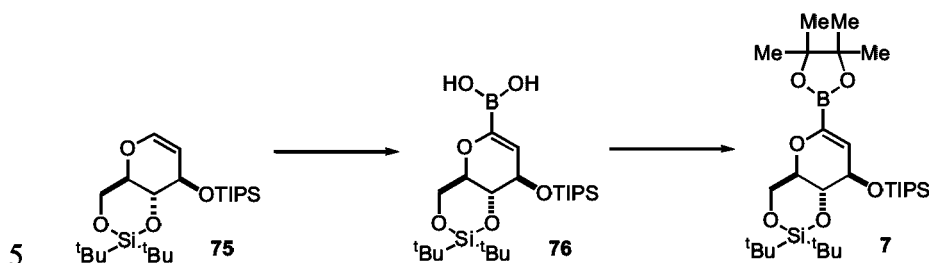
- (1) En løsning av 1,3-dibrombenzen (3,7 g) i tetrahydrofuran (25 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det dråpevis tilsatt n-butyllitium (2,44 M heksanløsning, 5,55 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved samme temperatur i 10 min., og dertil ble det dråpevis tilsatt en løsning av 5-etyl-2-tiofenkarboksaldehyd (2,0 g) i tetrahydrofuran (10 ml). Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 30 min., og dertil ble det tilsatt en mettet ammoniumkloridløsning, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til rt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 97,3-85:15) for å gi 3-bromfenyl-5-etyl-2-tienylmetanol (2,97 g) som en blek gul sirup. APCI-Mass m/Z 279/281 (M+H-H₂O).
- (2) Ovenfor nevnte 3-bromfenyl-5-etyl-2-tienylmetanol (2,90 g) ble oppløst i diklormetan (38 ml), og blandingen ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til blandingen ble det tilsatt trietylsilan (6,18 ml) og bortrifluorid · dietyleterkompleks (2,45 ml), og blandingen ble gradvis oppvarmet til rt over en periode på 1 t. Blandingen ble gjort basisk med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og diklormetansjiktet ble samlet, tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi den ønskede 3-brom-1-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen (2,57 g) som en fargeløs sirup. APCI-Mass m/Z 281/283 (M+H).

25 Referanseeksempel 335-brom-1-(4-etylphenylmetyl)-1H-pyridin-2-on

- 5-brom-1H-pyridin-2-on (1,04 g) og 4-etylbenzylbromid (1,43 g) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (15 ml), og til dette ble det tilsatt kaliumkarbonat (1,66 g). Blandingen ble omrørt ved rt natten over, fortynnet med etylacetat og vasket suksessivt med vann og saltløsning. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 10:1-3:1) for å gi

5-brom-1-(4-etylphenylmetyl)-1H-pyridin-2-on (1,58 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 292/294 (M+H).

Referanseeksempel 34



I skjemaet ovenfor er symboler som definert ovenfor.

- (1) En løsning av silylert glukal 75 (se Parker et al., Org. Lett. 2000, vol 2, pp 497-499) (7,00 g) tetrahydrofuran (70 ml) ble avkjølt til -78°C under argon-
- 10 atmosfære. Dertil ble det dråpevis tilsatt t-butyllitium (1,45 M pentanløsning, 49,0 ml) over en periode på 10 min. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 15 min., og deretter oppvarmet til rt, og ytterligere omrørt i 30 min. Blandingen ble avkjølt igjen til -78°C, og til dette ble det tilsatt trimetylborat (8,90 ml) i én porsjon. Etter 15 min. ble reaksjonsløsningen oppvarmet ved rt
- 15 over en periode på 1 t, og dertil ble det tilsatt vann (100 ml) ved 0°C. Blandingen ble omrørt i 30 min., og ekstrahert 2 ganger med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og deretter vasket med saltløsning. Resultanten ble tørket over magnesiumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi Forbindelse 76, som ble anvendt i påfølgende reaksjon
- 20 uten ytterligere rensing.
- (2) Hele mengden av Forbindelse 76 ovenfor ble oppløst i toluen (65 ml), og dertil ble det tilsatt pinacol (2,24 g). Blandingen ble omrørt ved rt under argon-atmosfære i 17 t. Reaksjonsløsningen ble helt over i vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over
- 25 magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi Forbindelse 7 (10,4 g) som et gult semifaststoff, som ble anvendt i påfølgende reaksjon uten ytterligere rensing. APCI-Mass m/Z 569 (M+H).

Referanseeksempel 355-brom-2-metylbenzaldehyd

- (1) Metyl 5-brom-2-metylbenzoat (se japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr 9-263549) (16,12 g) ble oppløst i metanol (100 ml), og dertil ble det tilsatt 10% vandig natriumhydroksidløsning (50 ml). Blandingen ble omrørt i 50°C i 40 min. Under isavkjølingen ble blandingen justert til pH 1 med tilsetning av 10% vandig hydroklorisyreløsning, og fortynnet med vann. Presipitatpulver ble samlet ved filtrering, og tørket for å gi 5-brom-2-metylbenzoesyre (14,1 g). ESI-Mass m/Z 213/215 (M-H).
- (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-metylbenzoesyre (10,0 g) ble suspendert i diklormetan (100 ml), og dertil ble det tilsatt oksalyklorid (8,1 ml) og N,N-diformamid (2 dråper). Blandingen ble omrørt ved rt i 4 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-metylbenzoylklorid. Dette benzoylklorid ble oppløst i diklormetan (200 ml) og dertil ble det tilsatt N,O-dimetylhydriksylaminhydroklorid (12,3 g). Til blandingen ble det tilsatt dråpevis trietylamin (20 ml) ved 0°C, og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble ekstrahert med etylacetat, og vasket suksessivt med vann, 10% vandig hydroklorisyreløsning, vann, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-metylbenzamid (12,2 g) som olje. APCI-Mass m/Z 258/260 (M+H).
- (3) En løsning av ovenfor nevnte N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-metylbenzamid (12,2 g) i tetrahydrofuran (100 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære. Til blandingen ble det tilsatt dråpevis diisobutylaluminiumhydrid (1, 0 M toluenløsning, 75 ml) og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t. 10% vandig hydroklorisyreløsning (50 ml) ble tilsatt dertil, og blandingen ble oppvarmet til rt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat 2 ganger, og vasket suksessivt med en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemiddel ble evaporert under redusert trykk. Resten ble solidifisert for å gi 5-brom-2-metylbenzaldehyd (8,73 g). APCI-Mass m/Z 213/215 (M+H-MeOH-H₂O).

Referanseeksempel 365-brom-2-klor-1-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen

- (1) 5-brom-2-klorbenzoesyre (5,00 g) ble suspendert i diklormetan (10 ml), og til dette ble det tilsatt oksalyklorid (2,2 ml) og N,N-dimetylformamid (2 dråper).
- 5 Blandingen ble omrørt ved rt i 6 t. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-klorbenzoylchlorid. Denne forbindelse og 2-etyltiofen (2,38 g) ble oppløst i diklormetan (20 ml), og til dette ble det tilsatt aluminiumklorid (3,11 g) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i en kald 10% vandig hydroklorisyreløsning,
- 10 og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket suksessivt med 10% vandig hydroklorisyreløsning, vann, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddel ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:1) for å gi 5-brom-2-klor-
- 15 fenyl-5-etyl-2-tienylketon (5,29 g) som en olje. APCI-Mass m/Z 329/331 (M+H).
- (2) En løsning av ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl-5-etyl-2-tienylketon (5,29 g) i diklormetan (50 ml)-acetonitril (50 ml) ble avkjølt under isavkjøling, og dertil ble det tilsatt dråpevis trietylsilan (7,69 ml) og bortrifluorid • dietyleter-kompleks (6,1 ml). Deretter ble blandingen omrørt ved rt i 3,5 t, og igjen avkjølt under
- 20 isavkjøling. Til blandingen ble det tilsatt en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med kloroform, vasket med saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-etyl-2-tienylmetyl)benzen (4,52 g) som en fargeløs
- 25 væske.

Referanseeksempel 373-brom-1-(5-n-propyl-2-tienylmetyl)benzen

- 3-brombenzoesyre og 2-n-propyltiofen ble anvendt og behandlet på tilsvarende
- 30 måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 385-brom-(5-etyl-2-tienylmetyl)-2-metoksybenzen

- (1) En løsning av 2-etyltiofen (3,00 g) i tetrahydrofuran (36 ml) ble avkjølt til 0°C under argonatmosfære, og dertil ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,56 M
 5 heksanløsning, 17,1 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og avkjølt til -78°C, og dertil ble det tilsatt dråpevis en suspensjon av 5-brom-2-metoksybenzaldehyd (5,74 g) i tetrahydrofuran (60 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 2 t, oppvarmet til 0°C, og dertil ble det tilsatt en mettet vandig ammoniumkloridløsning. Blandingen ble ekstrahert med
 10 etylacetat, og ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over natrium-sulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0-85:15) for å gi 5-brom-2-metoksyfenyl-5-etyl-2-tienylmetanol (5,99 g) som en blek gul sirup. APCI-Mass m/Z 309/311 (M+H-H₂O).
- 15 (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-metoksyfenyl-5-etyl-2-tienylmetanol ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32-(2) for å gi 5-brom-(5-etyl-2-tienylmetyl)-2-metoksybenzen som olje. APCI-Mass m/Z 311/313 (M+H).

Referanseeksempel 39 3-brom-1-(5-etyl-2-tienylmetyl)-4-metoksybenzen

- 20 2-etyltiofen og 3-brom-4-metoksybenzaldehyd ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 403-brom-1-(4-n-propyl-2-tienylmetyl)benzen

- 25 (1) 3-n-propyltiofen og 3-brombenzaldehyd ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38-(1) for å gi 3-bromfenyl-4-n-propyl-2-tienylmetanol. AP-Mass m/Z 293-295 (M+H-H₂O).
- (2) En løsning av ovenfor nevnte 3-bromfenyl-4-n-propyl-2-tienylmetanol (2,4 g) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt dråpevis til en blandet løsning av klortrimetylsilan
 30 (4,54 ml) og natriumjodid (5,36 g) i acetonitril (10 ml) ved 0°C, over en periode på 2 t. Blandingen ble videre omrørt ved rt i 5 min., og avkjølt igjen til 0°C. En vandig løsning (10 ml) av natriumhydroksid (1,0 g) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved 0°C i 0,5 t. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat,

vasket med suksessivt med en vandig natriumtiosulfatløsning, vann og salt-løsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi 3-brom-1-(4-n-propyl-2-tienyl)benzen (1,97 g) som fargeløs olje.

5

Referanseeksempel 41

5-brom-2-klor-1-(5-n-propyl-2-tienylbenzen

5-brom-2-klorbenzoesyre og 2-n-propyltiofen ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen.

10

Referanseeksempel 42

5-brom-2-metoksy-1-(5-n-propyl-2-tienylmetyl)benzen

2-n-propyltiofen og 5-brom-2-metoksybenzaldehyd ble anvendt og behandlet på samme måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 325/327 (M+H).

15

Referanseeksempel 43

3-brom-1-(4-etyl-2-tienylmetyl)benzen

3-etyltiofen og 3-brombenzaldehyd ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen 9. APCI-Mass m/Z 281/283 (M+H).

20

Referanseeksempel 44

3-brom-1-(4-klor-5-etyl-2-tienylmetyl)benzen

(1) Til en løsning av 5-etyl-2-tiofenkarboksaldehyd (6,0 g) i N,N-dimetylformamid (60 ml) ble det til satt N-klorosukkinimid (8,57 g) og blandingen ble omrørt ved rt i 2 t, og deretter omrørt under oppvarming ved 60°C i 2 t. N-klorosukkinimid (4,00 g) ble ytterligere tilsatt dertil, og blandingen ble ytterligere omrørt under oppvarming ved 60°C i 2 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 33:1) for å gi 4-klor-4-etyl-2-tiofenkarboksaldehyd (3,1 g) som en fargeløs olje.

25

30

(2) Ovenfor nevnte 4-klor-5-etyl-2-tiofenkarboksaldehyd ble behandlet på en måte tilsvarende Referanseeksempel 32 for å gi 3-brom-1-(4-klor-5-etyl-2-tienylmetyl)benzen som gul olje. APCI-Mass m/Z 347/349 ($M+H+MeOH$).

