



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330376**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07H 15/203 (2006.01)

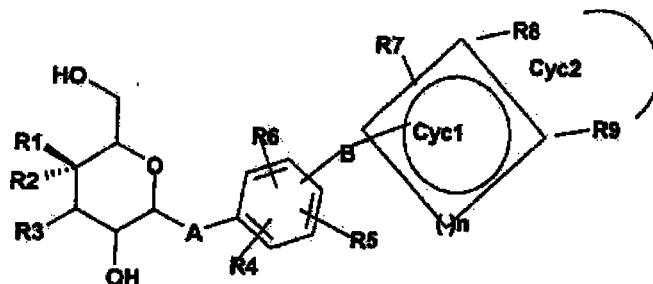
A61P 3/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053212	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.11.28 PCT/EP2003/13454
(22)	Inng.dag	2005.06.30	(85)	Videreføringsdag	2005.06.30
(24)	Løpedag	2003.11.28	(30)	Prioritet	2002.12.12, DE, 10258007
(41)	Alm.tilgj	2005.08.04			
(45)	Meddelt	2011.04.04			
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, DE-65926 FRANKFURT AM MAIN, Tyskland Heiner Glombik, Am Lotzenwald 42, DE-65719 HOFHEIM, Tyskland Hubert Heuer, Am Sportfeld 74, DE-55270 SCHWABENHEIM, Tyskland Werner Kramer, Henry-Moisand-Strasse 19, DE-55130 MAINZ-LAUBENHEIM, Tyskland Wendelin Frick, Schornmühlstrasse 3, DE-65510 HÜNSTETTEN-BEUERBACH, Tyskland Harm Brummerhop, Rotlinstrasse 20, DE-60316 FRANKFURT, Tyskland Oliver Plettenburg, Im Höhlchen 15, DE-65795 HATTERSHEIM, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Aromatiske fluorglukosidderivater, anvendelse derav, legemiddel inneholdende en eller flere slike forbindelser samt fremgangsmåte for fremstilling av dette			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives nye, aromatiske fluorglykosidderivater, legemidler som inneholder disse forbindelser og videre forbindelsens og legemidlenes anvendelse.

Det beskrives særlig substituerte, aromatiske fluorglykosidderivater med formel I



de restene har den angitte betydning, samt deres fysiologisk godtagbare salter og fremgangsmåter for deres fremstilling. Forbindelsene egner seg for eksempel som anti-diabetika.

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte, aromatiske fluorglykosidderivativer, og deres fysiologisk godtakbare salter. Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse av forbindelsene, legemidler inneholdende et eller flere slike forbindelser samt
 5 fremgangsmåte for fremstilling av legemidlet.

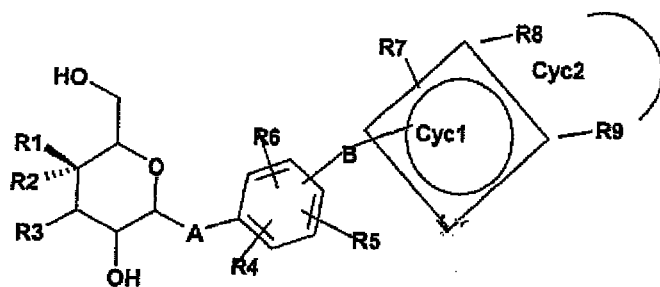
I litteraturen er det allerede kjent flere substansklasser med SGLT virkning. Alle disse strukturer hadde naturstoffet florizin som rettesnor. Fra dette ble følgende klasser avledet og hvis beskyttelsesretter er som angitt nedenfor:

- 10 - propiofenonglykosider fra Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 og EP 850948)
- 2-(glukopyranosyloksy)benzylbenzener fra Kissei (WO 0244192, WO 0228872
 15 og WO 0168660)
- glukopyranosyloksypyrazoler fra Kissei og Ajinomoto (WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 og WO 0116147)
- 20 - O-glykosidbenzamider fra Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 og WO 0174834) og
- C-arylglukosider fra Bristol-Myers Squibb (WO 0127128 og US 2002137903).
- 25 Alle de kjente strukturer inneholder glukose som meget viktig strukturelement.

Videre er diarylsulfidforbindelser for behandling av betennelses- og immunsykdommer kjent fra US 2002/132807. I EP 0 953 357 A1 beskrives generelt glykosidforbindelser som renalmedikamentbærer og i WO 95/23780 beskrives 4-hydroksyfenoksy-
 30 heterocykloalkylforbindelser som hudbleker.

Foreliggende oppfinnelse har til oppgave å tilveiebringe nye forbindelser som muliggjør forebyggelse eller behandling av diabetes type 1 og type 2. Det er nå overraskende funnet at aromatiske fluorglykosidderivater har denne virkning på SGLT. Disse
 35 forbindelser egner seg derfor for forebyggelse og behandling av diabetes type 1 og type 2.

Foreliggende oppfinnelse angår derfor forbindelser med formel I



der

R1 er F eller H og R2 = F eller H;

R3 er OH, hvorved minst en av restene R1 og R2 må være F;

A er O;

R4, R5, R6 er hydrogen, F, Cl, Br, I, OH, (C₁-C₆)-alkyl eller (C₁-C₆)-alkoksy;

B er lik (C₁-C₆)-alkandiyl, hvorved ett eller flere C atomer i alkandiylresten uavhengig av hverandre kan være erstattet med -O-, -(C=O)-;

Cyc1 er fenyl;

R7, R8, R9 kan være hydrogen, F, Cl, Br, I, OH, (C₁-C₆)-alkyl eller (C₁-C₈)-alkoksy;

eller

R8 og R9 sammen med C-atomet de er bundet danner en furenyl- eller furanylgruppe;

samt deres farmasøytisk godtakbare salter.

Forbindelsespunktene for R4, R5, R6 og B på fenylingen kan velges fritt. Alle resulterende forbindelser med formel I er omfattet av oppfinnelsen. Foretrukket er forbindelser med formel I der B substituenten er anordnet på fenylingen i ortoposisjon (nabostilling) til A-substituenten.

5

Foretrukket er forbindelser med formel I der

R1 er F eller H og R2 = F eller H, hvorved en av restene R1 eller R2 må være F;

10 R3 er OH;

A er O;

R4, R5, R6 er hydrogen, OH, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, F, Cl, Br, I;

15

B er (C₁-C₄)-alkandiyl, hvorved en CH₂ gruppe også kan være erstattet med -(C=O)-, -O- eller -NH-;

Cycl er fenyyl;

20

R7, R8, R9 er hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy, OH, F, Cl eller Br.

Foretrukket er videre forbindelser med formel I i hvilke sukkerresten er

25 beta(β)-forbundet og stereokjemien i 2-, 3- og 5-posisjon av sukkerresten er D-glukokonfigurert.

Spesielt foretrukket er forbindelser med formel I der

30 R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F;

R1 er F og R2 er F

R3 er OH;

35

A er O;

4

R4, R5, R6 er hydrogen, OH, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, Br, I

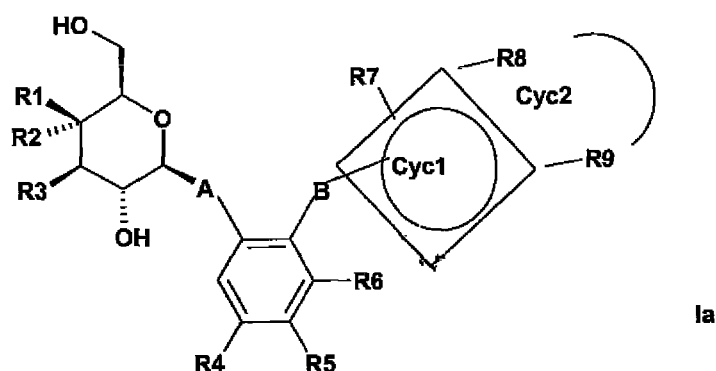
B er -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -(C=O)-, -CO-NH-CH₂- eller -CO-CH₂-CH₂-, -O-, -NH-;

5

Cyc1 er fenyl;

R7, R8, R9 er hydrogen, OH, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller halogen.

10 Spesielt foretrukket er videre forbindelser med formel Ia



15 der

R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F eller

R1 er F og R2 er F;

20

R3 er OH;

A er O;

25 R4 er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller OH;

R5 er hydrogen, F, metoksy eller etoksy;

R6 er hydrogen eller OH;

30

5

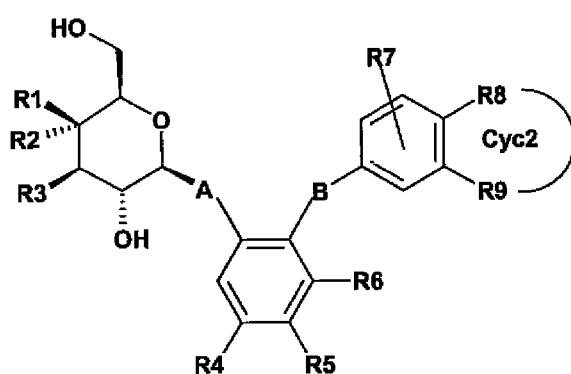
B er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$ eller $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

Cyc1 er fenyl;

5 R7, R8, R9 er hydrogen, OH, Cl, (C_1-C_4) -alkyl eller (C_1-C_4) -alkoksy.

Av spesielt foretrukket betydning er videre forbindelser med formel Ib

10



Ib

der

15

R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F eller

R1 er F og R2 er F;

20

R3 er OH;

A er O;

R4 er hydrogen, metyl, metoksy eller OH;

25

R5 er hydrogen, F eller metoksy;

R6 er hydrogen eller OH;

30

B er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$ eller $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

Cyc1 er fenyl;

R7 er hydrogen;

5

R8 er hydrogen, OH, etyl, Cl eller metoksy;

R9 er hydrogen.

10

Foreliggende oppfinnelse angår også forbindelser med formel I i form av racemater, racemiske blandinger og rene enantiomerer samt deres diastereomerer og blandinger derav.

15

Alkylrestene i substituentene R4, R5, R6, R7, R8 og R9 kan være rette eller forgrenet. Med halogen menes F, Cl, Br eller I, fortrinnsvis F eller Cl.

20

Farmasøytisk godtakbare salter er spesielt egnet for medisinske anvendelser på grunn av den høye vannoppløselighet i forhold til utgangs- hhv. basisforbindelsene. Saltene må oppvise et farmasøytisk akseptabelt anion eller kation. Egnede, farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er salter med uorganiske syrer som salt-, bromhydrogen-, fosfor-, metafosfor-, salpeter- eller svovelsyre samt organiske syrer som eddik-, benzensulfon-, benzo-, sitron-, etansulfon-, fumar-, glukon-, glykol-, isetion-, melke-, laktobion-, malein-, eple-, metansulfon-, rav-, p-toluensulfon- eller vinsyre.

25

30

Egnede, farmasøytisk akseptable basiske salter er ammoniumsalter, alkalimetallsalter, som natrium- eller kaliumsalter, jordalkalimetallsalter, som magnesium- eller kalsiumsalter, trometamol (2-amino-2-hydroksymetyl-1,3-propanediol), dietanolamin, lysin eller etylendiamin.