5 Referanseeksempel 45

5-brom-2-klor-1-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

- (1) Til en løsning av 4-keto-4,5,6,7-tetrahydrotianaften (9,83 g) i etylenglykol (100 ml) ble det tilsatt hydrazinhydrat (10,4 ml) og kaliumhydroksid (13,0 g), og blandingen ble omrørt under argonatmosfære ved 190°C i 4 t. Reaksjonsblan-
- 10 dingen ble avkjølt ved rt, og helt over i vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, og tørket over natriumsulfat. Løse-
- middel ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagel-
- kolonnekromatografi (heksan) for å gi 4,5,6,7-tetrahydrotianaften (2,75 g) som fargeløs olje.
- 15 (2) Ovenfor nevnte 4,5,6,7-tetrahydrotianaften ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2-klor-1-(4,5,6,7-tetrahydro-
- benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 341/343 ($M+H$).

20 Referanseeksempel 46

5-brom-2-klor-1-(5-etyl-4-metyl-2-tienylmetyl)-benzen

2-acetyl-3-metyltiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 329/331 ($M+H$).

Referanseeksempel 475-brom-2-klor-1-(2-tieno[3,2-b]tienylmetyl)benzen

(1) 5-brom-2-klorbenzoesyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-
eksempel 35-(2) og (3) for å gi 5-brom-2-klorbenzaldehyd. APCI-Mass m/Z

5 233/235 (M+H+MeOH-H₂O).

(2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorbenzaldehyd og tieno[3,2-b] tiofen (se L.
Fuller, B. Iddon, K.A. Smith. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1997, pp3465-3470)
ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi 5-brom-
2-klor-1-(2-tieno[3,2-b]tienylmetyl)benzen som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z

10 343/343 (M+H).

Referanseeksempel 485-brom-2-klor-1-(5-klor-2-tienylmetyl)benzen

2-klortiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å
gi målforbindelsen.

15

Referanseeksempel 495-brom-2-klor-1-(5-fenylmetyl-2-tienylmetyl)benzen

2-benzoyltiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45

20 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H).

Referanseeksempel 505-brom-2-klor-1-(5-(2-tienyl)-2-tienylmetyl)benzen

2,2'-bitiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1)
ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 9 for å
gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 369/371 (M+H).

25

Referanseeksempel 515-brom-2-klor-1-(5-(5-klor-2-tienyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen

(1) Til en løsning av 2-brom-5-klortiofen (4,11 g), tiofen-2-borsyre (4,00 g),
tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (1,20 g) og 2 M vandig natriumkarbonat-
løsning (31,3 ml) i dimetoksyetan (100 ml) ble behandlet under reflux under
argonatmosfære i 2,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og ekstrahert med

30

etylacetat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi 2-(5-klor-2-tienyl)tiofen (3,37 g) som blek gul olje.

(2) Ovenfor nevnte 2-(5-klor-2-tienyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzoylsyre

- 5 oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble anvendt og behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-1-(5-(5-klor-2-tienyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen som fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 383/385 (M+H).

Referanseeksempel 52

- 10 5-brom-2-klor-1-(4-klor-5-etyl-2-tienylmetyl)-benzen

2-acetyl-3-klortiofen (se japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr 2000-34230) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z.

- 15 Referanseeksempel 53 5-klor-4-metyltiofen

Målforbindelsen ble fremstilt på samme måte som en fremgangsmåte beskrevet i japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr. 10-324632.

Referanseeksempel 54

- 20 5-brom-2-klor-1-(5-(5-klor-2-tienyl)-2-tienylmetyl)benzen

2-(5-klor-2-tienyl)tiofen og 5-brom-2-klorbenzoylsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi tittelforbindelsen.

Referanseeksempel 55

- 25 5-brom-2-klor-1-(5-trifluormetyl-2-tienylmetyl)benzen

2-trifluormetyltiofen (se japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr. 2000-34239) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi tittelforbindelsen.

30

Referanseeksempel 56

5-brom-2-klor-1-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

(1) 2-(2-pyridyl)tiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanse-eksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38-(1) for å gi 5-brom-2-klorfenyl-(2-pyridyl)-2-tienylmetanol som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 380 (M+H).

- 5 (2) En løsning av ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl-5-(2-pyridyl)-2-tienylmetanol (3,52 g) i trifluoreddiksyre (45 ml) ble tilsatt til en løsning av natriumborhydrid (1,75 g) i trifluoreddiksyre (45 ml) og blandingen ble omrørt ved rt i 4 t. Trifluoreddiksyre ble evaporert under redusert trykk.

10 Referanseeksempel 57

5-brom-1-(5-klor-2-tienylmetyl)-2-fenylbenzen

(1) 5-brom-2-jodbenzosyre (se Jorg Frahn, A. Dieter Schluter *Synthesis* 1997, pp 1301-1304) og 2-klortiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 5 for å gi 5-brom-1-(5-klor-2-tienylmetyl)-2-jodbenzen som fargeløs olje.

- 15 (2) Til en løsning av ovenfor nevnte 5-brom-1-(5-klor-2-tienylmetyl)-2-jodbenzen (1,0 g) i dimetoksyetan (10 ml) ble det tilsatt fenylborsyre (310 mg), bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid (85 mg) og 2 M vandig natriumkarbonatløsning (3,8 ml), og blandingen ble omrørt ved 50°C natten over. Tilsatt dertil var en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og blandingen ble ekstrahert med etylacetat og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi for å gi 5-brom-1-(5-klor-2-tienylmetyl)-2-fenylbenzen (683 mg) som olje.

25 Referanseeksempel 58 2-klortieno[3,2-b]tiofen

En løsning av tieno[3,2-b]tiofen (se L. Fuller, B. Iddon, K.A. Smith. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1997, pp 3465-3470) (1,27 g) i tetrahydrofuran (30 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og dertil ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,59 M heksanløsning, 5,70 ml). Blandingens ble omrørt ved 0°C i 30 min., og igjen avkjølt til -78°C. Tilsatt dertil ble en løsning av heksakloretan (2,14 g) i tetrahydrofuran (5 ml). Blandingens ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t, og oppvarmet til 0°C. Tilsatt dertil ble en mettet vandig

ammoniumkloridløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi 2-klortieno[3,2-b]tiofen (1,19 g) som et faststoff.

5

Referanseeksempel 59

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-metoksybenzen

Tianaften ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen. ESI-Mass m/Z 331/333 (M-H).

10

Referanseeksempel 60

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-klorbenzen

Tianaften og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 7 for å gi målforbindelsen.

15

Referanseeksempel 61

3-brom-1-(5-metylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5-metylbenzo[b]tiofen og 3-brombenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

20

Referanseeksempel 62

3-brom-1-(6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

(1) Til en løsning av 2,4-difluorbenzaldehyd (5,0 g) i dimetylsulfoksid (100 ml) ble det tilsatt metyltioglykolat (3,45 ml) og trietylamin (10 ml) og blandingen ble omrørt ved 80°C natten over. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann. Blanding ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 7:1) for å gi 6-fluor-2-metoksykarbonylbenzo[b]tiofen (1,32 g) som fargeløst pulver. GC-El-Mass m/Z 210 (M).

25

30

- (2) Ovenfor nevnte 6-fluor-2-metoksykarbonylbenzo[b]tiofen ble behandlet på en måte tilsvarende til Referanseeksempel 35-(1) for å 6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre som fargeløst pulver. ESI-Mass m/Z 195 (M-H).
- (3) Ovenfor nevnte 6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre ble behandlet på
5 tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(2) for å gi 6-fluor-2-(N-metoksy-N-metylkarbamoyl)benzo[b]tiofen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 240 (M+H).
- (4) En løsning av 1,3-dibrombenzen (493 mg) i tetrahydrofuran (10 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og dertil ble det tilsatt dråpevis n-butyl-
10 litium (2,44 M heksanløsning, 0,86 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og dertil ble det tilsatt dråpevis en løsning av ovenfor nevnte 6-fluor-2-(N-metoksy-N-metylkarbamoyl)benzo[b]tiofen (500 mg) i tetrahydrofuran (3 ml). Blandingen ble oppvarmet ved rt, og til dette ble det tilsatt en mettet vandig ammoniumkloridløsning. Blandingen ble ekstrahert
15 med etylacetat, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 95:5-85:15 for å gi 3-bromfenyl 6-fluorbenzo[b]tiofen-2-yl keton (479 mg) som et blekt gult faststoff. APCI-Mass m/Z 335/337 (M+NH₄).
- (5) Ovenfor nevnte 3-bromfenyl 6-fluorbenzo[b]tiofen-2-yl keton ble behandlet
20 på en måte tilsvarende som Referanseeksempel 36-(2) for å gi 3-brom-1-(6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen som et fargeløst faststoff.

Referanseeksempel 63

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-4-fluorbenzen

- 25 Tianaften og 3-brom-4-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 641-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-etoksybenzen

Tiaften og 5-brom-2-etoksybenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

5

Referanseeksempel 651-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-fluorbenzen

Tiaften og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

10

Referanseeksempel 662-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-4-brom-1-metoksy-naftalen

2,4-dibrom-1-metoksynaftalen (se J. Clayden, et al. *Org. Lett.*, (2003), vol 5, p 831) og benzo[b]tiofen-2-karboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32 for å gi målforbindelsen.

15

Referanseeksempel 673-brom-1-(5-trifluormetylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5-trifluormetylbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 62-(3), (4), og (5) for å gi målforbindelsen.

20

Referanseeksempel 683-brom-1-(3-metylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

3-metylbenzo[b]tiofen-2-karboksaldehyd ble behandlet på en måte tilsvarende som Referanseeksempel 32 for å gi målforbindelsen.

25

Referanseeksempel 693-brom-1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

2,5-difluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 62 for å gi målforbindelsen.

30

Referanseeksempel 70

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-4-metylbenzen

(1) 3-brom-4-metylbenzosyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(2) og (3) for å gi 3-brom-4-metylbenzaldehyd som fargeløse krystaller.

- 5 (2) Ovenfor nevnte 3-brom-4-metylbenzaldehyd og tianaften ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi (benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-4-metylbenzen som et fargeløst faststoff.

Referanseeksempel 71

- 10 1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-5-metylbenzen

3,5-dibromtoluen og benzo[b]tiofen-2-karboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 72

- 15 5-brom-2-klor-1-(5-metylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5-metylbenzo[b]tiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

- 20 Referanseeksempel 73

5-brom-2-klor-1-(7-metylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

7-metylbenzo[b]tiofen (se B.D. Tilak, Tetrahedron 9 (1960), pp 76-95 og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

25

Referanseeksempel 745-brom-2-klor-1-(5-klorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5-klorbenzo[b]tiofen (se B.D. Tilak, Tetrahedron 9 (1960), pp 76-95) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på

- 30 tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 75

5-brom-2-klor-1-(5,7-dimetylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

5,7-dimetylbenzo[b]tiofen (se Y. Yoshimura, et al., *J. Med Chem.*, (2000), vol 43, pp 2929-2937) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanse-
 eksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38
 5 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 761-(benzo[b]tiofen-2-metyl)-5-brom-2-metylbenzen

(1) En løsning av tianaften (543 mg) i dietyleter (20 ml) ble avkjølt til 0°C under
 10 argonatmosfære, og dertil ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (2,44 M heksan-
 løsning, 1,74 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperatur
 i 3 t. Reaksjonsblandingen ble tilsatt dråpevis til en løsning av N-metoksy-N-
 metyl-5-brom-2-metylbenzamid (1,15 g) oppnådd i Referanseeksempel 35-(2) i
 dietyleter (10 ml) avkjølt til -78°C. Blandingen ble oppvarmet til rt og omrørt i 1 t.
 15 Tilsatt dertil var en mettet vandig ammoniumkloridløsning. Blandingen ble
 ekstrahert med etylacetat, vasket med saltløsning og tørket over natriumsulfat.
 Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagel-
 kolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0-95-5) for å gi 5-brom-2-metyl-
 fenyl benzo[b]tiofen-2-yl keton (995 mg) som en blek gul sirup. APCI-Mass m/Z
 20 331/333 (M+H).

(2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-metylphenyl benzo[b]tiofen-2-yl keton ble behandlet
 på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36-(2) for å gi 1-(benzo[b]tiofen-
 2-ylmetyl)-5-brom-2-metylbenzen som fargeløs olje.

25 Referanseeksempel 775-brom-2-klor-1-(6-metoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

6-metoksybenzo[b]tiofen (se WO97/25033) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd
 oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som
 Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

30

Referanseeksempel 785-brom-2-klor-1-(6-klorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

(1) 4-klor-2fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-eksempel 62-(1) og (2) for å gi 6-klorbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre som fargeløse krystaller. ESI-Mass m/Z 211/213 (M-H).

(2) En løsning av ovenfor nevnte 6-klorbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre (3,0 g) og kobberpulver (1,2 g) i kinolin (20 ml) ble omrørt ved 210°C i 40 min. Blandingen ble avkjølt til rt, og fortynnet med dietyler, og uløselige materialer ble filtrert av. Filtratet ble vasket suksessivt med 10% vandig hydroklorisyre-løsning og saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekro-
matografi (heksan) for å gi 6-klorbenzo[b]tiofen (1,79 g) som fargeløse krystal-
ler.

(3) Ovenfor nevnte 6-klorbenzo[b]tiofen og 5-brom-2-klor-benzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 38 for å gi 5-brom-2-klor-1-(6-klorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen som fargeløse krystaller.

Referanseeksempel 79

5-brom-2-klor-1-(6-trifluormetylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

2-fluor-4-trifluormetylbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 80

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-4-klorbenzen

3-brom-4-klorbenzosyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-eksempel 70 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 81

5-brom-2-klor-1-(6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

2,4-difluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-eksempel 78 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 82

5-brom-2-fluor-1-(6-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

6-fluorbenzo[b]tiofen produsert i fremstillingsprosessen i Referanseeksempel 81 og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

5

Referanseeksempel 831-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-3-brom-5-klorbenzen

1-klor-3,5-dibrombenzen og benzo[b]tiofen-2-karboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32 for å gi målforbindelsen.

10

Referanseeksempel 845-brom-2-klor-1-(7-metoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen-7-metoksybenzo

7-metoksybenzo[b]tiofen (se WO02/094262) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som

15 Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 367/369 (M+H).

Referanseeksempel 855-brom-2-klor-1-(5-metoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

20 5-brom-2-klor-1-(5-metoksybenzo[b]tiofen (se WO97/25033) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 367/369 (M+H).

25 Referanseeksempel 865-brom-2-klor-1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

2,5-difluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen.

30

Referanseeksempel 875-brom-2-klor-1-(7-fluor-6-metylbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

2,3-difluor-4-metylbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 369/371 (M+H).

5

Referanseeksempel 885-brom-2-klor-1-(4-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

2,6-difluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen.

10

Referanseeksempel 895-brom-2-klor-1-(7-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

2,3-difluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen.

15

Referanseeksempel 905-brom-2-klor-1-(4-klorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

2-klor-6-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 78 for å gi målforbindelsen.

20

Referanseeksempel 915-brom-2-fluor-1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen

5-fluorbenzo[b]tiofen produsert i fremstillingsprosessen i Referanseeksempel 86 og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som

Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen.

25

Referanseeksempel 923-brom-2-klor-1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

(1) 3-brom-2-klorbenzosyre (se Frederic Gohier et al., *J. Org. Chem.* (2000), vol 68, pp 2030-2033) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(2) for å gi N-metoksy-N-metyl-3-brom-2-klorbenzamid som olje. APCI-Mass m/Z 278/280 (M+H).

30

(2) Ovenfor nevnte N-metyl-3-brom-2-klorbenzamid ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 76 for å gi 3-brom-2-klor-1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen som fargeløst faststoff.

5 Referanseeksempel 93

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-etylbenzen

- (1) Til en løsning av 2-etylbenzosyre (10,0 g) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt oksalyklorid (7,0 ml) og N,N-dimetylformamid (3 dråper), og blandingen ble omrørt ved rt i 3 t. Løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi
- 10 korresponderende syreklorid. Syrekloridet ble oppløst i metanol (60 ml), og blandingen ble omrørt ved rt i 3 t, og deretter ble løsemiddel evaporert av under redusert trykk. Resten ble oppløst i dietyleter, og vasket suksessivt med en mett
- 15 etylbenzoat, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (2) Ovenfor nevnte metyl 2-etylbenzoat ble blandet med molekylsikt 13X (pulver, 70g), og under omrøring av blandingen, ble brom (5,2 ml) tilsatt dråpevis dertil ved 80°C. Blanding
- 20 vann (70 ml) og metanol (350 ml), og blandingen ble omrørt i 8 t. Uløselige materialer ble filtrert av, og suspendert i en blandet løsning av metanol (500 ml) – vann (500 ml), og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Uløselige materialer ble filtrert av, og filtratet ble kombinert med det tidligere oppnådde filtrat, og løsemiddel ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med
- 25 etylacetat, og ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble destillert under redusert trykk, for å gi metyl 5-brom-2-etylbenzoat (2,44 g). APCI-Mass m/Z 260-262 (M+NH₄).
- (3) Ovenfor nevnte metyl 5-brom-2-etylbenzoat ble behandlet på tilsvarende
- 30 måte som Referanseeksempel 35-(1) og (2) for å gi N-metoksy-N-metyl-5-brom-2etylbenzamid som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 272-274 (M+H).

(4) Ovenfor nevnte N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-etylbenzamid og tianaften ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 76 for å gi 1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-etylbenzen som olje.

5 Referanseeksempel 94

1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-trifluormetylbenzen

(1) 5-brom-2-jodbenzosyre (se Jorg Frahn, A. Dieter Schluter *Synthesis* 1997, pp 1301-1304) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(2) for å gi N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-jodbenzamid som et blekt gult

10 faststoff. APCI-Mass m/Z 370/372 (M+H).

(2) Til en løsning av ovenfor nevnte N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-jodbenzamid (2,67 g) i N-metyl-2-pyrrolidinon (12 ml) ble det tilsatt kobber (I) bromid (124 mg) og metylfluorsulfonyl (difluor)acetat (1,34 ml), og blandingen ble omrørt under oppvarming i 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt ved rt, og deretter
15 ble en fortynnet vandig ammoniakk tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 – 85:15) for å gi N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-trifluormetylbenzamid (1,59 g) som fargeløs olje.

20 APCI-Mass m/Z 312/314 (M+H).

(3) Ovenfor nevnte N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-trifluormetylbenzamid og tianaften ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 76 for å gi 1-(benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-5-brom-2-trifluormetylbenzen som et fargeløst faststoff. ESI-Mass m/Z 369/371 (M-H).

Referanseeksempel 955-brom-2-klor-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

2-fenyltiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 363/365 (M+H).

5

Referanseeksempel 965-brom-2-klor-1-(5-(4-metylfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-jodtiofen og 4-metylfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(4-metylfenyl)tiofen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 175 (M+H).

10

(2) Ovenfor nevnte 2-(4-metylfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(4-metylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H).

15 Referanseeksempel 975-brom-2-klor-1-(5-(2-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-fluorbrombenzen og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(2-fluorfenyl)tiofen som et fargeløst faststoff.

(2) Ovenfor nevnte 2-(2-fluorfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(2-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 381/383 (M+H).

20

Referanseeksempel 9825 5-brom-2-klor-1-(5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-jodtiofen og 4-fluorfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(4-fluorfenyl)tiofen som fargeløst pulver.

(2) Ovenfor nevnte 2-(4-fluorfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)

30 benzen som et fargeløst pulver.

Referanseeksempel 995-brom-2-klor-1-(5-(4-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-bromtiofen og 4-etoksyfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(4-etoksyfenyl)tiofen som et fargeløst
5 faststoff. APCI-Mass m/Z 205 (M+H).

(2) Ovenfor nevnte 2-(4-etoksyfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(4-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 407/409 (M+H).

10 Referanseeksempel 1005-brom-2-klor-1-(5-(3-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-bromtiofen og 3-etoksyfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(3-etoksyfenyl)tiofen som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 205 (M+H).

15 (2) Ovenfor nevnte 2-(3-etoksyfenyl)tiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(3-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som en fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 407-409 (M+H).

20 Referanseeksempel 1015-brom-2-klor-1-(5-(2-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-jodtiofen og 2-etoksyfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(2-etoksyfenyl)tiofen som et svakt gult stoff.

25 (2) Ovenfor nevnte 2-(2-etoksyfenyl)tiofen og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-(2-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 407/409 (M+H).

Referanseeksempel 1025-brom-2-fluor-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

- 2-fenyltiofen og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 347/349 (M+H).

Referanseeksempel 1035-brom-1-(5-(4-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-fluorbenzen

- 2-(4-etoksyfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 99-(1) og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 391/393 (M+H).

Referanseeksempel 1045-brom-1-(5-(2-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-fluorbenzen

- 2-(2-etoksyfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 101-(1) og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 391/393 (M+H).

Referanseeksempel 105

- 20 5-brom-2-fluor-1-(5-(2-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

2-(2-fluorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 97-(1) og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass 365-367 (M+H).

- 25 Referanseeksempel 106

5-brom-2-klor-1-(5-(3-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

- (1) 2-jodtiofen og 3-fluorfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(3-fluorfenyl)tiofen som olje.
 (2) Ovenfor nevnte 2-(3-fluorfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen som pulver.

Referanseeksempel 1075-brom-1-(5-(3-etoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-fluorbenzen

- 2-(3-etoksyfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 100-(1) og 5-brom-2-fluorbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel
- 5 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 391-393 (M+H).

Referanseeksempel 1085-brom-2-fluor-1-(5-(3-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

- 2-(3-fluorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 106-(1) og 5-brom-2fluor-benzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 38
- 10 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 1095-brom-2-fluor-1-(5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

- 2-(4-fluorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 98-(1) og 5-brom-2fluor-benzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for
- 15 å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 110

- 20 5-brom-2-metyl-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

2-fenyltiofen og 5-brom-2-metylbenzosyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 343-345 (M+H).

- 25 Referanseeksempel 111

5-brom-1-(5-3-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen

2-(3-fluorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 106-(1) og 5-brom-2metylbenzosyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 1125-brom-1-(5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen

2-(4-fluorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 98-(1) og 5-brom-2-metylbenzosyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble behandlet på tilsvarende
5 måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 1135-brom-2-metoksy-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

2-fenyltiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for
10 å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 359/361 (M+H).

Referanseeksempel 1145-brom-2-metyl-1-(5-(3-metylfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-bromtiofen og 3-metylfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som
15 Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(3-metylfenyl)tiofen som fargeløs olje.
(2) Ovenfor nevnte 2-(3-metylfenyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd
oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på tilsvarende måte som
Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 357/359
(M+H).

20

Referanseeksempel 1155-brom-2-klor-1-(5-(3-metylfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

2-(3-metylfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 114-(1) og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende
25 måte som Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z
377/379/381 (M+H).

Referanseeksempel 1165-brom-2-klor-1-(5-(3-klorfenyl)-2-tienylmetyl)-benzen

(1) 2-bromtiofen og 3-klorfenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som
30 Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(3-klorfenyl)tiofen som fargeløs olje.
(2) Ovenfor nevnte 2-(3-klorfenyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som
Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen som fargeløs olje.

Referanseeksempel 117**5-brom-1-(5-(3-klorfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen**

- 2-(3-klorfenyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 116-(1) og 5-brom-2-metylbenzoesyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen som fargeløs olje.

Referanseeksempel 118**5-brom-1-(5-(3-metoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen**

- (1) 3-metoksybrombenzen og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 57-(2) for å gi 2-(3-metoksyfenyl)tiofen som gul væske. APCI-Mass m/Z 191 (M+H).
- (2) Ovenfor nevnte 2-(3-metoksyfenyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 40 for å gi målforbindelsen som gul olje. APCI-Mass m/Z 373/375 (M+H).

Referanseeksempel 119**4-brom-2-(4-etylphenylmetyl)-2H-isokinolin-1-on**

- 4-brom-2H-isokinolin-1-on (se EP0355750) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 33 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 342/344 (M+H).

Referanseeksempel 120

- 4-brom-2-(4-etylphenylmetyl)-8-metyl-2H-isokinolin-1-on**

- (1) Til en løsning av 8-metyl-2H-isokinolin-1-on (1,15 g) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt dråpevis en løsning av brom (1,26 g) i diklormetan (4 ml) ved rt. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t, og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra eter for å gi 4-brom-8-metyl-2H-isokinolin-1-on (1,86 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 238/240 (M+H).