35

Salter med et ikke-farmasøytisk godtakbart anion, som for eksempel trifluoracetat ligger også innenfor oppfinnelsens ramme som nyttig mellomprodukt for fremstilling eller rensing av farmasøytisk godtakbare salter og/eller for anvendelse av ikke-terapeutisk, for eksempel in vitro anvendelser.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i form av promedikamenter, slike promedikamenter beskrives for eksempel av T. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Slike promedikamenter kan metaboliseres in vivo til en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Disse promedikamentene kan eventuelt være aktive per se. Foretrukket er karbonater på 6 posisjon av sukkeret (se WO 0280936 og WO 0244192), spesielt foretrukket er metylkarbonat og etylkarbonat.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også foreligge i forskjellige, polymorfe former, for eksempel som amorfe eller krystallinske, polymorfe former. Alle polymorfe former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ligger innen rammen av oppfinnelsen.

Nedenfor skal alle henvisninger til "forbindelse(r)" i henhold til formel I" eller tilsvarende vise til en eller flere forbindelser med formel I som beskrevet ovenfor samt deres salter, og solvater som her beskrevet.

Forbindelsen(e) med formel (I) kan også administreres i kombinasjon med ytterligere aktive stoffer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre et legemiddel, kjennetegnet ved at det inneholder en eller flere forbindelser som omtalt ovenfor.

Mengden av en forbindelse i henhold til formel I, som er nødvendig for å oppnå den ønskede, biologiske effekt, er avhengig av en rekke faktorer, for eksempel den valgte, spesifikke forbindelse, den tilsiktede anvendelse, typen administrering og pasientens kliniske tilstand. Generelt ligger dagsdosen i området 0,3 mg til 100 mg, karakteristisk 3 mg til 50 mg, pr. dag pr. kilo kroppsvekt, for eksempel 3-10 mg/kg/dag. En intravenøs dose kan for eksempel ligge i området 0,3 mg til 1,0 mg/kg, en dose som er egnet som en infusjon kan administreres i en mengde på 10 ng til 100 ng per kilogram og per minutt. Egnede infusjonsoppløsninger for dette formål kan for eksempel inneholde fra 0,1 ng til 10 mg og karakteristisk 1 ng til 10 mg, per milliliter. Enkeltdose kan for eksempel inneholde fra 1 mg til 10 g av den aktive bestanddel. Derved kan ampuller for injeksjon for eksempel inneholde 1 mg til 100 mg, og oralt administrerbare enkeltdoseformuleringer, som tabletter eller kapsler, kan for eksempel inneholde 1,0 til 1000 mg, og karakteristisk 10 til 600 mg. For behandling av de ovenfor nevnte tilstander kan forbindelsene i henhold til formel I anvendes som forbindelse per se, fortrinnsvis foreligger de dog sammen med en godtakbar bærer i form av et farmasøytisk preparat. Bæreren må naturligvis også være godtakbar dit hen at den er

kompatibel med de andre bestanddeler i preparatet og ikke er sunnhetsskadelig for pasienten. Bæreren kan være et faststoff eller en væske eller begge deler og formuleres fortrinnsvis sammen med forbindelsen som enkeltdose, for eksempel som tablett, som kan inneholde fra 0,05 til 95 vekt-% aktiv bestanddel. Ytterligere farmasøytisk aktive stoffer kan likeledes være tilstede, inkludert ytterligere forbindelser med formel I. De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til en av de kjente, farmasøytiske metoder som i det vesentlige består i at bestanddelene blandes med farmakologisk godtakbare bærer- og/eller hjelpestoffer.

- 10 Ifølge oppfinnelsen fremstilles legemidlet ved at den aktive bestanddel blandes med en farmasøytisk egnet bærer og at blandingen bringes til en form egnet for administrering.

De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen er slike som er egnet for oral, rektal, topisk, peroral (for eksempel sublingual) og parenteral (for eksempel subkutan, intermuskulær, intradermal eller intravenøs) administrering eller, selv om den best egnede administreringsmåte bestemmes i hvert enkelt tilfelle avhengig av type og alvor av tilstanden som behandles og typen av den i hvert tilfelle anvendte forbindelse i henhold til formel I. Også dragerte formuleringer og dragerte retardformuleringer ligger innenfor rammen av oppfinnelsen. Foretrukket er syre- og mavesaftresistente formuleringer. Egnede, mavesaftresistente belegg omfatter celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat og anioniske polymerer av metakrylsyre og metylmetacrylat.

Egnede farmasøytiske forbindelser for oral administrering kan foreligge i separate enheter som kapsler, oblatkapsler, sugetabletter eller tabletter som i hvert tilfelle inneholder en bestemt mengde av forbindelsen med formel I; som pulver eller granulat; som oppløsninger eller suspensjoner i en vandig eller ikke-vandig væske; eller som en olje-i-vann- eller vann-i-oljeemulsjon. Disse preparater eller blandinger kan, som allerede nevnt, tilberedes i henhold til en hvilken som helst egnet, farmasøytisk metode som omfatter et trinn der den aktive bestanddel og bæreren (som kan bestå av en eller flere ytterligere bestanddeler) bringes i kontakt. Generelt blir preparatet fremstilt ved jevn og homogen blanding av aktive bestanddeler med en flytende og/eller finfordelt fast bærer hvoretter produktet, hvis ønskelig eller nødvendig, formgis. Således kan det for eksempel fremstilles en tablett idet et pulver eller granulat av forbindelsen presses eller formes, eventuelt sammen med en eller flere ytterligere bestanddeler. Pressede tabletter kan fremstilles ved tabletering av forbindelsen i frittrislende form som for eksempel et pulver eller granulat, eventuelt blandet med et bindemiddel, glidemiddel, en

inert fortynner og/eller (ett eller flere) overflateaktive/dispergerende midler i en egnet maskin. Formgitte tabletter kan fremstilles ved forming av det pulverformige og med et inert, flytende fortynningsmiddel fuktete forbindelse i en egnet maskin.

- 5 *Farmasøytiske preparater som er egnet for en peroral (sublingual) administrering*
 omfatter sugetabletter som inneholder en forbindelse med formel I sammen med et
 smaksstoff, vanligvis sakkarose og gummiarabikum eller tragakantgummi og pastiller,
 som omfatter forbindelsen i en inert basis som gelatin eller glyserin eller sakkarose og
 gummiarabikum.

10

- Egnede, farmasøytiske preparater for parenteral administrering omfatter fortrinnsvis
 sterile, vandige tilberedninger av en forbindelse med formel I som fortrinnsvis er
 isotonisk med blodet hos den tilsiktede mottager. Disse preparater administreres
 fortrinnsvis intravenøst, selv om administreringen også kan skje subkutant,
 15 intramuskulært eller intradermalt som injeksjon. Disse preparater kan fortrinnsvis
 fremstilles ved at forbindelsen blandes med vann og den således oppnådde oppløsning
 gjøres steril og isotonisk med blodet. Injiserbare preparater ifølge oppfinnelsen
 inneholder generelt fra 0,1 til 5 vekt-% av den aktive forbindelse.

- 20 Egnede farmasøytiske preparater for rektal administrering foreligger fortrinnsvis som
 enkeltdosetapper. Disse kan fremstilles ved at en forbindelse av formel I blandes med en
 eller flere konvensjonelle, faste bærere, som kakaosmør og den dannede blanding så gis
 egnet form.

- 25 Egnede, farmasøytiske preparater for topisk anvendelse på huden foreligger fortrinnsvis
 som salve, krem, lotion, pasta, spray, aerosol eller olje. Som bærer kan det anvendes
 vaselin, lanolin, polyetylenglykoler, alkoholer eller kombinasjoner av to eller flere av
 disse stoffer. Den aktive bestanddel foreligger generelt i en konsentrasjon fra 0,1 til 15
 vekt-% av preparatet, for eksempel 0,5 til 2%.

30

- Også en transdermal administrering er mulig. Egnede, farmasøytiske preparater for
 transdermal anvendelse kan foreligge som enkeltplaster som er egnet for en lang, nær
 kontakt med pasientens epidermis. Slike plastery inneholder på egnet måte den aktive
 bestanddel i en eventuelt bufret, vandig oppløsning, oppløst og/eller dispergert i et
 35 vedheftingsmiddel eller dispergert i en polymer. En egnet aktiv stoffkonsentrasjon er for
 eksempel 1 til 35% og fortrinnsvis ca. 3 til 15%. Som en spesiell mulighet kan den

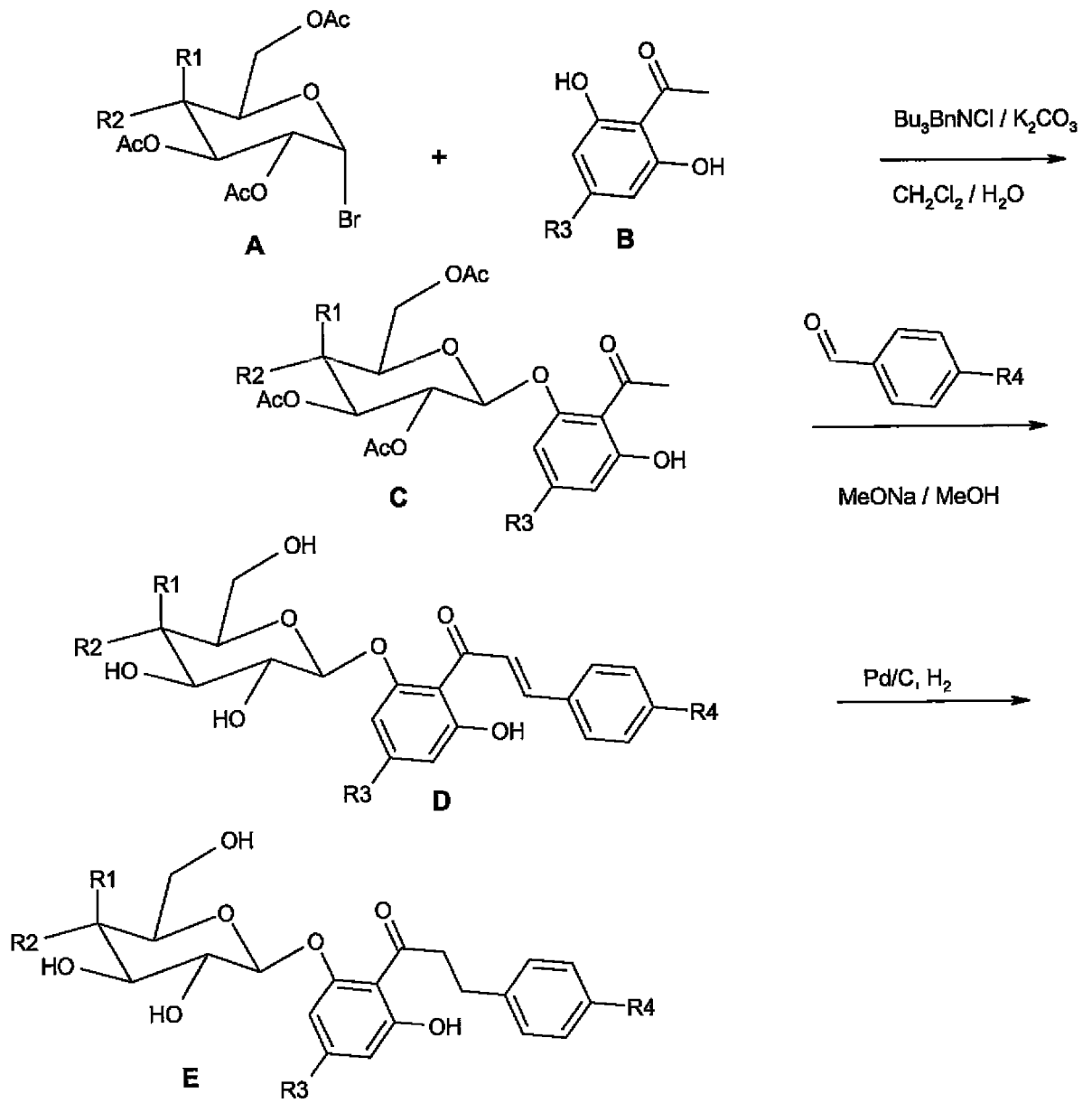
aktive bestanddel settes fri ved elektrotransport eller iontoforese, som for eksempel beskrevet i Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Forbindelsene med den generell formel I kan oppnås i henhold til følgende