(2) Ovenfor nevnte 4-brom-8-metyl-2H-isokinolin-1-on ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 33 for å gi målforbindelsen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/z 356/358 ($M+H$).

5 Referanseeksempel 121

4-brom-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen

(1) En løsning av 4-brom-2-tiofenkarboksaldehyd (4,78 g) i tetrahydrofuran (40 ml) ble avkjølt til 0°C under argonatmosfære, og dertil ble tilsatt dråpevis 4-etylphenylmagnesiumbromid (0,5 M tetrahydrofuranløsning, 50 ml). Blandingen ble
10 omrørt ved samme temperatur i 30 min., og dertil ble tilsatt en mettet vandig ammoniumkloridløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over magnesiumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 97:3 -84:16) for å gi 4-brom-2-tienyl-
15 4-etylphenylmetanol (5,37 g) som fargeløs olje. APCI-Mass m/z 279/281 ($M+H-H_2O$).

(2) Ovenfor nevnte 4-brom-2-tienyl-4-etylphenylmetanol ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32-(2) for å gi målforbindelsen som fargeløs olje.

20

Referanseeksempel 122

5-brom-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen

(1) 2,3-dibromtiofen og 4-etylbenzaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32-(1) for å gi 3-brom-2-tienyl-4-etylphenylmetanol som
25 gul olje. APCI-Mass m/z 279/281 ($M+H-NH_4$).

(2) En løsning av ovenfor nevnte 3-brom-2-tienyl-4-etylphenylmetanol (12,4 g) i dietyleter (10 ml) ble tilsatt dråpevis inn i en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (2,6 g) og aluminiumklorid (9,0 g) i dietyleter (35 ml) ved 0°C. Deretter ble blandingen omrørt ved rt over natten, og deretter helt på is. Blandingen ble
30 ekstrahert med dietyleter, vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi

(heksan) for å gi 3-brom-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen (8,77 g) som fargeløs olje. APCI-Mass m/z 279/281 (M+H).

Referanseeksempel 123

5 3-Brom-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen

(1) 2,3-Dibromtiofen og 4-etylbenzaldehyd ble behandlet på samme måte som i Referanseeksempel 1-(1) for å gi 3-brom-2-tienyl-4-etylphenylmetanol som gul olje. APCI-Mass m/z 279/281 (M+H-H₂O).

(2) En løsning av ovennevnte 3-brom-2-tienyl-4-etylphenylmetanol (12,4 g) i
10 dietyleter (10 ml) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (2,6 g) og aluminiumklorid (9,0 g) i dietyleter (35 ml) ved 0°C. Deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over og deretter helt over is. Blandingene ble ekstrahert med dietyleter, vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddel
15 ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) og ga 3-brom-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen (8,77 g) som en fargeløs olje. APCI-Mass m/z 279/281 (M+H).

20 Referanseeksempel 124

5-brom-3-(4-etylphenylmetyl)tiofen

5-brom-3-tiofenkarboksaldehyd (se N. Amishiro, et al., *Chem. Pharm. Bull.* (1999), vol 47, pp 1393-1403) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 121 for å gi målforbindelsen.

25

Referanseeksempel 125

5-brom-2-klor-3-(4-etylphenylmetyl)tiofen

(1) 5-brom-2-klor-3-tiofenkarboksylisk syre (se japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr 10-324632) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(2) og (3) for å gi 5-brom-2-klor-3-tiofenkarboksaldehyd som svak
30 gul olje. APCI-Mass m/z 239/241/243 (M+H+MeOH-H₂O).

(2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klor-3-tiofenkarboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 121 for å gi målforbindelsen som fargeløs olje.

5 Referanseeksempel 126

5-brom-3-klor-2-(4-etylphenylmetyl)tiofen

- (1) En løsning av diisopropylamin (6,8 ml) i tetrahydrofuran (75 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og dertil ble tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,59M heksanløsning, 30,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved samme tempera-
 10 tur i 30 min., og dertil ble tilsatt dråpevis en løsning av 3-klor-2-tiofenkarboksyl-
 syre (3,92 g) i tetrahydrofuran (40 ml). Blandingen ble omrørt ved samme
 temperatur i 30 min., og dertil ble tilsatt dråpevis 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrafluor-
 etan (6,0 ml). Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 t, og deretter
 oppvarmet til rt. Blandingen ble helt inn i en fortynnet vandig hydroklorisk
 15 syreløsning, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket
 med saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under
 redusert trykk og resten ble krystallisert fra en blandet løsning av diisopropyl-
 eter og heksan for å gi 5-brom-3-klor-2-tiofenkarboksylisk syre (3,79 g) som et
 gult faststoff. ESI-Mass m/Z 239/241 (M-H).
- 20 (2) Ovenfor nevnte 5-brom-3-klor-2-tiofenkarboksylisk syre ble behandlet på
 tilsvarende måte som Referanseeksempel 125 for å gi 5-brom-3-klor-2-(4-
 etylphenylmetyl)tiofen som fargeløs olje.

Referanseeksempel 127

25 3-brom-2-benzo[b]tiofen-3-ylmetyl)benzen

Tianaften-3-karboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-
 eksempel 32 for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 1283-brom-1-(5-etyl-2-furylmetyl)benzen

(1) 5-etyl-2-furaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-
eksempel 32-(1) for å gi 3-bromfenyl-5-etyl-2-furylmetanol som olje. APCI-Mass
5 m/Z 263/265 (M+H+H₂O).

(2) Ovenfor nevnte 3-bromfenyl-5-etyl-2-furylmetanol ble behandlet på
tilsvarende måte som Referanseeksempel 40-(2) for å gi målforbindelsen som
olje.

10 Referanseeksempel 1293-brom-1-(benzo[b]furan-2-ylmetyl)benzen

2-benzo[b] furankarboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som
Referanseeksempel 128 for å gi målforbindelsen.

15 Referanseeksempel 1301-(benzo[b]furan og 5-brom-2-klorbenzen

Benzo[b] furan og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel
47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi
målforbindelsen.

20

Referanseeksempel 1311-(benzotiazol-2-ylmetyl)-5-brom-2-metylbenzen

(1) Benzotiazol og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel
35 ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38-(1) for å gi 5-
25 brom-2-metylphenyl-(benzotiazol-2-yl)metanol som svake gule krystaller. APCI-
Mass m/Z 334/336 (M+H).

(2) Til en løsning av ovenfor nevnte 5-brom-2-metylphenyl-(benzotiazol-2-yl)-
metanol (2,60 g) i diklormetan (30 ml) toluen (10 ml) ble tilsatt mangan(IV)
oksid (3,42 g), og blandingen ble omrørt ved rt i 3 t. Uløselige materialer ble
30 filtrert av, og filtratet ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-
metylphenylbenzotiazol-2-yl keton (2,45 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass
m/Z 332/334 (M+H).

(3) Ovenfor nevnte 5-brom-2-metylphenyl benzotiazol-2-yl keton ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45-(1) for å gi 1-(benzotiazol-2-ylmetyl)-5-brom-2-metylbenzen som olje. APCI-Mass m/Z 318/320 ($M+H$).

5 Referanseeksempel 132

1-(benzotiazol-2-ylmetyl)-5-brom-2-klorbenzen

Benzotiazol og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på en tilsvarende måte som Referanseeksempel 131 for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 338/340 ($M+H$).

10

Referanseeksempel 133

5-brom-2-klor-1-(5-fenyl-2-tiazolylmetyl)benzen

(1) En løsning av tiazol (10,0 g), jodbenzen (2,63 ml), tetrakis(trifenylfosfin) palladium(0) (1,36 g) og kaliumacetat (3,46 g) i N,N-dimetylacetamid (100 ml) ble omrørt under oppvarming ved 100°C over natten. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og etylacetat ble tilsatt til resten. Blandingen ble vasket suksessivt med vann og saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 —90:10) for å gi 5-fenyltiazol (1,50 g) som et gult faststoff. APCI-Mass m/Z 162 ($M+H$).

20

(2) Ovenfor nevnte 5-fenyltiazol og 5-brom-2-klorbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 131 for å gi 5-brom-2-klor-1-(5-fenyl-2-tiazolylmetyl)benzen som et gult faststoff. APCI-Mass m/Z 364/366 ($M+H$).

25

Referanseeksempel 134

3-(4-etylphenylmetyl)-2,4-pentandion

En suspensjon av natriumjodid (15,0 g) i acetonitril (100 ml) ble avkjølt til 0°C under argonatmosfære, og dertil ble tilsatt dråpevis klortrimetylsilan (12,7 ml), 2,4-pentandion (2,05 ml) og 4-etylbenzaldehyd (2,68 g) suksessivt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 17 t, og ytterligere omrørt ved 60°C i 10 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt og helt in i en vandig natriumtiosulfatløsning. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter og ekstraktet ble vasket med salt-

30

løsning og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 9:1) for å gi 3-(4-etylphenylmetyl)-2,4-pentandion (2,72 g) som svak gul olje. APCI-Mass m/Z 219 (M+H).

5

Referanseeksempel 135 Tri-n-buryl(4-etylphenyl)tin

Til en løsning av magnesium (896 mg) i tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt dibrometan (0,1 ml) og blandingen ble omrørt ved rt i 15 min. Dertil ble tilsatt dråpevis en løsning av 1-brom-4-etylbenzen (5,7 g) i tetrahydrofuran (20 ml) og deretter ble blandingen omrørt ved rt i 1 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78°C og dertil ble tilsatt dråpevis tributyltinnklorid (9,49 g). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og deretter ved rt i 1 t. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 10% vandig kaliumfluoridløsning og etylacetat, og blandingen ble omrørt ved rt i 30 min. Uløselige materialer ble filtrert av. Det organiske lag av filtratet ble vasket med vann og saltløsning suksessivt, og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensset ved aluminiumkolonnekromatografi (heksan) for å gi det ønskede tri-nbutyl(4-etylphenyl)tinn (10,7 g) som fargeløs olje. EI-Mass m/Z 337 (M-Bu).

20

Referanseeksempel 136 4-(4-etylphenylmetyl)pyrazol

(1) En blandet løsning av 4-etylbenzylbromid (10,0 g), malononitril (6,64 g), kaliumkarbonat (6,94 g) og tetra-n-butylammoniumbromid (648 mg) i toluen (100 ml) ble agitert ved rt i 17 t. Reaksjonsblandingen ble helt inn i vann og blandingen ble ekstrahert med etylacetat 2 ganger. Ekstraktet ble vasket suksessivt med vann og saltløsning og tørket over natriumsulfat. Resten ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 6:1) for å gi 2-(4-etylphenylmetyl)malononitril (3,28 g) som et fargeløst faststoff.

(2) En løsning av det ovenfor nevnte 2-(4-etylphenylmetyl)malononitril (1,30 g) og hydrazinhydrat (0,86 ml) i etanol (35 ml) ble oppvarmet under reflux i 4 t. Hydrazinhydrat (0,43 ml) ble ytterligere tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere oppvarmet under reflux i 4 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt og løs-

ningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra etylacetat-dietyleter for å gi 3,5-diamino-4-(4-etylphenylmetyl)pyrazol (2,63 g) som svakt rosa pulver. APCI-Mass m/Z 217 ($M+H$).

- (3) Det ovenfor nevnte 3,5-diamino-4-(4-etylphenylmetyl)pyrazol (1,30 g) ble
- 5 tilsatt til 50% vandig fosforsyreløsning (19 ml) og ytterligere tilsatt dertil var vann (10 ml). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og dertil ble tilsatt dråpevis en vandig løsning (4 ml) av natriumnitritt (912 mg). Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 30 min., og ytterligere omrørt ved rt i 4 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt igjen til 0°C, 10% vandig natriumhydroksidløsning ble tilsatt dertil for
- 10 å justere pH til reaksjonsblandingen til 7. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket suksessivt med vann og saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 100:0 – 90:10) for å gi det ønskede 4-(4-etylphenylmetyl)pyrazol (414 mg) som svakt brunt
- 15 semifaststoff. APCI-Mass m/Z 187 ($M+H$).