5 reaksjonsskjemaer for fremgangsmåtene A til F:

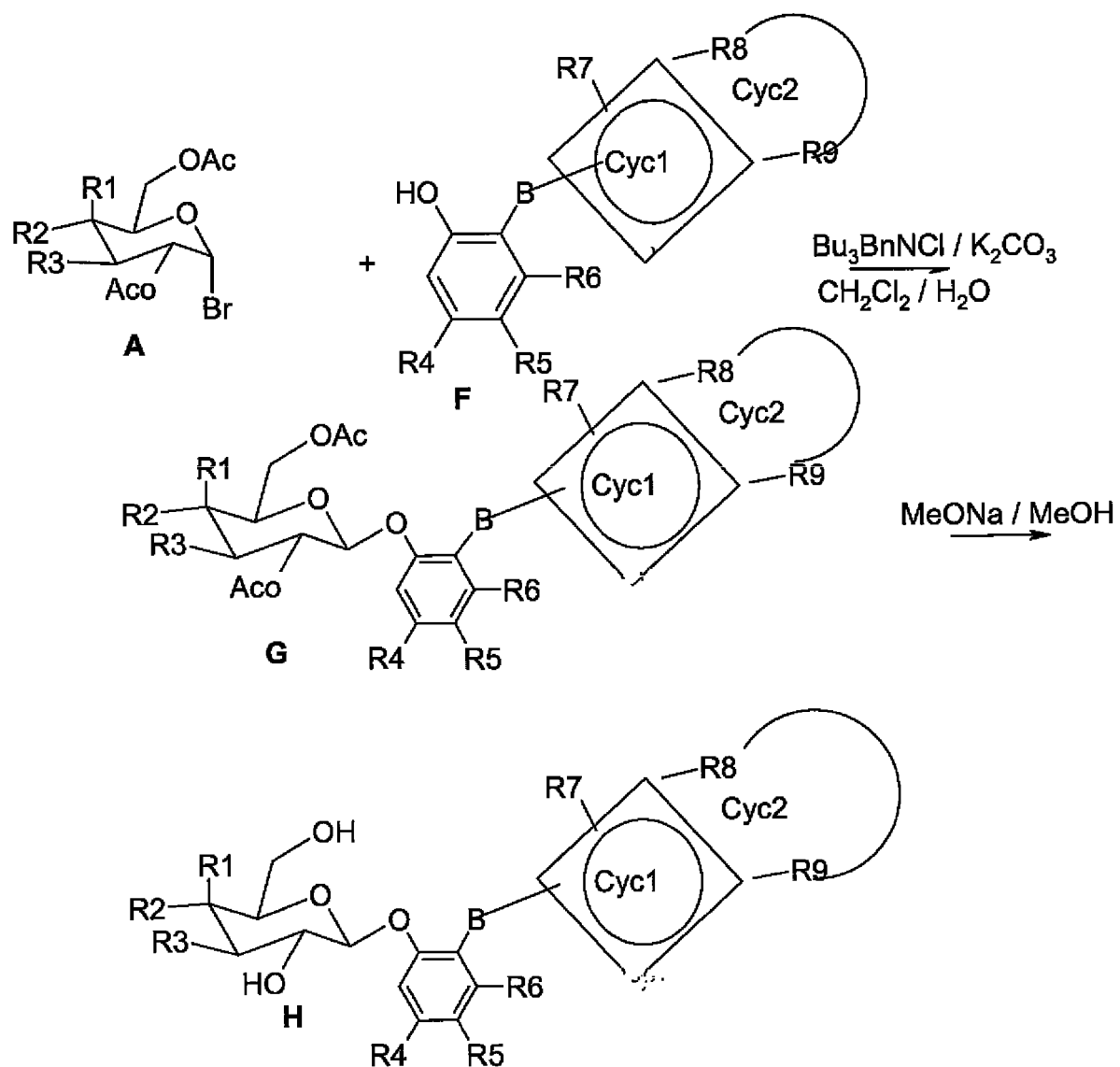
Fremgangsmåte A:

5



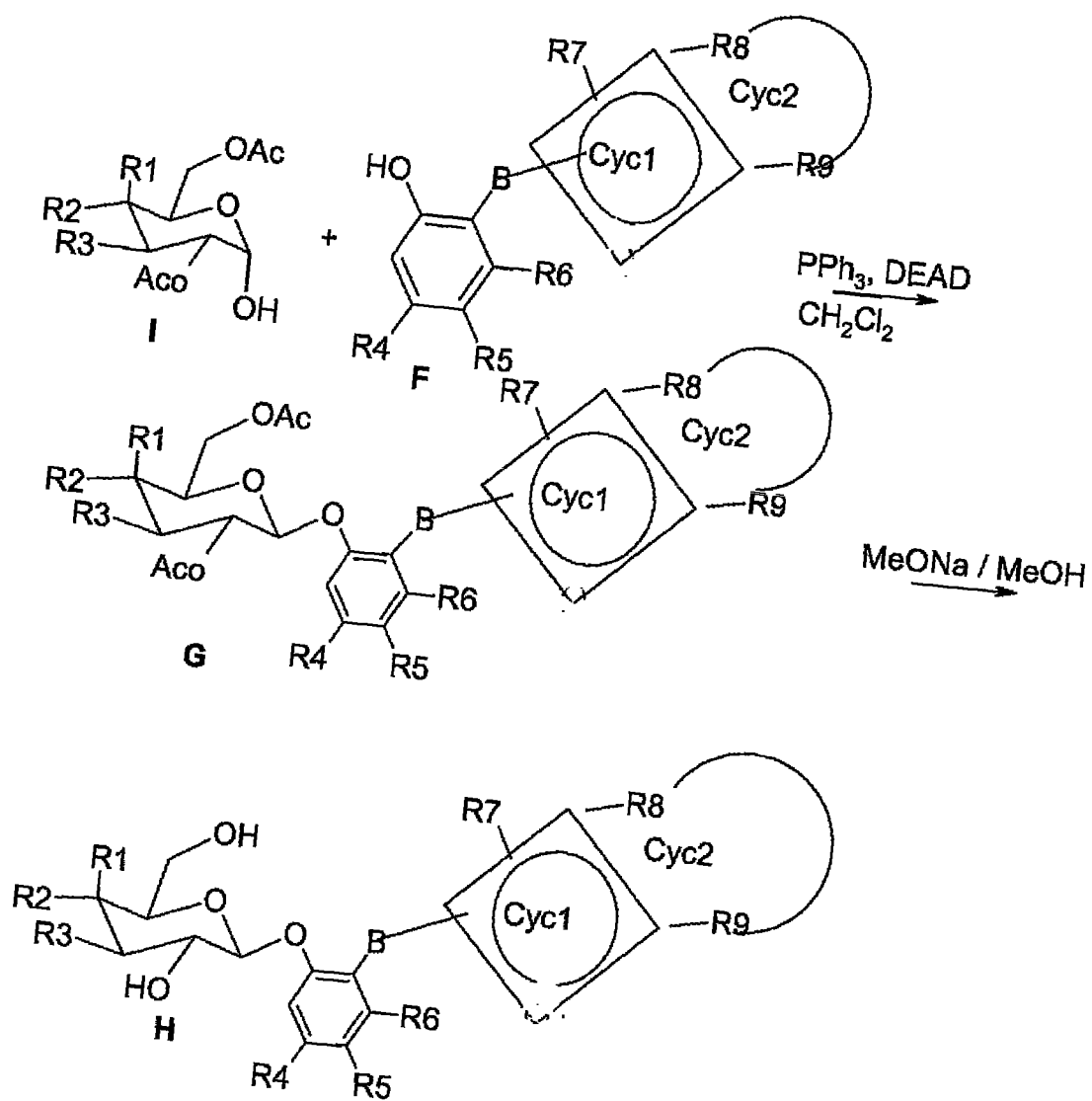
12

Fremgangsmåte B:



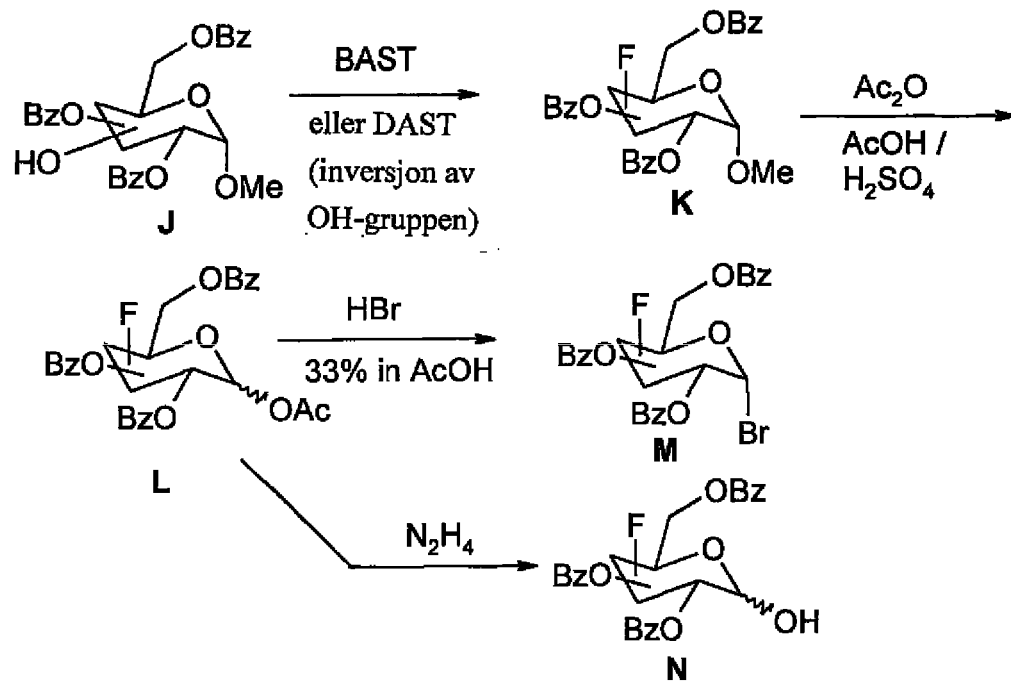
Fremgangsmåte C:

13



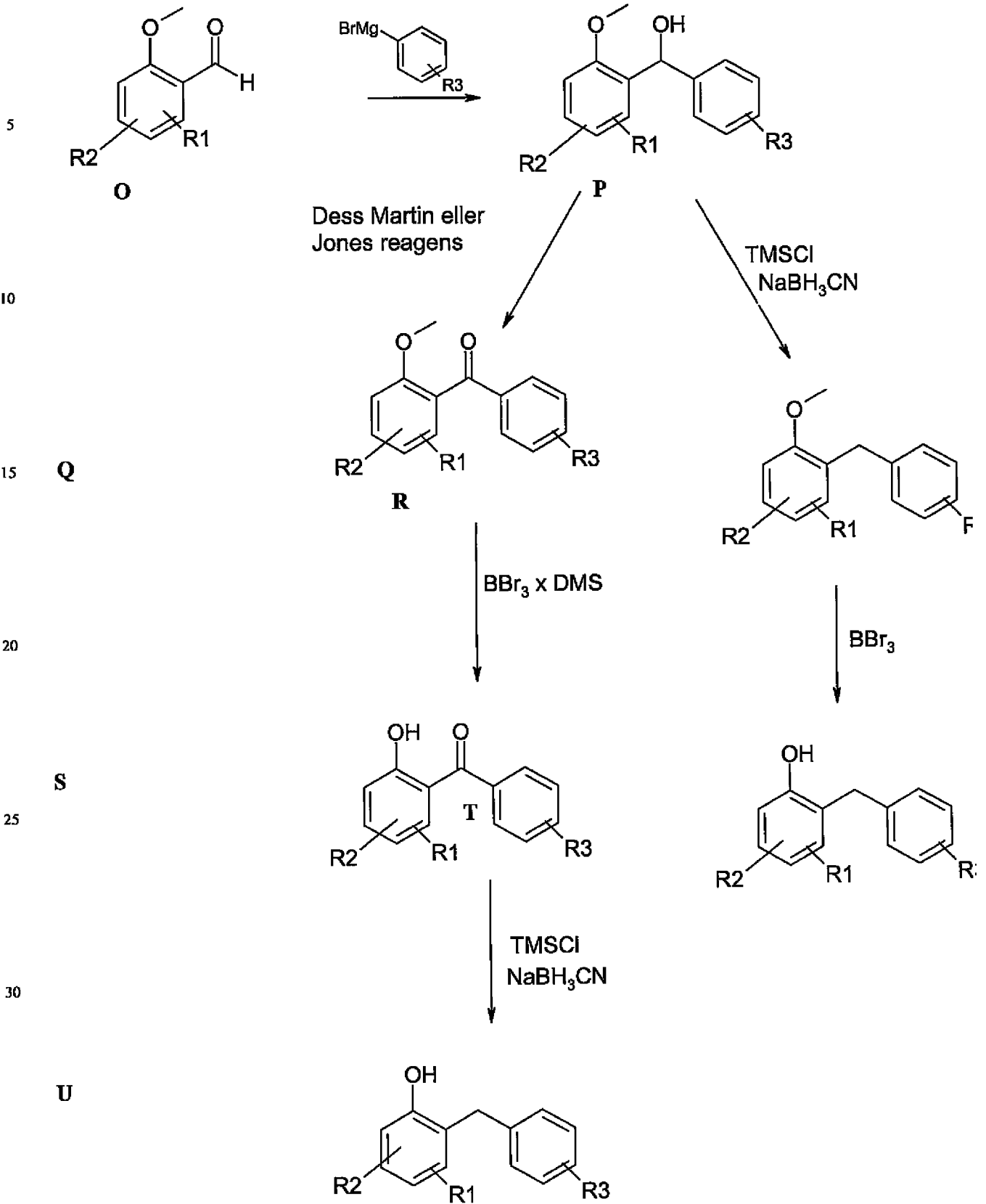
Fremgangsmåte D:

5

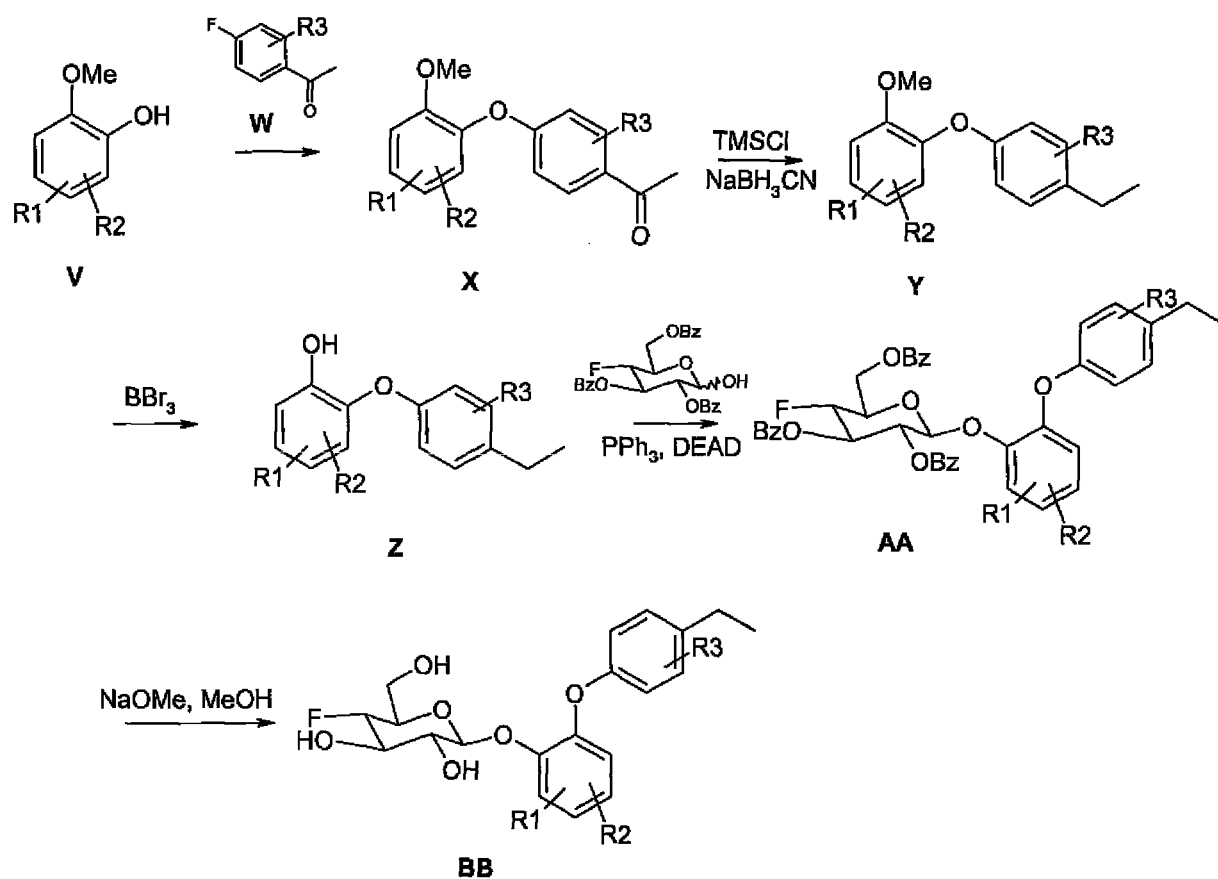


15

Fremgangsmåte E:



Fremgangsmåte F:



5

- 10 De viste skjemaer for fremgangsmåtene A-F taler for seg selv og fagmannen kan utføre disse som de står. Ytterligere enkeltheter er dog gitt i den eksperimentelle del. I henhold til fremgangsmåtene A-F oppnås forbindelsene i eksemplene 1 til 24. Andre forbindelser med formel I kan oppnås på tilsvarende måte eller i henhold til kjente metoder.

15

Forbindelsen(e) med formel I kan også administreres i kombinasjon med andre aktive bestanddeler.

Som ytterligere aktive stoffer for kombinasjonspreparater egner seg:

20

Alle antidiabetika som er nevnt i "Rote Liste" 2001, kapittel 12. Disse kan kombineres med forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel I, særlig for synergistisk virkningsforbedring. Administreringen av aktivstoffkombinasjoner kan skje enten ved separat administrering av aktivbestanddelene til pasientene eller i form av

5 kombinasjonspreparater der flere aktive bestanddeler foreligger i et farmasøytisk preparat. De fleste av de nedenfor anførte aktive bestanddeler er beskrevet i "USP Dictionary of USAN og International Drug Names", US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabetika omfatter insulin og insulinderivater, som for eksempel Lantus® (se

10 www.lantus.com) eller HMR 1964, hurtigvirkende insuliner (se US 6,221,633), GLP-1 derivater som for eksempel de i WO 98/08871 i navnet Novo Nordisk A/S, samt oralt virksomme, hypoglykemiske aktive bestanddeler.

De oralt virksomme, hypoglykemiske aktive bestanddeler omfatter fortrinnsvis

15 sulfonylurear, biguanidiner, meglitinider, oksadiazolidindioner, tiazolidindioner, glukosidaseinhibitorer, glucagonantagonister, GLP-1 agonister, kanaliumkanalåpnere, som for eksempel de som er beskrevet i WO 97/26265 og WO 99/03861 i navnet Novo Nordisk A/S, insulinsensitiserere, inhibitorer av leverenzymmer som er involvert i

20 stimuleringen av glukonogenese og/eller glykogenolyse, modulatorer av glukoseopptaket, fettstoffskifteforandrende forbindelser som antihyperlipidemisk aktivbestanddeler og antilipidemisk aktivbestanddeler, forbindelser som reduserer næringsinntaket, PPAR og PXR agonister og aktivbestanddeler som virker på den ATP-avhengige kaliumkanal av betaceller.

25 Forbindelsene med formel I kan for eksempel administreres i kombinasjon med en HMGCoA reduktaseinhibitor som simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en

30 kolesterolresepsjonsinhibitor, som for eksempel ezetimib, tiquesid, pamaquesid.

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med en PPAR gamma agonist, som for eksempel rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501, GI 262570.

35 Forbindelsene med formel I kan videre administreres i kombinasjon med en PPAR alfa agonist, som for eksempel GW 9578, GW 7647.

Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en blandet PPAR alfa/gamma agonist, som for eksempel GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE0897 eller som beskrevet i WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/20269.

5

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med et fibrat, som for eksempel fenofibrat, clofibrat, bezafibrat.

10 Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en MTP inhibitor, som for eksempel implitapid, BMS-201038, R-103757.

Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en gallesyreresorpsjonsinhibitor (se for eksempel US 6,245,744 eller US 6,221,897), som for eksempel HMR 1741.

15

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med en CETP inhibitor, som for eksempel JTT-705.

20 Forbindelsene med formel I kan likeledes administreres i kombinasjon med en polymer gallesyreadsorber, som for eksempel kolestyramin, kolesevelam.

Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en LDL reseptorinduserer (se US 6,342,512), som for eksempel HMR1171, HMR1586.

25 Ytterligere kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en ACAT inhibitor, som for eksempel avasimib.

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med en antioksidant, som for eksempel OPC-14117.

30

Forbindelsene med formel I kan likeledes administreres i kombinasjon med en lipoproteinlipaseinhibitor, som for eksempel NO-1886.

35 Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en ATP-citratlyaseinhibitor, som for eksempel SB-204990.

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med en squalensyntetaseinhibitor, som for eksempel BMS-188494.

Forbindelsene med formel I kan likeledes administreres i kombinasjon med en
5 lipoprotein(a) antagonist, som for eksempel CI-1027 eller nikotinsyre.

Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med en lipaseinhibitor, som for eksempel orlistat.

10 Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med insulin.

Forbindelsene med formel I kan ytterligere administreres i kombinasjon med et sulfonylurea, som for eksempel tolbutamid, glibenklamid, glipizid eller glimepirid.

15 Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med et biguanid, som for eksempel metformin.

Forbindelsene med formel I kan likeledes administreres i kombinasjon med et meglitinid, som for eksempel repaglinid.

20 Videre kan forbindelsene med formel I administreres i kombinasjon med et tiazolidindion, som for eksempel troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon eller de i WO 97/41097 av Dr. Reddy's Research Foundation, beskrevne forbindelser og særlig 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-metyl-4-okso-2-quinazolinyl)metoksy]-fenyl]metyl]-2,4-
25 tiazolidindion.

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med en α -glukosidaseinhibitor, som for eksempel miglitol eller acarbose.

30 Forbindelsene med formel I kan videre administreres i kombinasjon med en aktiv bestanddel som virker på den ATP-avhengige kaliumkanal av betaceller, som for eksempel tolbutamid, glibenclamid, glipizid, glimepirid eller repaglinid.

Forbindelsene med formel I kan videre administreres i kombinasjon med mer enn en av
35 de ovenfor nevnte forbindelser, for eksempel i kombinasjon med et sulfonylurea og metformin, et sulfonylurea og akarbose, repaglinid og metformin, insulin og et

sulfonylurea, insulin og metformin, insulin og troglitazon, insulin og lovastatin, og så videre.

Forbindelsene med formel I kan også administreres i kombinasjon med CART

5 modulatorer (se "Cocaine-amphetamin-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety og gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone og Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY antagonist, for eksempel naftalen-1-sulfonsyre {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)metyl]-cykloheksylmetyl}amid; hydroklorid (CGP 71683A)), MC4 agonister (for eksempel 1-amino-1,2,3,4-

10 tetrahydronaftalen-2-karboksytsyre [2-(3a-benzyl-2-metyl-3-okso-2,3,3a,4,6,7-heksahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-klorfenyl)-2-oksoetyl]-amid; (WO 01/91752)), orexin antagonist (for eksempel 1-(2-metylbenzoksazol-6-yl)-3-[1,5]naftyridin-4-ylurea; hydroklorid (SB-334867-A)), H3 agonister (3-cykloheksyl-1-(4,4-dimetyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-on oksalsyresalt

15 (WO 00/63208)); TNF agonister, CRF antagonist (for eksempel [2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-yl]dipropylamin (WO 00/66585)), CRF BP antagonist (for eksempel urocortin), urokortinagonister, β 3 agonister (for eksempel 1-(4-klor-3-metansulfonylmetylfenyl)-2-[2-(2,3-dimetyl-1H-indol-6-yloksy)etylamin]-etanolhydroklorid (WO 01/83451)), MSH (melanocyt-stimulerende hormon) agonister,

20 CCK-A agonister (for eksempel {2-[4-(4-klor-2,5-dimetoksyfenyl)-5-(2-cykloheksyl-etyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]-5,7-dimetylinol-1-yl}eddiksyre trifluoreddiksyresalt (WO 99/15525)), serotonin gjenopptakshemmerer (for eksempel deksfenfluramin), blandede serotonin- og noradrenerge forbindelser (for eksempel WO 00/71549), 5HT agonister for eksempel 1-(3-etylbenzofuran-7-yl)piperazin oksalsyresalt

25 (WO 01/09111), bombesinagonister, galaninantagonister, veksthormon (for eksempel humant veksthormon), veksthormon-frisettende forbindelser (6-benzyloksi-1-(2-diisopropylaminoetylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-karboksylystertert-butylester (WO 01/85695)), TRH agonister (se for eksempel, EP 0 462 884) frakoblende protein 2 eller 3 modulatorer, leptinagonister (se for eksempel, Lee, Daniel W.;

30 Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonister as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA agonister (bromocriptine, Doprexin), lipase/amylase hemmerer (for eksempel WO 00/40569), PPAR modulatorer (for eksempel WO 00/78312), RXR modulatorer eller TR- β agonister.

Ved en mulig variant er den ytterligere aktive bestanddel leptin; se for eksempel, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

5 Den ytterligere aktive bestanddel kan videre være deksamfetamin eller amfetamin.

Den ytterligere aktive bestanddel kan også være fenfluramin eller deksfenfluramin.

Den ytterligere aktive bestanddel kan videre være sibutramin.

10

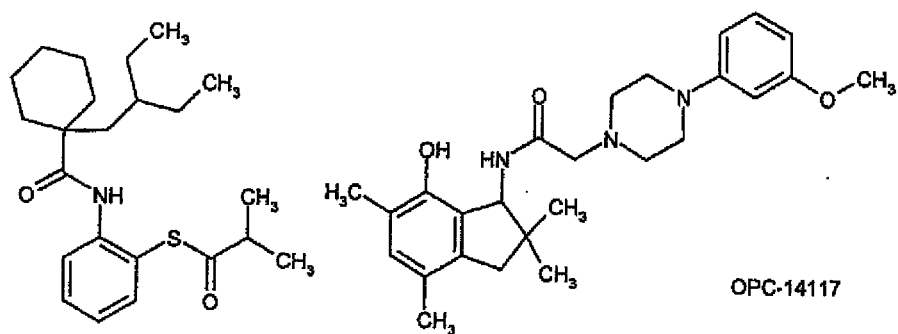
Den ytterligere aktive bestanddel kan også være orlistat.

Den ytterligere aktive bestanddel kan videre være mazindol eller fentermin.

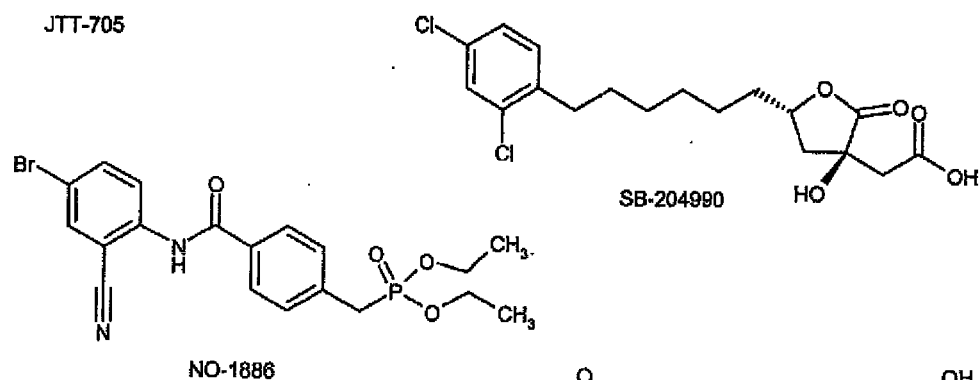
15 Forbindelsene med formel I kan administreres i kombinasjon med ballaststoffer og fortrinnsvis uoppløselige ballaststoffer (se for eksempel, carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax er et johannesbrødholdig produkt fra firma Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark
20 Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Kombinasjonen med Caromax[®] kan skje i ett preparat eller ved separat administrering av forbindelsene med formel I og Caromax[®]. Caromax[®] kan derved også administreres i form av næringsmidler, som for eksempel i bakevarer eller i muesliprodukter.

25

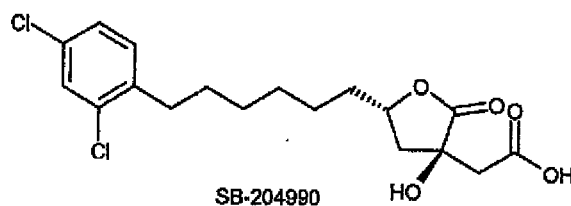
22



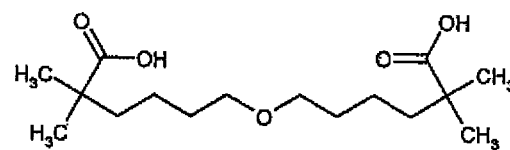
JTT-705



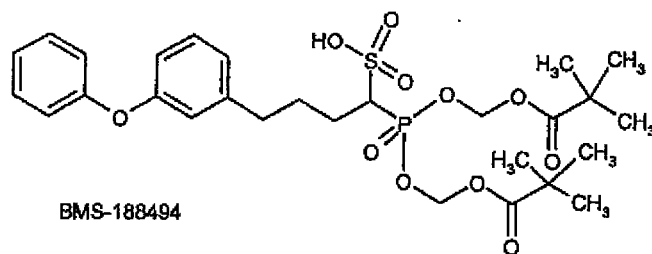
SB-204990



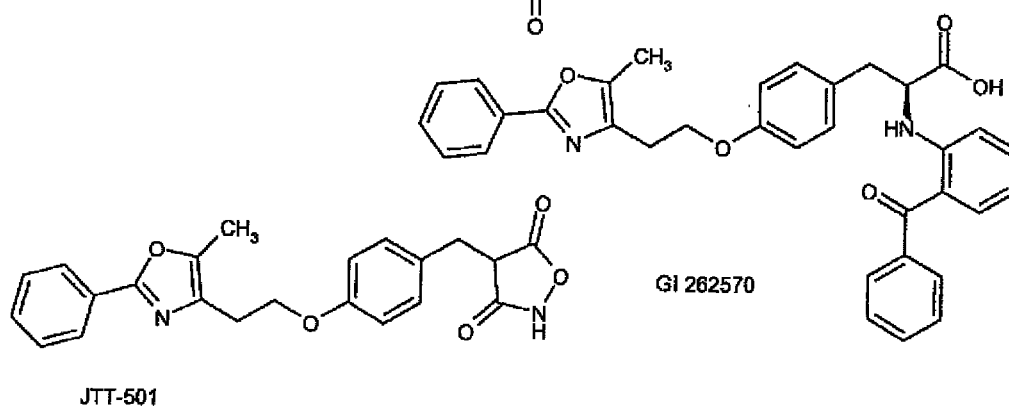
CI-1027



BMS-188494

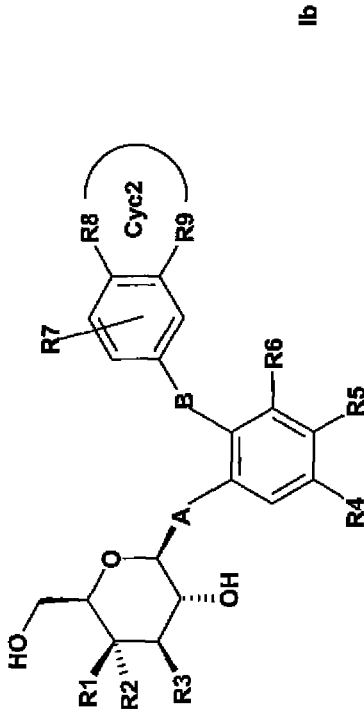


GI 262570



De nedenfor oppførte eksempler skal forklare oppfinnelsen.