Referanseeksempel 137

3-(4-etylphenylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol

- (1) 4-etylphenyleddiksyre (3,0 g) (se japansk ikke-reagert patentpublikasjon nr.
- 20 63-233975) ble oppløst i diklormetan (15 ml) og dertil ble tilsatt oksalyklorid (6,0 ml) og N,N-dimetylformamid (1 dråpe). Blandingen ble omrørt ved rt i 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble henvist til azeotropisk destillering med toluen for å gi et rått 4-etylphenylacetylklorid, som ble anvendt i det videre trinn uten ytterligere rensing.
- 25 (2) En suspensjon av magnesiumklorid (1,74 g) i diklormetan (30 ml) ble avkjølt til 0°C, og dertil ble tilsatt t-butylacetoacetat (3,03 ml) og pyridin (2,96 ml), og suksessivt ble tilsatt en løsning av ovennevnte 4-etylphenylacetylklorid i diklormetan (30 ml). Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 2,5 t, og en vandig sitronsyreløsning ble tilsatt dertil. Blandingen ble ekstrahert med kloro-
- 30 form. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 15:1) for å gi t-butyl 2-acetyl-4-(4-

etylphenyl)-3-oksobutyrat (4,75 g) som svak gul olje. APCI-Mass m/Z 322 (M+NH₄).

- (3) En løsning av den ovennevnte t-butyl 2-acetyl-4-(4-etylphenyl)-3-oksobutyrat i trifluoreddiksyre (60 ml) ble omrørt ved rt i 2 t. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble oppløst i etylacetat, og blandingen ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Blandingene ble tørket over natriumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi 1-(4-etylphenyl)-4-hydroksy-3-penten-2-on (4,00 g) som gul olje. APCI-Mass m/Z 205 (M+H).
- (4) En løsning av det ovennevnte 1-(4-etylphenyl)-4-hydroksy-3-penten-2-on (3,98 g) og hydrazinhydrat (4,0 ml) i toluen (20 ml) ble omrørt under oppvarming ved 100°C i 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt, og vasket suksessivt med vann og saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:etylacetat = 2:1) for å gi 3-(4-etylphenylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol (3,12 g) som gul olje. APCI-Mass m/Z 201 (M+H).

Referanseeksempel 138

3-(4-etylphenylmetyl)-6-hydroksypyridin

- (1) Til en løsning av 6-klornikotinylnitrat (10,0 g) og N,O-dimetylhydroksyaminhydroklorid (6,65 g) i diklormetan (200 ml) ble tilsatt dråpevis trietylamin (17,2 g) ved 0°C. Deretter ble blandingen omrørt ved rt over natten. Blandingene ble vasket suksessivt med vann, 5% vandig sitronsyreløsning, vann og saltløsning, og deretter tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi N-metoksy-N-metyl-6-klornikotinamid (11,73 g) som svak gul olje. APCI-Mass m/Z 201/203 (M+H).
- (2) En løsning av N-metoksy-N-metyl-6-klornikotinamid (4,2 g) i tetrahydrofuran (40 ml) ble avkjølt til 0°C og tilsatt dertil ble 10% vandig hydroklorisk syreløsning. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat, og vasket med saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 20:1) for å gi 6-klor-3-pyridyl 4-etylphenylketon (3,68 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 246/248 (M+H).

- (3) Ovenfor nevnte 6-klor-3-pyridyl 4-etylphenylketon (1,68 g) ble oppløst i N-metyl-2-pyrrolidon (20 ml), og dertil ble det tilsatt benzylalkohol (815 ml) og 60% natriumhydrid (275 mg). Blandingen ble omrørt ved rt i 6 t, og deretter ved 90°C i 1. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt, og vann ble tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og deretter med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 – 95:5) for å gi 6-benzyloksy-3-pyridyl 4-etylphenylketon (1,68 g) som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 318 (M+H).
- 10 (4) Ovenfor nevnte 6-benzyloksy-3-pyridyl 4-etylphenylketon (865 mg) ble oppløst i etylenglykol (8,5 ml), og til dette ble det tilsatt hydrazinhydrat (0,44 ml) og kaliumhydroksid (550 mg). Blandingen ble omrørt under oppvarming ved 190°C i 8 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt ved rt, og vann ble tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann 3 ganger, og deretter en saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble
- 15 evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 – 0:100) for å gi det ønskede 3-(4-etylphenylmetyl)-6-hydroksypyridin (256 mg) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 214 (M+H).

20

Referanseeksempel 139

3-(4-etylphenylmetyl)-2-hydroksypyridin

- (1) 2-klornikotinoylklorid ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 138-(1), (2) og (3) for å gi 2-benzyloksy-3-pyridyl 4-etylphenylketon som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 318 (M+H).
- 25 (2) Ovenfor nevnte 2-benzyloksy-3-pyridyl 4-etylphenylketon (1,69 g) ble oppløst i etanol (15 ml), og dertil ble det tilsatt natriumborhydrid (403 mg), og blandingen ble omrørt ved rt i 3 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat. Blandingen ble vasket med vann og suksessivt med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under
- 30 redusert trykk for å gi råformen 2-benzyloksy-3-pyridyl-4-etylphenylmetanol som fargeløs olje, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.

(3) Ovenfor nevnte 2-benzyloksy-3-pyridyl-4-etylphenylmetanol ble oppløst i metanol (10 ml), og dertil ble det tilsatt konsentrert hydroklorisyre (1,0 ml) og 10% palladium-karbon (500 mg). Blandingen ble omrørt ved rt i 15 t under hydrogenatmosfære under normalt trykk. Uløselige materialer ble filtrert av, og
5 løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etylacetat, og løsningen ble vasket med vann og suksessivt med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 100:0 – 97:3) for å gi det ønskede 3-(4-etylphenylmetyl)-2-hydroksypyridin (307 mg) som et blekt
10 brunt faststoff. APCI-Mass m/Z 214 (M+H).

Referanseeksempel 140 3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indol

(1) Til en løsning av indol (6,00 g) i metanol (60 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (2,25 g) og 4-etylbenzaldehyd (7,56 g), og blandingen ble omrørt ved
15 rt i 3 dager under argonatmosfære. Vann ble tilsatt dertil, og metanol ble evaporert under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med dietyleter, og ekstraktet ble vasket med vann, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 98:2 – 70:30) for å gi 4-etylphenyl-(1H-indol-3-yl)metanol (2,10 g) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z (M+H-H₂O).
20 (2) Ovenfor nevnte 4-etylphenyl-(1H-indol-3-yl)metanol ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32-(2) for å gi ønskede 3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indol som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 236 (M+H).

Referanseeksempel 141 3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indazol

(1) En blanding av sinkpulver (712 mg) og dibrometan (0,04 ml) i N,N-dimetylformamid (2,5 ml) ble omrørt under oppvarming ved 70°C i 10 min. under argonatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt ved rt, og klortrimetylsilan (0,04 ml) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved rt i 30 min. Til den
30 aktiverte sinkløsning ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4-etylbenzylbromid (1,74 g) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ved 0°C over en periode på 2 t. Deretter ble blandingen omrørt ved 0°C i 2 t, for å fremstille en løsning av 4-etylbenzyl-

sinkbromid i N,N-dimetylformamid, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.

- (2) En løsning av tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (167 mg) og tri(2-furyl)fosfin (135 mg) i tetrahydrofuran (20 ml) ble omrørt i 5 min. under en argonatmosfære. Til dette ble det tilsatt 1-t-butoksykarbonyl-3-jod-1H-indazol (2,0 g) og ovenfor nevnte 4-etylbenzylsinkpromid (N,N-dimetylformamidløsning) ved 0°C, og blandingen ble omrørt ved rt i 5 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensert med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 100:0 – 92:8) for å gi 1-t-butoksykarbonyl-3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indazol (1,37 g) som fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 337 (M+H).
- (3) Ovenfor nevnte 1-t-butoksykarbonyl-3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indazol (1,35 g) ble oppløst i metanol (15 ml), og tilsatt dertil ble 28% natriummetoksidløsning (metanolløsning, 1,0 ml), og blandingen ble omrørt ved rt i 1 t. Tilsatt dertil ble en vandig sitronsyreløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket suksessivt med vann og saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble krystallisert fra heksan for å gi det ønskede 3-(4-etylphenylmetyl)-1H-indazol (800 mg) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 237 (M+H).

Referanseeksempel 142

5-brom-2-metyl-1-(5-(4-trifluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen

- (1) 4-brombenzotrifluorid og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(4-trifluormetylfenyl)tiofen som fargeløse krystaller.
- (2) Ovenfor nevnte 2-(4-trifluormetylfenyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 38 for å gi det ønskede 5-brom-2-metyl-1-(5-(4-trifluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 425/427 (M+H+MeOH).

Referanseeksempel 143

5-brom-2-metyl-1-(5-(3-trifluormetylfenyl)-2-tienylmetyl)benzen

(1) 3-brombenzotrifluorid og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(3-trifluormetylfenyl)tiofen som fargeløs olje.

- 5 (2) Ovenfor nevnte 2-(3-trifluormetylfenyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 38 for å gi det ønskede 5-brom-2-metyl-1-(5-3-trifluormetylfenyl)-2-tienylemetyl)benzen som fargeløs olje.

10 Referanseeksempel 144 2-(4-etylphenyl)tiofen

2-bromtiofen og 4-etylphenylborsyreblebehandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 145 2-(4-metylphenyl)tiofen

- 15 2-bromtiofen og 4-metylphenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi målforbindelsen.

Referanseeksempel 1462-(2,3-dihydro-5-benzo[b]furanyl)tiofen

- 20 (1) 5,7-dibrom-2,3-dihydrobenzo[b]furan (se WO02/070020) (3,0 g) i dietyleter ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis n-butyllituim (2,44 M heksanløsning, 5,09 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og helt over en mettet vandig ammoniumklorid-løsning. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter, og tørket over magnesium-
- 25 sulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2,3-dihydrobenzo[b]furan (2,0 g) som bleke gule krystaller, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.

2. Ovenfor nevnte 5-brom-2,3-dihydrobenzo[b]furan og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi det
- 30 ønskede 2-(2,3-dihydro-5-benzo[b]furanyl)tiofen som bleke gule krystaller. APCI-Mass m/Z 203 (M+H).

Referanseeksempel 147

4-brom-2-(5-klor-2-tienylmetyl)-1-fluornaftalen

- (1) En løsning av 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (1,04 g) i tetrahydrofuran (15 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,58 M heksanløsning, 4,43 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt
- 5 ved den samme temperatur i 30 min. og til dette ble det dråpevis tilsatt en løsning av 1-brom-4-fluornaftalen (1,50 g) i tetrahydrofuran (12 ml) ved -78°C. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t, og til dette ble det tilsatt en løsning av 5-klor-2-tiofenkarboksaldehyd (1,07 g) i tetrahydrofuran (11 ml) ved -78°C. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og
- 10 til dette ble det tilsatt en mettet vandig ammoniumkloridløsning, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, og løsemidlet ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med en aminosilan-behandlet silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 3:1) for å gi 4-brom-1-fluor-2-naftyl-5-klor-2-tienyl-
- 15 metanol (2,00 g) som blekt gult pulver. APCI-Mass m/Z 353/355 (M+H-H₂O).
- (2) Ovenfor nevnte 4-brom-1-fluor-2-naftyl-5-klor-2-tienylmetanol ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 32-(2) for å gi det ønskede 4-brom-2-(5-klor-2-tienylmetyl)-1-fluornaftalen som et gult faststoff.

20 Referanseeksempel 1485-brom-2,4-dimetyl-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

- (1) 2,4-dimetylbenzoesyre (20,0 g) ble suspendert i kloroform (100 ml), og dertil ble det tilsatt oksalyklorid (6,8 ml) og N,N-dimetylformamid (2 dråper). Blandingen ble omrørt ved rt natten over. Løsemidlet ble evaporert under
- 25 redusert trykk, og resten ble oppløst i metanol (200 ml). Blandingen ble omrørt ved rt i 3 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat. Blandingen ble vasket suksessivt med en mettet vandig hydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi metyl 2,4-dimetylbenzoat som blek gul
- 30 olje, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (2) Til en blanding av ovenfor nevnte metyl 2,4-dimetylbenzoat (19,75 g) og aktivert aluminiumnøytralt oksid (120 g) ble det tilsatt dråpevis brom (9,25 ml) under omrøring ved rt. Blandingen ble omrørt ved rt i 8 t, og fortynnet med

dietyleter (1000 ml). Uløselige materialer ble filtrert av, og vasket med dietyleter (500 ml). Det kombinerte filtrat ble vasket suksessivt med 10% vandig natriumtiosulfatløsning, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Filtratet ble tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble operert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra metanol (40 ml) for å gi metyl 5-brom-2,4-dimetylbenzoat (6,34 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 243/243 (M+H).