Tabell 1: Forbindelser med formel Ib



Eks.	R1	R2	R3	R4, R5, R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	Cyc2	MS*
1	H	F	OH	H, H, H	H	O-CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
2	H	F	OH	H, H, H	H	H, H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
3	F	H	OH	H, H, H	H	O-CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
4	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	-CH=CH-O-	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl	Furenyl	Ok
5	F	H	OH	CH ₃ , H, OH	H	-CH=CH-O-	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl	Furenyl	Ok
6	F	H	OH	CH ₃ , H, OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl	Furanyl	Ok
7	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	O-CH ₃ , H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
8	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	OH, H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok

Eks.	R1	R2	R3	R4, R5, R6	R7	R8, R9	A	B	Cycl	Cycl2	MS*
9	H	F	OH	OH, H, OH	H	OH, H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
10	F	H	OH	OH, H, OH	H	OH, H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
11	H	F	OH	H, H, OH	H	H, H	O	CO-NH-CH ₂	Fenyl		Ok
12	F	H	OH	H, H, OH	H	O-CH ₃ , H	O	CO-NH-CH ₂	Fenyl		Ok
13	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	O-CH ₃ , H	O	CO-NH-CH ₂	Fenyl		Ok
14	F	H	OH	CH ₃ , H, OH	H	O-CH ₃ , H	O	CO-NH-CH ₂	Fenyl		Ok
15	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	CH ₂ CH ₃ , H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
16	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	CH ₃ , H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
17	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	OCF ₃ , H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
18	H	F	OH	CH ₃ , H, OH	H	Cl, H	O	CO-CH ₂ -CH ₂	Fenyl		Ok
19	F	F	OH	H, H, H	H	H, H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
20	H	F	OH	H, H, H	H	CH ₂ CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
21	H	F	OH	OCH ₃ , H, H	H	O-CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
22	H	F	OH	H, F, H	H	O-CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
23	H	F	OH	H, OCH ₃ , H	H	CH ₂ CH ₃ , H	O	CH ₂	Fenyl		Ok
24	H	F	OH	H, H, H	H	CH ₂ CH ₃ , H	O	O	Fenyl		Ok

* Under angivelsen "MS er ok" menes at et massespektrum eller HPLC/MS ble målt og at moltoppen +1 (MH⁺) og/eller M+18 (MNH₄⁺) og/eller M+23 (MNa⁺) ble påvist.

Forbindelsene med formel I utmerker seg ved gunstig virkning på glukosestoffskifte, de reduserer særlig blodsukkernivået og er egnede for behandling av diabetes type I og type II. Forbindelsene kan derfor anvendes alene eller i kombinasjon med ytterligere blodsukkersenkende aktive bestanddeler (antidiabetika).

5

Foreliggende oppfinnelse omfatter følgelig også anvendelse av forbindelsene omtalt ovenfor for fremstilling av et medikament for behandling av diabetes type 1 og type 2.

Videre omfatter oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene omtalt ovenfor for fremstilling av et medikament for blodsukkersenkning.

10

Forbindelsene med formel I egner seg videre for forebyggelse og behandling av diabetiske senskader, som nefropati, retinopati, neuropati samt syndrom X, fedme, hjerteinfarkt, myokardialt infarkt, perifere, arterielle lukkesykdommer, tromboser, arteriosklerose, betennelser, immunsykdommer, autoimmunsykdommer, som for eksempel AIDS, astma, osteoporose, kreft, psoriasis, Alzheimer's, schizofreni og infeksjonssykdommer, fordelaktig er behandling av diabetes type 1 og type 2 samt forebyggelse og behandling av diabetisk senskader, syndrom X og fedme.

15

Virksomheten for forbindelsene ble testet som følger:

20

Preparering av børstesømmembranvesikler fra tynntarm fra kaniner, rotter og svin.

Prepareringen av børstesømmembranvesikler fra tarmcellene fra tynntarmen skjedde med den såkalte Mg^{2+} presipiteringsmetode. Slimhinne fra tynntarmen ble skrapet av og suspendert i 60 ml iskald Tris/HCl buffer (pH 7,1)/300 mM mannitol, 5 mM EGTA. Etter fortykning til 300 ml med iskald, destillert vann ble det hele homogenisert med en Ultraturrax (18 stav, IKA Werk Staufen, FRG) ved 75% maksimal ytelse i 2×1 minutt under isavkjøling. Etter tilsetning av 3 ml 1M $MgCl_2$ oppløsning (sluttkonsentrasjon 10 mM), ble det hele satt hen nøyaktig 15 minutter ved $0^\circ C$. Tilsetning av Mg^{2+} aggregerte cellemembranene og presipiterte dem med unntak av børstesømmembranene. Etter en 15 minutters sentrifugering ved $3\,000 \times g$ (5 000 omdreininger, SS-34 rotor) ble presipitatet kastet og supernatanten som inneholdt børstesømmembranene sentrifugert i 30 minutter ved $26\,700 \times g$ (15 000 omdreininger, SS-34 rotor). Supernatanten ble kassert og presipitatet rehomogenisert i 60 ml 12 mM Tris/HCl buffer (pH 7,1)/60 mM mannitol, 5 mM EGTA med en Potter Elvehjem homogenisator (Braun, Melsungen, 900 omdreininger, 10 slag). Etter tilsetning av 0,1 ml 1M $MgCl_2$ oppløsning og 15

25

30

35

- minutters inkubering ved 0°C ble det sentrifugert igjen i 15 minutter ved 3 000 × g. Supernatanten ble deretter sentrifugert nok en gang i 30 minutter ved 46 000 × g (20 000 omdreininger, SS-34 rotor). Presipitatet ble tatt opp i 30 ml 20 mM Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/280 mM mannitol og resuspendert homogent ved 20 slag i en Potter
- 5 Elvehem homogenisator ved 1 000 omdreininger pr. minutt. Etter 30 minutters sentrifugering ved 48 000 × g (20 000 omdreininger, SS-34 rotor) ble presipitatet tatt opp i 0,5 til 2 ml Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/280 mM mannitol (sluttkonsentrasjon 20 mg/ml) og resuspendert ved hjelp av en tuberkulinsprøyte med en 27 gauge nål.
- 10 Vesiklene ble enten anvendt umiddelbart etter preparering for markerings- eller transportundersøkelser eller oppbevart ved -196°C i 4 mg porsjoner i flytende nitrogen.

For preparering av børstesømmembranvesiklene fra rottetyntarm ble 6 til 10 Wistar-hannrotter (avlet ved Kastengrund, Aventis Pharma) avlivet ved servikal dislokasjon, tynntarmen ble tatt ut og vasket med kald, isotonisk kokesaltoppløsning. Tarmene ble

15 kuttet opp og slimhinnen skrapet av. Opparbeidingen for isolering av børstesømmembranene skjedde som beskrevet ovenfor. For separering av cytoskjelettandelene ble børstesømmembranvesiklene fra rottetyntarm behandlet med KSCN som kaotropt ion.

20

For preparering av børstesømmembraner fra kanintynntarm ble kaninene avlivet ved intravenøs injeksjon av 0,5 ml av en vandig oppløsning av 2,5 mg tetrakain HCl, 100 mg m-butramid og 25 mg mebezoniumjodid. Tynntarmene ble tatt ut vasket med iskald, fysiologisk koksaltoppløsning og frosset inn i plastposer under nitrogen ved

25 -80°C og lagret 4 til 12 uker. For preparering av membranvesiklene ble de frosne tarmarmer tint opp ved 30°C i et vannbad og deretter ble slimhinnen skrapet av. Opparbeiding av membranvesiklene skjedde som beskrevet ovenfor.

For preparering av børstesømmembranvesiklene fra svinetarm ble jejunumsegmenter fra et nyslaktet svin vasket med iskald, isotonisk koksaltoppløsning og frosset inn i

30 plastposer under nitrogen ved -80°C. Preparering av membranvesiklene skjedde som beskrevet ovenfor.

Preparering av børstesømmembranvesikler fra nyrekorteks fra rottenyre.

35

Preparering av børstesømmembranvesikler fra korteks fra rottenyrer skjedde i henhold til metoden ifølge Biber et al. Nyrene fra 6 til 8 rotter (200 til 250 g) ble tatt ut og fra

hver nyre hentet man korteks som et ca. 1 mm tykt sjikt. Nyrene ble tatt opp i 30 ml iskald 12 mM Tris/HCl buffer (pH 7,4)/300 mM mannitol og homogenisert under isavkjøling i 4 x 3 sekunder med en Ultraturrax stav (trinn 180 volt). Etter tilsetning av 42 ml iskaldt, destillert vann ble det tilsatt 850 µl av en 1M MgCl₂ oppløsning. Etter 5 15 minutters inkubering ved 0°C ble det sentrifugert i 15 minutter ved 4 500 omdreininger pr. minutt (Sorvall SS-34 rotor). Bunnfallet ble kassert og supernatanten sentrifugert i 30 minutter ved 16 000 omdreininger pr. minutt. Etter resuspending av bunnfallet i 60 ml 6 mM Tris/HCl buffer (pH 7,4)/150 mM mannitol/2,5 mM EGTA ved 10 slag i en Potter-Elvehjem homogenisator (900 omdreininger pr. minutt) ble det 10 hele inkubert i 15 minutter ved 0°C etter tilsetning av 720 µl 1 mM MgCl₂ oppløsning. Etter 15 minutters sentrifugering ved 4 500 omdreininger pr. minutt (SS-34 rotor) ble den resulterende supernatant sentrifugert i 30 minutter ved 16 000 omdreininger pr. minutt. Supernatanten ble homogenisert ved 10 slag i 60 ml 20 mM Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/280 mM mannitol, og den dannede suspensjon deretter sentrifugert i 30 15 minutter ved 20 000 omdreininger pr. minutt. Bunnfallet ble resuspendert ved hjelp av en tuberkulinsprøyte med en 27 gauge nål i 20 mM Tris/HCl buffer (pH 7,4)/280 mM mannitol og innstilt til en proteinkonsentrasjon på 20 mg/ml.

Måling av glukoseopptaket ved børstesømmembranvesikler.

20

Opptaket av [¹⁴C]-markert glukose i børstesømmembranvesiklene ble målt ved hjelp av membranfiltreringsmetoden. 10 µl av børstesømmembranvesikkelsuspensjonen i 10 mM Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/300 mM mannitol ble ved 30°C satt til 90 µl av en oppløsning av 10 µM [¹⁴C]D-glukose og den tilsvarende konsentrasjon av den 25 angjeldende inhibitor (5-200 µM) i 10 mM Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/100 mM NaCl/100 mM mannitol.

Etter 15 sekunders inkubering ble transportprosessen stanset ved tilsetning av 1 ml iskald stoppoppløsning (10 mM Tris/Hepes buffer (pH 7,4)/150 mM KCl) og 30 vesikkelsuspensjonen umiddelbart sugd av ved et undertrykk på 25 til 35 mbar over et membranefilter av cellulosenitrat (0,45 µm, 25 mm diameter, Schleicher & Schüll). Filtratet ble vasket med 5 ml iskald stoppoppløsning. Hvert målepunkt ble utført som dobbel- eller trippelbestemmelse. For måling av opptaket av radioaktivt merket substrat ble membranfilteret oppløst i 4 ml av en tilsvarende scintillator (Quickszint 361, Zinsser 35 Analytik GmbH, Frankfurt am Main), og radioaktiviteten bestemt ved væskescintillasjonsmåling. De målte verdier ble, etter justering av apparatet ved hjelp

av standardprober og etter korrektur av eventuell tilstedeværende kjemiluminescens, oppnådd som dpm (desintegrasjon per minutt) .

- Aktivitetssammenligningen for de aktive bestanddelene ble gjennomført ved hjelp av
- 5 IC₅₀ data som ble oppnådd i transportanalyse på tynntarm-børstesømmembranvesikler for kaniner for valgte substanser (absoluttverdiene kan være specie- og forsøksavhengige)

Eksempel nr.	IC ₅₀ [μM]
--------------	-----------------------

Florizin	16
----------	----

1	0,5
---	-----

2	0,7
---	-----

4	1,5
---	-----

5	0,4
---	-----

7	0,9
---	-----

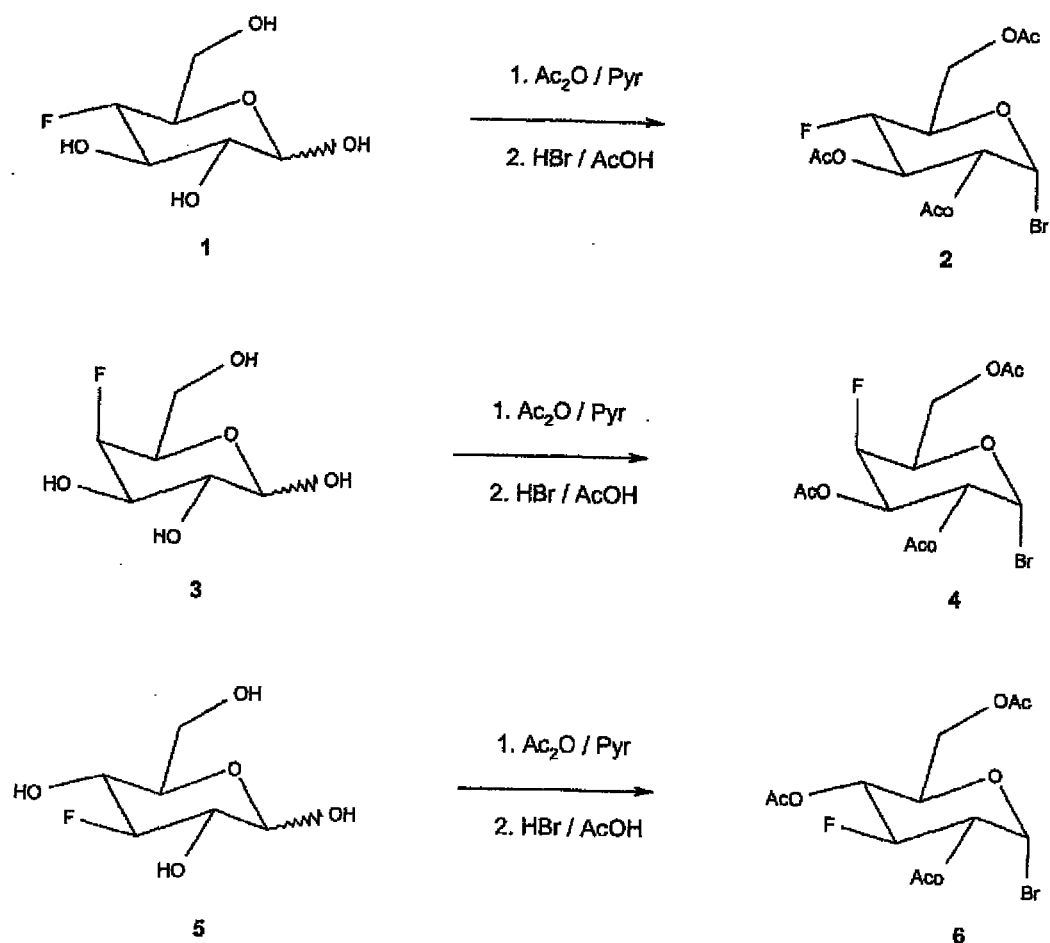
10

Nedenfor skal fremstilling av forskjellige eksempler beskrives detaljert, de øvrige forbindelser med formel I ble oppnådd på analog måte:

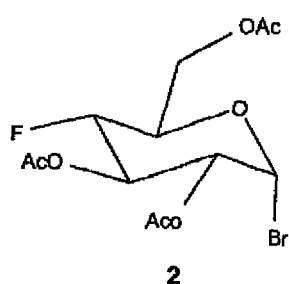
- 15 Forsøksdel:

Reaksjonsskjema: Syntese av α-bromoglykosider

29



1-Bromo-4-deoksy-4-fluor-2,3,6-tri-O-acetyl-alfa-D-glukose 2

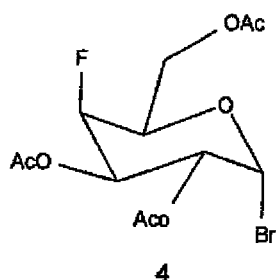


5

5 g (27,5 mmol) 4-deoksy-4-fluor-D-glukopyranose 1 (Apollo) ble suspendert i 50 ml pyridin og 50 ml eddiksyreanhydrid. Reaksjonsoppløsningen ble omrørt ved 45°C i 4 timer. Derved oppnådde man en klar reaksjonsoppløsning som så ble dampet inn. Man oppnådde 12 g råprodukt. Dette råproduktet ble oppløst i 160 ml 33% HBr i iseddiksyre og satt hen i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble så helt i en blanding av 300 g is og 300 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket to ganger med

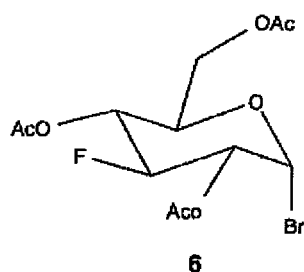
vandig NaCl oppløsning, filtrert over litt kieselgel og dampet inn. Resten ble separert ved kromatografi på kieselgel med etylacetat:heptan = 1:1). Man oppnådde 8,19 g (80% over 2 trinn) **2** som lysegult faststoff.

5 **1-Bromo-4-deoksy-4-fluor-2,3,6-tri-O-acetyl-alfa-D-galaktose 4**

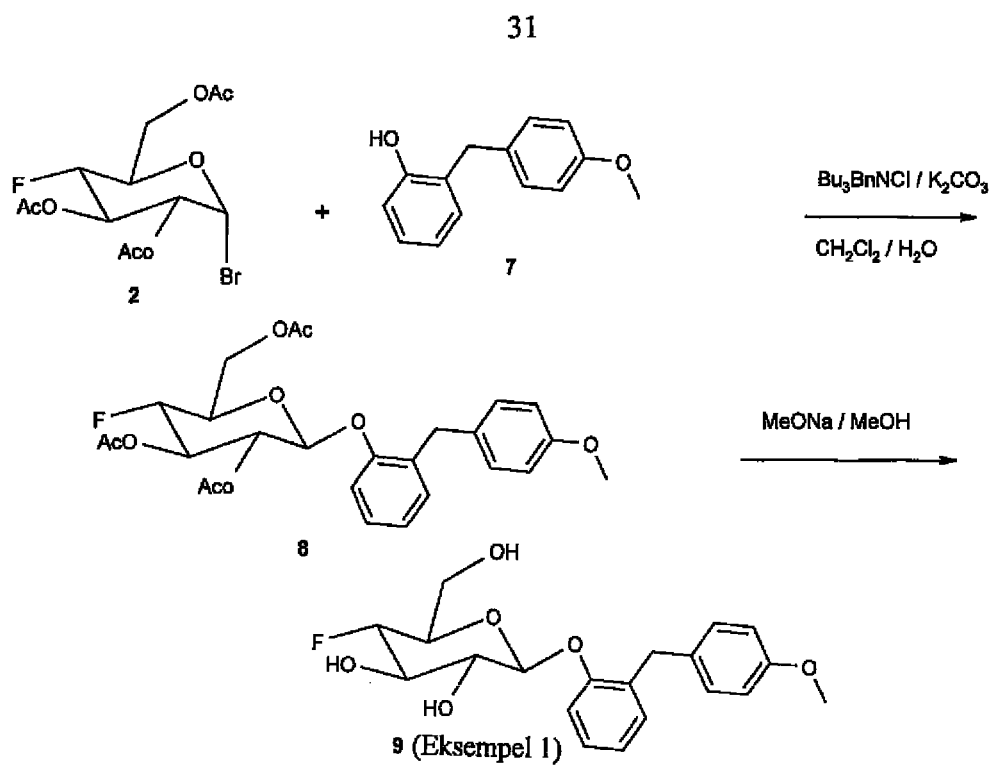


100 mg (0,55 mmol) **3** ble analogt fremstillingen av forbindelse **2** omsatt med 3,5 ml pyridin og 3,5 ml eddiksyreanhydrid. Man oppnådde 89 mg (44%) **4** som amorft faststoff.