(3) Ovenfor nevnte metyl 5-brom-2,4-dimetylbenzoat ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(1) for å gi 5-brom-2,4-dimetylbenzosyre som fargeløse krystaller. ESI-Mass m/Z 227/229 (M-H).

(4) Ovenfor nevnte 5-brom-2,4-dimetylbenzosyre og 2-fenyltiofen ble behandlet på samme måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-2,4-dimetyl-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 357/359 (M+H).

Referanseeksempel 149

5-brom-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)-2-trifluormetyl-benzen

(1) 5-brom-2-jodbenzosyre (se Jorg Frahn, A. Dieter Schluter *Synthesis* 1997, pp 1301-1304) ble behandlet på samme måte som Referanseeksempel 148-(1) for å gi metyl 5-brom-2-jodbenzoat som et brunt faststoff.

(2) Til en løsning av ovenfor nevnte metyl 5-brom-2-jodbenzoat (4,65 g) i N-metyl-2-pyrrolidon (20 ml) ble det tilsatt kobber (I) bromid (235 mg) og metyl 2,2-difluor-2-(fluorsulfonylacetat (2,6 ml), og blandingen ble omrørt under oppvarming ved 120°C i 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og til dette ble det tilsatt 10% vandig hydroklorsyreløsning og etylacetat. Uløselige materialer ble filtrert av, og et organisk sjikt av filtratet ble vasket med vann i 4°, og deretter vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Filtratet ble tørket over natriumsulfat, og løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 80:1) for å gi metyl 5-brom-2-trifluormetylbenzoat (3,55 g) som fargeløs olje.

(3) Ovenfor nevnte metyl 5-brom-2-trifluormetylbenzoat ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 35-(1) for å gi 5-brom-2-trifluormetylbenzosyre som bleke brune krystaller. ESI-Mass m/Z 267/269 (M-H).

5 (4) Ovenfor nevnte 5-brom-2-trifluormetylbenzosyre og 2-fenylytiofen ble behandlet på tilsvarende måte som i Referanseeksempel 36-(1) for å gi 5-brom-2-trifluormetylfenyl 5-fenyl-2-tienylketon som bleke gule krystaller. APCI-Mass m/Z 411/413.

10 (5) Til en blandet løsning av ovenfor nevnte 5-brom-2-trifluormetylfenyl 5-fenyl-2-tienylketon (670 mg) i metanol (20 ml) – tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt natriumborhydrid (62 mg), og blandingen ble omrørt ved rt i 3 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i kloroform (10 ml) – acetonitril (20 ml). Til dette ble det tilsatt trietylsilan (0,78 ml), og blandingen ble avkjølt til 0°C. Det ble til dette dråpevis tilsatt bortrifluorid · dietyleter-kompleks (0,52 ml). Blandingen ble omrørt ved rt i 45 min., og tilsatt dertil ble en mettet
15 vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi det ønskede 5-brom-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)-2-trifluormetylbenzen (565 mg) som fargeløs olje.

Referanseeksempel 1505-brom-1-(5-(3-etylphenyl)-2-tienylmetyl)-2-metyl-benzen

(1) 1-brom-3-etylbenzen og tiofen-2-borsyre ble behandlet på samme måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(3-etylphenyl)tiofen som en blek gul væske.

- 5 (2) Ovenfor nevnte 2-(3-etylphenyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på en måte tilsvarende Referanseeksempel 40 for å gi 5-brom-1-(5-(3-etylphenyl)-2-tienylmetyl)-2-metyl-benzen som blek gul olje. APCI-Mass m/z 371/373 (M+H).

10 Referanseeksempel 1515-brom-2-metyl-1-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

(1) 2-(2-pyridyl)tiofen og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38-(1) for å gi 5-brom-2-metylphenyl-5-(2-pyridyl)-2-tienylmetanol som fargeløs olje.

- 15 APCI-Mass m/z 360-362 (M+H).

(2) En løsning av ovenfor nevnte 5-brom-2-metylphenyl-5-(2-pyridyl)-2-tienylmetanol (1,59 g) i trifluorediksyre (40 ml) ble avkjølt til 0°C, og til dette ble det tilsatt gradvis natriumtriacetoksyborhydrid (4,68 g). Blandingen ble omrørt ved rt i 1 t, og avkjølt igjen til 0°C. 10% vandig natriumhydroksidløsning ble tilsatt dertil for å gjøre reaksjonsblandingen basisk. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 3:1) for å gi det ønskede 5-brom-2-metyl-1-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen (1,38 g) som et fargeløst

- 25 faststoff. APCI-Mass m/z 344/346 (M+H).

Referanseeksempel 1522-(5-fluor-2-tienyl)tiofen

2,2'-bitiofen (7,40 g) i tetrahydrofuran (90 ml) ble avkjølt til -78°C under argon-

- 30 atmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (1,59 M heksan-løsning, 28,0 ml). Blandingen ble omrørt ved 0°C i én 30 min., og avkjølt igjen til -78°C. Tilsatt dertil ble N-fluorbensensulfonimid (15,5 g), og blandingen ble gradvis oppvarmet, og omrørt ved rt i 17 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i

iskaldt vann, og løsningen ble ekstrahert med heksan 2 ganger, og ekstraktet ble vasket suksessivt med vann og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi (heksan) for å gi 2-(5-fluor-2-tienyl)tiofen (5,89 g) som fargeløs olje.

Referanseeksempel 153

5-brom-2-metyl-1-(5-(3-pyridyl)-2-tienylmetyl)benzen

2-(3-pyridyl)tiofen ble behandlet på samme måte som Referanseeksempel 151 for å gi målforbindelsen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 344/346 (M+H).

Referanseeksempel 154

5-brom-1-(5-(4-metoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen

(1) *p*-bromanisol og tiofen-2-borsyre ble behandlet på en tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(4-metoksyfenyl)tiofen som et blekt gult faststoff. APCI-Mass m/Z 191 (M+H).

(2) Ovenfor nevnte 2-(4-metoksyfenyl)tiofen og 4-brom-2-metylbenzosyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) ble behandlet på en tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi 5-brom-1-(5-(4-metoksyfenyl)-2-tienylmetyl)-2-metylbenzen som et blekt gult faststoff. APCI-Mass m/Z 373/375 (M+H).

Referanseeksempel 155

5-brom-2-metyl-1-(5-1,2-metylendioksybenzen-4-yl)-2-tienylmetyl)benzen

4-brom-1,2-(metylendioksy)benzen ble behandlet på en tilsvarende måte som Referanseeksempel 150 for å gi målforbindelsen som fargeløst pulver.

Referanseeksempel 1565-brom-2-klor-1-(2-(5-fenyl-2-tienyl)etyl)benzen

- (1) Til en løsning av 5-brom-2-klorbenzylalkohol (10,66 g) i toluen (100 ml) løsning ble det tilsatt tionylklorid (10 ml), og pyridin (2 dråper), og blandingen ble omrørt under oppvarming ved 100°C natten over. Løsemidlet ble evaporert av under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble vasket suksessivt vann, en 10% vandig hydroklorisyreløsning, en mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-klorbenzylklorid som bleke gule krystaller, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorbenzylklorid ble oppløst i acetonitril (100 ml) og blandingen ble avkjølt til 0°C. Tilsatt dertil ble tetraetylammoniumcyanid (8,8 g), og blandingen ble omrørt ved rt i 2 t. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble vasket suksessivt med vann, 10% vandig hydroklorisyreløsning, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-klorfenylacetonitril som et blekt gult faststoff, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (3) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenylacetonitril ble tilsatt til vann (90 ml) – svovelsyre (75 ml), og blandingen ble omrørt under oppvarming ved 160°C natten over. Blandingen ble videre fortynnet med vann, og avkjølt til 0°C. Løsemidlet ble fjernet ved dekantering, og resten ble oppløst i dietyleter. Løsningen ble vasket med vann og saltløsning, og ekstrahert med 10% natriumhydroksid. Til ekstraktet ble det tilsatt konsentrert hydroklorisyre for å surgjøre løsningen. Presipitatene ble samlet ved filtrering, og renses med silikagelkolonnekromatografi (kloroform) for å gi 5-brom-2-klorfenyleddiksyre (6,67 g) som fargeløse krystaller. ESI-Mass m/Z 247/249 (M-H).
- (4) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyleddiksyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 149-(4) og (5) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(2-(5-fenyl-2-tienyl)etyl)benzen som et blekt gult faststoff. APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H).

Referanseeksempel 1575-brom-1-(5-(6-fluor-2-pyridyl)-2-tienylmetyl)2-metylbenzen

(1) 2-brom-6-fluorpyridin og tiofen-2-borsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 2-(6-fluor-2-pyridyl)tiofen som gul olje.

5 APCI-Mass m/Z 180 (M+H).

(2) Ovenfor nevnte 2-(6-fluor-2-pyridyl)tiofen ble behandlet i på tilsvarende måte som Referanseeksempel 151 for å gi det ønskede 5-brom-1-(5-(6-fluor-2-pyridyl)-2-tienylmetyl)2-metylbenzen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 362/364 (M+H).

10

Referanseeksempel 1585-brom-2-metyl-1-(5-trifluormetyl-2-tienylmetyl)-benzen

2-trifluormetyltiofen (se japansk ikke-reagert patentpublikasjon nr 2000-34239) og 5-brom-2-metylbenzaldehyd oppnådd i Referanseeksempel 35 ble

15 behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 38 for å gi målforbindelsen som fargeløs olje.

Referanseeksempel 1595-brom-1-(5-(5-fluor-2-tienyl)-2-tienylmetyl)-2-metyl-benzen

20 5-brom-2-metylbenzosyre oppnådd i Referanseeksempel 35-(1) og 2-(5-fluor-2-tienyl)tiofen oppnådd i Referanseeksempel 152 ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 367/369 (M+H).

25 Referanseeksempel 160

3-brom-2-fluor-6-metyl-1-(5-fenyl-2-tienylmetyl)benzen

4-brom-3-fluortoluen og 5-fenyl-2-tiofenkarboksaldehyd ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 147 for å gi målforbindelsen som bleke blå pulvere. APCI-Mass m/Z 361/363 (M+H).

30

Referanseeksempel 1615-brom-2-klor-1-(2-fenyl-5-tiazolylmetyl)benzen

- (1) 5-brom-2-klorfenyleddiksyre (2,0 g) oppnådd i Referanseeksempel 156-(3) ble oppløst i diklormetan (40 ml), og til dette ble det tilsatt oksalyklorid (0,77 ml) og N,N-dimetylformamid (1 dråpe) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved rt natten over. Løsemidlet ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-klorfenyl-
5 acetylklorid, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (2) En løsning av kalium t-butoksid (1,35 g) i tetrahydrofuran (20 ml) ble avkjølt til 0°C, og dertil ble tilsatt metylisocyanoacetat (1,33 ml). Deretter ble en løsning av det ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenylacetylklorid i tetrahydrofuran tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt i ved 0°C i 2 t, og deretter ved rt over natten.
- 10 Blandingen ble avkjølt igjen til 0°C. 10% vandig sitronsyreløsning ble tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat =3:1) for å gi 5-brom-2-klor-1-(4-metoksykarbonyl-5-oksazolylmetyl)benzen (1,12 g) som et gult faststoff.
- 15 APCI-Mass m/Z 330-332 (M+H).
- (3) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klor-1-(4-metoksykarbonyl-5-oksazolylmetyl)benzen (1,37 g) ble oppvarmet under reflux i 6 N vandig hydroklorisk syreløsning (20 ml) over natten. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i metanol, og behandlet med karbonpulver. Karbonpulveret
20 ble filtrert av, og filtratet ble evaporert under redusert trykk for å gi råproduktet 1-(3-amino-2-oksopropyl)-5-brom-2-klorbenzen · hydroklorid (1,73 g) som et svakt brunt faststoff, som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensing. APCI-Mass m/Z 262-264 (M+H).
- (4) En blandet løsning av det ovenfor nevnte 1-(3-amino-2-oksopropyl)-5-brom-
25 2-klorbenzen · hydroklorid (1,70 g) i etylacetat (30 ml) – vann (15 ml) ble avkjølt til 0°C. Tilsatt hertil var benzoylklorid (0,99 ml) og natriumhydrogenkarbonat (2,39 g) og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 3 t. Det organiske sjikt ble vasket med saltløsning, og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagel-
30 kolonnekromatografi (kloroform:etylacetat = 95:5) for å gi 1-(3-benzoylamino-2-oksopropyl)-5-brom-2-klorbenzen (710 mg) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 366/368 (M+H).

(5) Til en løsning av det ovenfor nevnte 1-(3-benzoylaminoi-2-oksopropyl)-5-brom-2-klorbenzen (710 mg) i toluen (20 ml) ble tilsatt Lawessen reagens (2,35 g) og blandingen ble oppvarmet under reflux i 2 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset med
 5 silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 90:10) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(2-fenyl-5-tiazolylmetyl)benzen (512 mg) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 364/366 (M+H).

Referanseeksempel 162

10 t-butyl 5-brom-2-klorbenzoesyre

Til en løsning av 5-brom-2-klorbenzoesyre (11,75 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble tilsatt 1,1'-karbonyldiimidazol (8,10 g) og blandingen ble omrørt under oppvarming ved 40°C i 1 t. Dertil ble tilsatt t-butanol (7,40 g) og 1,8-diazabisyklo
 [5.4.0]undec-7-en (7,60 g) og blandingen ble ytterligere omrørt under opp-
 15 varming ved 40°C over natten. Blandingene ble fortynnet med dietyleter, og vasket suksessivt med vann (3 ganger), 2% vandig hydroklorisk syreløsning (2 ganger), en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning. Blandingene ble tørket over magnesiumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi t-butyl 5-brom-2-klorbenzoat (12,53 g) som svak gul olje.

20

Referanseeksempel 163

5-brom-2-klor-1-(6-etoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

(1) En løsning av 5-brom-2-klor-1-(6-metoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen (2,70 g) oppnådd i Referanseeksempel 77 i diklormetan (27 ml) ble avkjølt til
 25 0°C under argonatmosfære, og dertil ble tilsatt dråpevis borttribromid (0,83 ml). Blandingene ble varmet til rt, og omrørt i 30 min. Blandingene ble gjort basisk med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og deretter ble reaksjonsblandingen gjort sur med en mettet vandig sitronsyreløsning. Blandingene ble ekstrahert med kloroform, og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble eva-
 30 porert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra kloroformheksan for å gi 5-brom-2-klor-1-(6-hydroksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen (2,01 g) som svake grønne krystaller. ESI-Mass m/Z 351/353 (M-H).

(2) Det ovenfor nevnte 5-brom-2-klor-1-(6-hydroksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-benzen (500 mg) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml) og dertil ble tilsatt jodetan (0,23 ml) og kaliumkarbonat (390 mg). Blandingen ble omrørt ved rt i 2 dager. Tilsatt dertil var vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat.

- 5 Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 98:2 – 80:20) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(6-etoksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen (492 mg) som svak rosa olje. APCI-Mass m/Z 381/383 (M+H).

10

Referanseeksempel 164

5-brom-2-klor-3-(5-fenyl-2-tienylmetyl)tiofen

- 5-brom-2-klor-3-tiofenkarboksylisk syre (se japansk ikke-gransket patent-publikasjon nr. 10-324632) og 2-fenylytiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 36 for å gi målforbindelsen som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 367/369 (M+H).
- 15

Referanseeksempel 165

6-fluor-2-pyridylborsyre pinacolester

- 20 En løsning av 2-brom-6-fluorpyridin (1,0 g) i tetrahydrofuran (10 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og dertil ble tilsatt en løsning av n-butyllitium (2,59 M heksanløsning, 2,24 ml) i tetrahydrofuran (10 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 2 t, oppvarmet, og ytterligere omrørt ved rt i 1 t. Deretter ble en løsning av pinacol (0,91 g) i tetrahydrofuran (10 ml)
- 25 dråpevis tilsatt dertil, og omrørt ved rt i 20 min. Uløselige materialer ble filtrert av. Filtratet ble ekstrahert med 2,5% natriumhydroksid, og ekstraktet ble avkjølt til 0°C, og ble gjort svakt syrlig med 2N vandig hydroklorisk syreløsning. Det ble ekstrahert med dietyleter, vasket med en liten mengde av saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten
- 30 ble solidifisert med heksan for å gi 6-fluor-2-pyridylborsyre pinacolester (850 mg) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 224 (M+H).

Referanseeksempel 166

5-brom-2-klor-1-(6-fenyl-3-pyridylmetyl)benzen

(1) 5-brom-2-klorbenzoesyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanse-eksempel 35-(2) for å gi N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-klorbenzamid som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 278/280 (M+H).

- 5 (2) Det ovenfor nevnte N-metoksy-N-metyl-5-brom-2-klorbenzamid og 2,5-dibrompyridin ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 62-(4) for å gi 5-brom-2-klorfenyl 6-brom-3-pyridylketon som et svakt gult faststoff. APCI-Mass m/Z 374/376 (M+H).

- 10 (3) Det ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl 6-brom-3-pyridylketon og fenylborsyre ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 51-(1) for å gi 5-brom-2-klorfenyl 6-fenyl-3-pyridylketon som gule krystaller. APCI-Mass m/Z 372/374 (M+H).

- 15 (4) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl 6-fenyl-3-pyridylketon ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45-(1) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(6-fenyl-3-pyridylmetyl)benzen som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 358/360 (M+H).

Referanseeksempel 1675-brom-2-klor-1-(6-isopropylloksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen

- 20 5-brom-2-klor-1-(6-hydroksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen oppnådd i Referanseeksempel 163-(1) og 2-jodpropan ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 163-(2) for å gi tittelforbindelsen. APCI-Mass m/Z 395/397 (M+H).

Referanseeksempel 1684-brom-1-fluor-2-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)naftalen

- (1) En løsning av 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (4,13 ml) i tetrahydrofuran (40 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og tilsatt dråpevis dertil var n-butyl-litium (2,44 M heksanløsning, 10,0 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min., og tilsatt dråpevis dertil ved -78°C var en løsning av 1-brom-4-fluornaftalen (5,0 g) i tetrahydrofuran (20 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t, og tilsatt dråpevis dertil ved -78°C var N,N-dimetylformamid (5,16 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 t, og tilsatt dertil var en mettet vandig ammoniumkloridløsning og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat, og løsningen var evaporert under redusert trykk. Resten var krystallisert fra diisopropyleter og heksan for å gi 4-brom-1-fluor-2-naftaldehyd (4,43 g) som svake gule krystaller. APCI-Mass m/Z 267/269 (M+NH₄).
- (2) Ovenfor nevnte 4-brom-1-fluor-2-naftaldehyd og 2-(2-pyridyl)tiofen ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 151 for å gi det ønskede 4-brom-1-fluor-2-(5-(2-pyridyl)-2-tienylmetyl)naftalen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 398/400 (M+H).

20 Referanseeksempel 1695-brom-2-klor-1-(6-etyl-3-pyridylmetyl)benzen

- (1) 5-brom-2-klorfenyl 6-brom-3-pyridylketon (3,2 g) fra Referanseeksempel 166-(2) ble oppløst i tetrahydrofuran (80 ml) og tilsatt dertil var trietylaluminium (1,0 M heksanløsning, 9,9 ml), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (570 mg) og cerium(III) klorid (7,3 g), og blandingen ble fortynnet med metanol, og reaksjonsløsningen ble gjort basisk med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning. De uløselige materialer ble filtrert av og filtratet var ekstrahert med etylacetat og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 99:1 – 85:15) for å gi 5-brom-2-klorfenyl 6-etyl-3-pyridylketon (1,98 g) som et fargeløst faststoff. APCI-Mass m/Z 324/326 (M+H).
- (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl 6-etyl-3-pyridylketon ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 45-(1) for å gi det ønskede 5-brom-

2-klor-1-(6-etyl-3-pyridylmetyl)benzen som en fargeløs olje. APCI-Mass m/Z 310/312 (M+H).

Referanseeksempel 170 6-etylbenzo[b]tiofen

- 5 (1) 4-brom-2-fluorbenzaldehyd og etyltioglykolat ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 62-(1) for å gi 6-brom-2-etoksykarbonylbenzo[b]tiofen som et fargeløst faststoff.
- (2) Ovenfor nevnte 6-brom-2-etoksykarbonylbenzo[b]tiofen (1,26 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (4 ml) og metanol (8 ml), og tilsatt dertil var litiumhydroksid-
10 monohydrat (677 mg), og blandingen ble evaporert under redusert trykk, og resten ble oppløst i vann og løsningen ble gjort sur med en 10% vandig hydroklorisk syreløsning. Presipitatene ble samlet ved filtrering og vasket med vann for å gi 6-etylbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylisk syre (1,15 g) som fargeløse krystaller. ESI-I-Mass m/Z 205 (M-H).
- 15 (4) Ovenfor nevnte 6-etylbenzo[b]tiofen-2-ylkarboksylsyre var temmelig lik Referanseeksempel 78-(2) for å gi det ønskede 6-etylbenzo[b]tiofen som fargeløs olje.

Referanseeksempel 171

20 5-brom-2-klor-1-(1-okso-2-isoindolinylmetyl)benzen

- (1) 5-brom-2-klorbenzylalkohol (3,0 g) ble oppløst i toluen (30 ml) og tilsatt dertil var tionylklorid (2,35 ml) og pyridin (2 dråper), og blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 100°C i 2 t. Blandingens ble avkjølt, vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og saltløsning, og tørket over natrium-
25 sulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk for å gi 5-brom-2-klorbenzylklorid (3,34 g) som svak brun olje, som ble anvendt i det etterfølgende trinn uten ytterligere rensing.
- (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorbenzylklorid (3,34 g) ble oppløst i N,N-dietylformamid (30 ml), og tilsatt dertil var kalium-ftalimid (2,63 g), og blandingen ble
30 oppvarmet under omrøring ved 70°C i 3 t. Reaksjonsløsningen ble helt i i vann og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning, og tørket natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk

og resten ble krystallisert fra diisopropyleter for å gi 5-brom-2-klor-1-(ftalimid-2-ylmetyl)-benzen (3,33 g) som fargeløse krystaller. APCI-Mass m/Z 350-352 (M+H).

- (3) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klor-1-(ftalimid-2-ylmetyl)-benzen (4,3 g) ble
 5 oppløst i eddiksyre (43 ml) og tilsatt dertil var sinkpulver (8,02 g), og blandingen ble oppvarmet ved refluks i 3 dager. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med kloroform og den var basifisert med en vandig natriumhydroksidløsning. Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, og løsningen ble evaporert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi
 10 (heksan:etylacetat = 6:1 – 4:1) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(1-okso-2-isoindolinylmetyl)benzen (1,39 g) som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 336/338 (M+H).

Referanseeksempel 172

15 5-brom-2-klor-1-(1-fenyl-4-pyrazolylmetyl)benzen

- (1) En løsning av 1-fenyl-4-brompyrazol (se M.A. Khan, et al., *Can. J. Chem.*, (1963), vol 41, p 1540) (2,23 g) i dietyleter (30 ml) ble avkjølt til -78°C under argonatmosfære, og tilsatt dråpevis dertil var n-butyllitium (1,59 M heksan-løsning, 6,9 ml). Blandingen ble omrørt ved -20°C til -10°C i 5 t, og tilsatt
 20 dråpevis dertil ved samme temperatur ved en løsning av 5-brom-2-klorbenzaldehyd (2,19 g) oppnådd i Referanseeksempel 47-(1) i dietyleter (30 ml). Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min, og tilsatt dertil var tetrahydrofuran (30 ml), og blandingen ble omrørt ved 0°C i ytterligere 30 min. EN mettet vandig ammoniumkloridløsning ble tilsatt dertil og blandingen var
 25 ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble evaporert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan:etylacetat = 83:17 – 80:20) for å gi 5-brom-2-klorfenyl-1-fenyl-4-pyrazolylmetanol (831 mg) som gul olje. APCI-Mass m/Z 363/365 (M+H).
 30 (2) Ovenfor nevnte 5-brom-2-klorfenyl-1-fenyl-4-pyrazolylmetanol ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 151-(2) for å gi det ønskede 5-brom-2-klor-1-(1-fenyl)-4-pyrazolylmetyl)benzen som fargeløst pulver. APCI-Mass m/Z 347/349 (M+H).

Referanseeksempel 173**5-brom-2-klor-1-(6-n-propyloksybenzo[b]tiofen-2-yl-metyl)benzen**

5-brom-2-klor-1-(6-hydroksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen oppnådd i

- 5 Referanseeksempel 163-(1) og 1-brompropan ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 163-(2) for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 395/397 (M+H).

Referanseeksempel 174

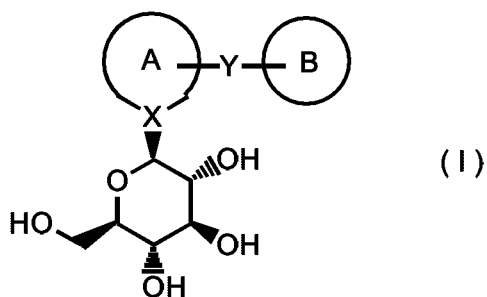
- 10 **5-brom-2-klor-1-(6-(2-fluoretyloksy)benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen**

5-brom-2-klor-1-(6-hydroksybenzo[b]tiofen-2-ylmetyl)benzen oppnådd i

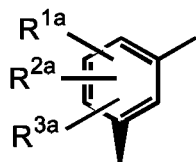
Referanseeksempel 163-(1) og 1-brom-2-fluoretan ble behandlet på tilsvarende måte som Referanseeksempel 163-(2) for å gi målforbindelsen. APCI-Mass m/Z 399/401 (M+H).

PATENTKRAV

1. Forbindelse, karakteriseret ved at forbindelsen har formel:



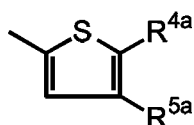
hvor ring A er



R^{1a} er et halogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe;

10 R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer;

og ring B er



15 hvor R^{4a} er en fenygruppe substitueret med 1-3 substitueret valgt blandt et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en

C_{1-6} alkoksygruppe, en halo- C_{1-6} alkoksygruppe og en mono- eller di- C_{1-6} alkylaminogruppe; eller en heterosyklylgruppe substitueret med 1-3 substitueret valgt blandt et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe; og

20 R^{5a} er et hydrogenatom,

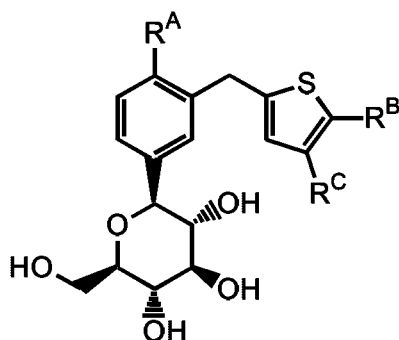
X er et karbonatom, og

Y er $-\text{CH}_2-$,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 2. Forbindelse i samsvar med krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
- R^{4a} er en fenylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en C_{1-6} alkoksygruppe, eller en halo- C_{1-6} alkoksygruppe, eller en heterosyklylgruppe substituert med et halogenatom, en
- 10 cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er valgt blant en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe.

- 15 3. Forbindelse i samsvar med krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den kjemiske struktur av forbindelsen er:

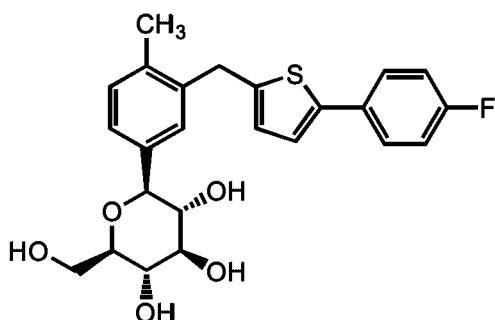


- 20 hvor R^A er et halogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe eller en C_{1-6} alkoksygruppe; R^B er (1) en fenylgruppe en fenylgruppe substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, en halo- C_{1-6} alkylgruppe, en C_{1-6} alkoksygruppe, eller en halo- C_{1-6} alkoksygruppe, eller en mono- eller di- C_{1-6} alkylaminogruppe; eller (2) en heterosyklylgruppe substituert med et halogenatom,
- 25 en cyanogruppe, en C_{1-6} alkylgruppe, eller en C_{1-6} alkoksygruppe, hvor heterosyklylgruppen er en tienylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en

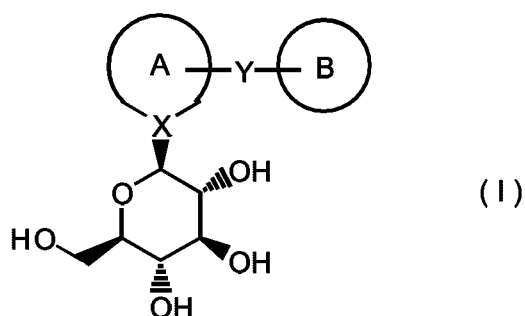
pyrazinylgruppe, pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en kinolylgruppe, eller en tetrazolylgruppe; og R^C er et hydrogenatom.

4. Forbindelse i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
- 5 forbindelsen er valgt fra gruppen som består af:
- 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen;
- 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(3-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen;
- 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(4-cyanofenyl)-2-tienylmetyl]benzen;
- 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)-2-thieylmetyl]benzen;
- 10 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-2-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen; eller
- 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-difluorometyl-phenyl)-2-tienylmetyl]-benzen;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 5. Forbindelse i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
- forbindelse er 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorofenyl)-2-tienylmetyl]-benzen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
6. Forbindelse i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
- 20 forbindelse er 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-klor-3-[5-(6-fluor-3-pyridyl)-2-tienylmetyl]benzen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
7. Forbindelse i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
- forbindelsen har formelen:

25



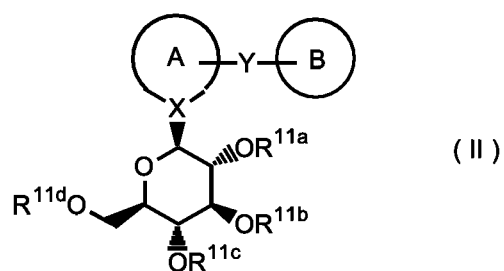
8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som angitt i et av kravene 1 til 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.
- 5 9. Anvendelse av en forbindelse som angitt i kravene 1 til 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for å behandle eller forsinke utvikling eller start av diabetes mellitus, diabetisk retinopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati, forsinket sårheling, insulinresistens, hyperglykemi, hyperinsulinemia, forhøyede blodnivåer av fettsyrer, forhøyede
- 10 nivåer av glyserol, hyperlipidemi, obesitet, hypertriglyseridemia, Syndrom X, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose eller hypertensjon.
10. Anvendelse i samsvar med krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte diabetes mellitus er type 1 eller type 2 diabetes mellitus, og
- 15 hvor nevnte forbindelse anvendes alene eller i kombinasjon med andre midler valgt blant anti-diabetiske midler, et middel for behandling av diabetiske komplikasjoner, et anti-obesitetmiddel, et anti-hypertensivt middel, et anti-platemiddel, et anti-aterosklerosemiddel og/eller et hypolipidemisk middel.
- 20 11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I:



hvor Ring A, Ring B, X og Y er som definert i krav 1,

hvor fremgangsmåten omfatter å avbeskytte en forbindelse av formel II:

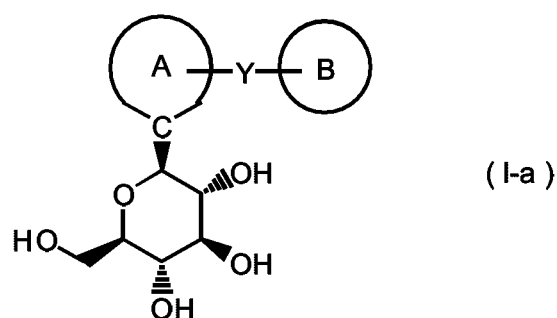
132



- hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert i krav 1, R^{11a} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver
- 5 uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er valgt blant en benzylgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe.

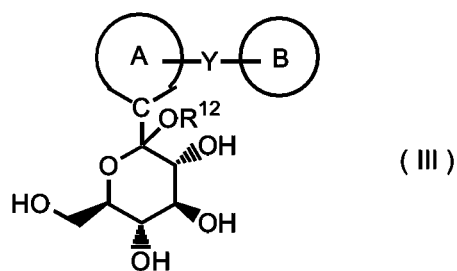
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I-a:

10



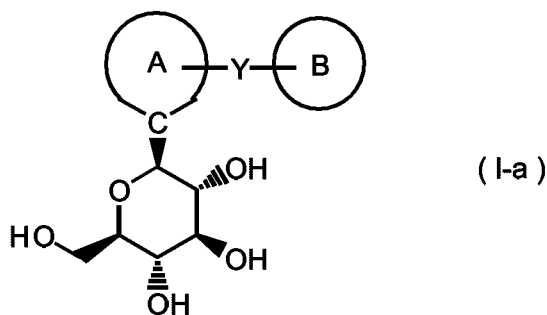
hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert i krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å redusere en forbindelse av formel III:

15



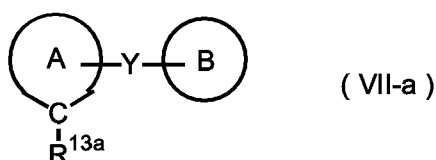
hvor Ring A, Ring B, og Y er som definert i krav 1, og R^{12} er en C_{1-6} alkylgruppe.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I-a:



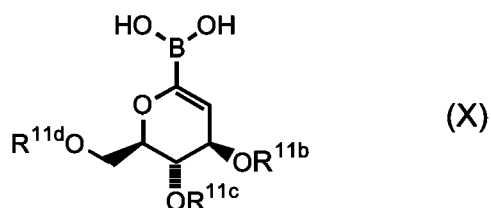
5

hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å forbinde en forbindelse av formel VII-a:



10

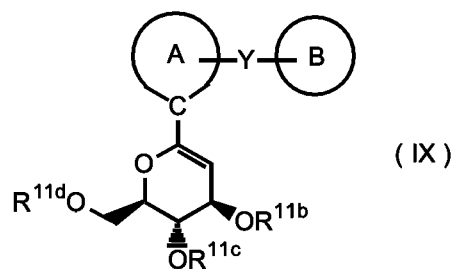
hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, og R^{13a} er et bromatom eller et jodatom, med en borsyreforbindelse av formel X:



15

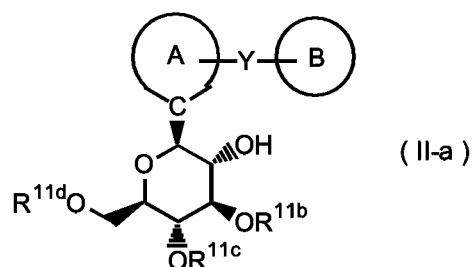
hvor R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er valgt blant en benzylgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe. eller en ester derav,

hydrere den resulterende forbindelse av formel IX:



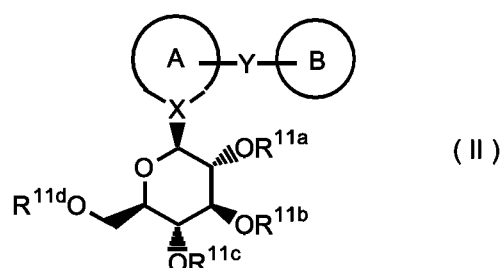
hvor symbolene er som definert ovenfor,

- 5 og fjerne de beskyttende grupper fra den resulterende forbindelse av formel II-a:



hvor symbolene er som definert ovenfor.

- 10 14. Forbindelse av formel (II)



- 15 hvor Ring A, Ring B og Y er som definert i krav 1, R^{11a} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, og R^{11b} , R^{11c} og R^{11d} er hver uavhengig en beskyttende gruppe for en hydroksygruppe, hvor nevnte beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe er valgt blant en benzylgruppe, en acetylgruppe og en C_{1-6} alkylsilylgruppe.