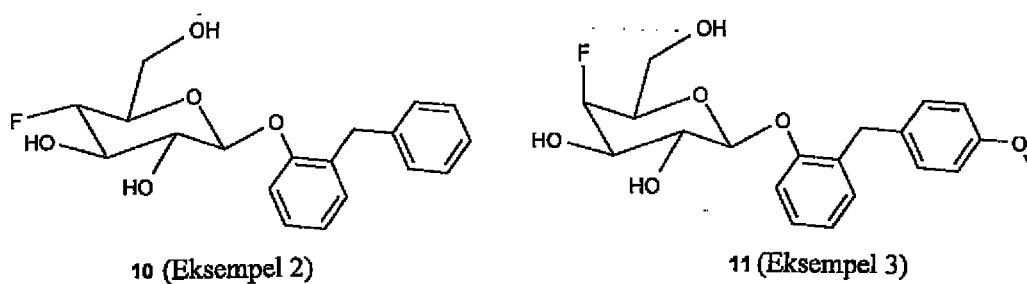
1-Bromo-3-deoksy-3-fluor-2,4,6-tri-O-acetyl-alfa-D-glukose 6

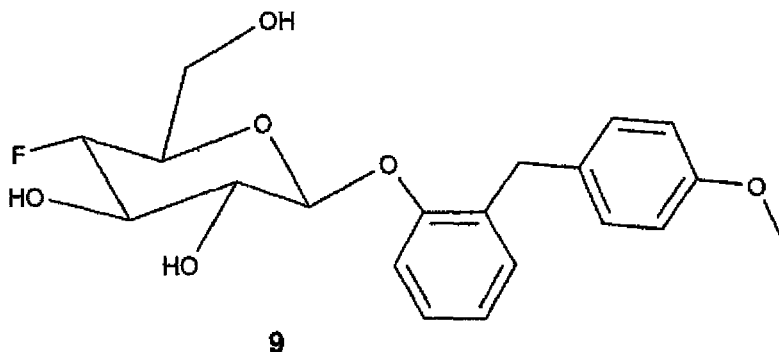


335 mg (1,84 mmol) **5** ble analogt fremstillingen av forbindelse **2** omsatt med 10 ml pyridin og 10 ml eddiksyreanhydrid. Man oppnådde 628 mg (92%) **6** som amorft faststoff.



Analogt ble det fremstilt:



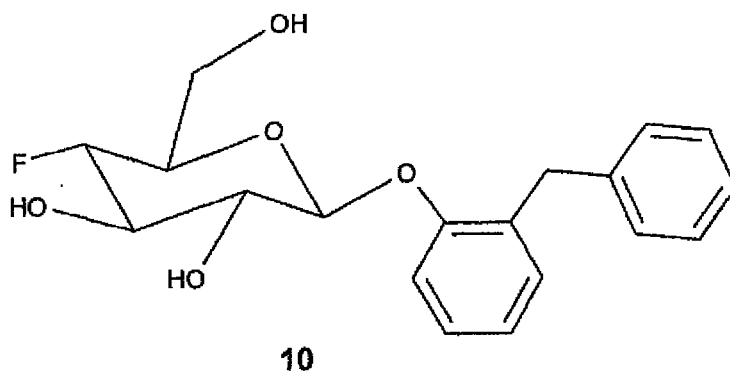
Eksempel 1 (forbindelse 9)

5

- 100 mg (0,47 mmol) 2-(4-metoksybenzyl)fenol **7** og 370 mg (1,17 mmol) bromid **2** ble oppløst i 6 ml metylenklorid. Til denne oppløsning ble det etter hverandre satt 160 mg Bu_3BnNCl (PTC = faseoverføringskatalysator), 320 mg K_2CO_3 og 0,4 ml vann og det hele omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med
- 10 20 ml etylacetat og filtrert over kieselgel. Filtratet ble dampet inn og resten separert ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/heptan = 1/1). Man oppnådde 72 mg **8** som et fargeløst faststoff. De oppnådde 72 mg **8** ble tatt opp i 4 ml metanol, og tilsatt 1 ml 1N NaOMe/MeOH. Etter en time ble det hele nøytralisert med metanolisk HCl og dampet inn og resten separert ved kromatografi på kieselgel (metylen
- 15 klorid/metanol/konsentrert ammoniakk, 30/5/1). Man oppnådde 29 mg **9** som et fargeløst faststoff. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FO}_6$ (378.40) MS(ESI) 423.22 ($\text{M} + \text{CHO}_2^-$).

Eksempel 2 (forbindelse 10)

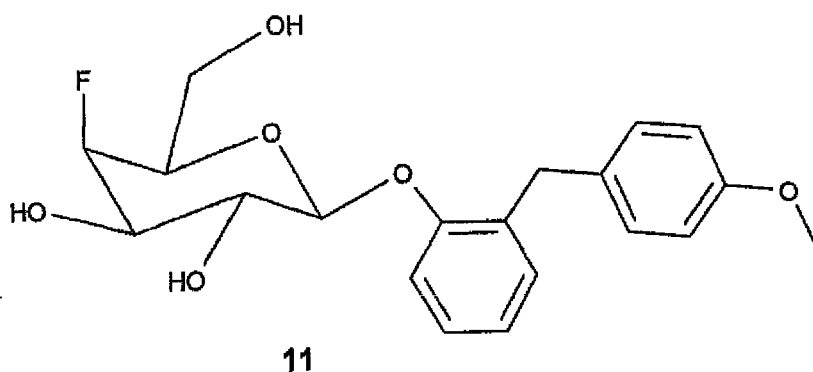
20



100 mg (0,47 mmol) 2-benzylfenol og 370 mg (1,17 mmol) bromid **2** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **9**, og 31 mg **10** ble oppnådd som et fargeløst faststoff.

$C_{19}H_{21}FO_5$ (348.37) MS(ESI) 393.15 ($M + CHO_2^-$).

5 **Eksempel 3** (forbindelse **11**)

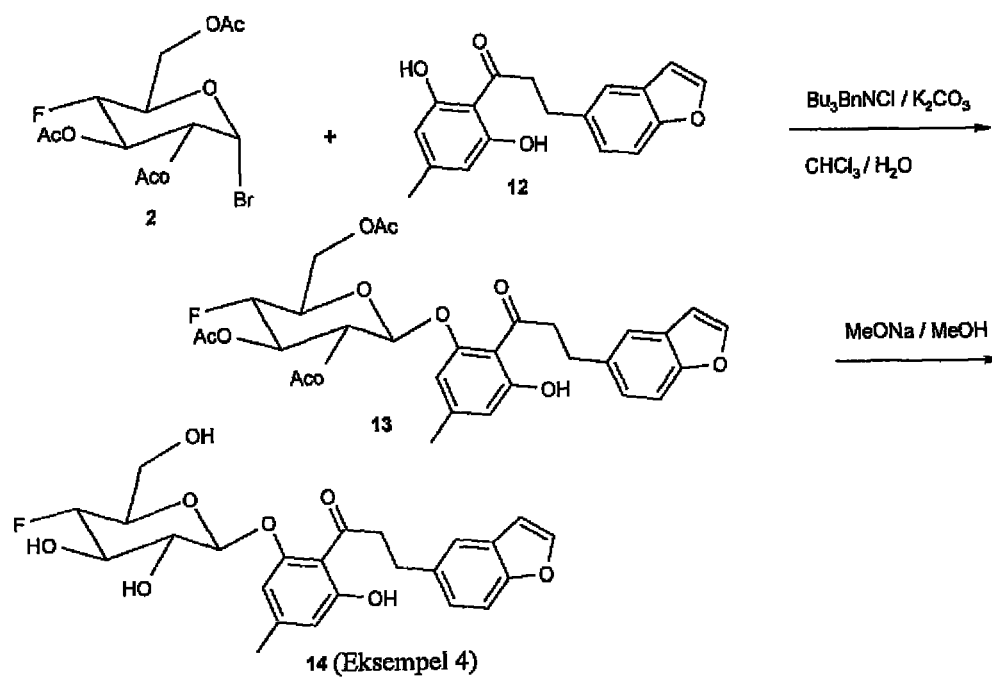


10

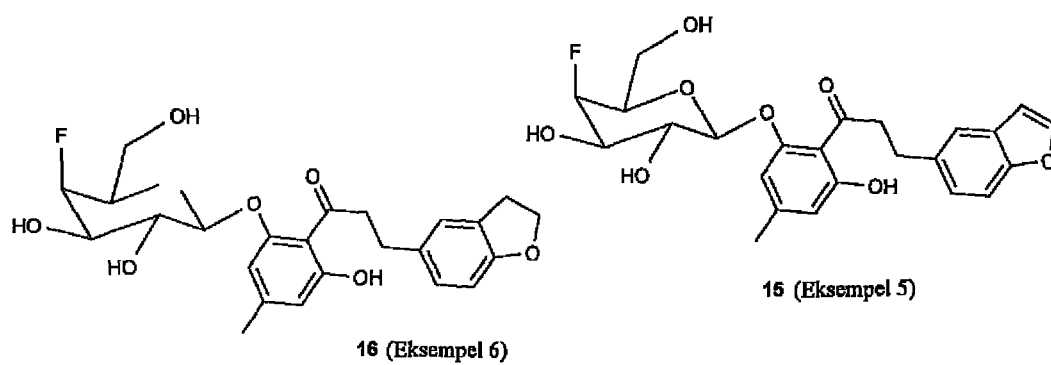
200 mg (0,94 mmol) 2-(4-metoksybenzyl)fenol **7** og 200 mg (0,63 mmol) bromid **4** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **9**, og 110 mg av **11** ble oppnådd som et fargeløst faststoff. $C_{20}H_{23}FO_6$ (378.40) MS(ESI) 423.22 ($M + CHO_2^-$).

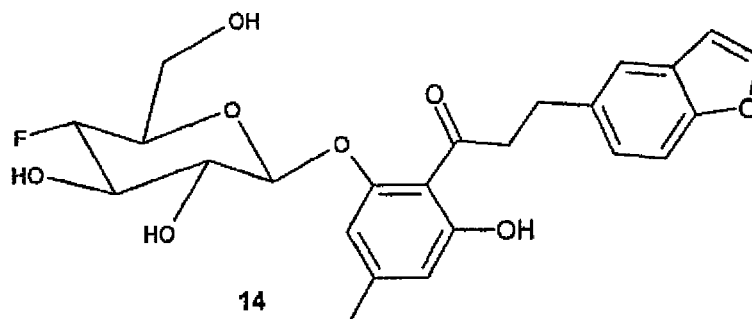
15

34



På analog måte ble det fremstilt:



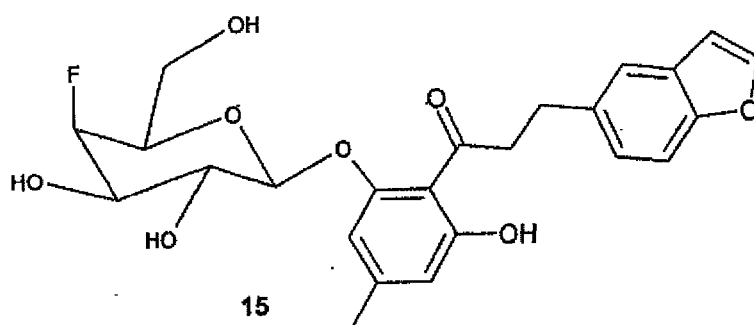
Eksempel 4 (forbindelse 14)

5

90 mg (0,30 mmol) 3-benzofuran-5-yl-1-(2,6-dihydroksy-4-metylfenyl)propan-1-on **12** og 280 mg (0,76 mmol) bromid **2** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **8**, og 400 mg av **13** ble oppnådd som et råprodukt som avbeskyttes direkte med

- 10 NaOMe/MeOH analogt syntesen av glukosid **9**. 75 mg av **14** (54% over 2 trinn) ble oppnådd som et fargeløst faststoff.

$C_{24}H_{25}FO_8$ (460.46) MS(ESI) 459.03 ($M - H^+$).

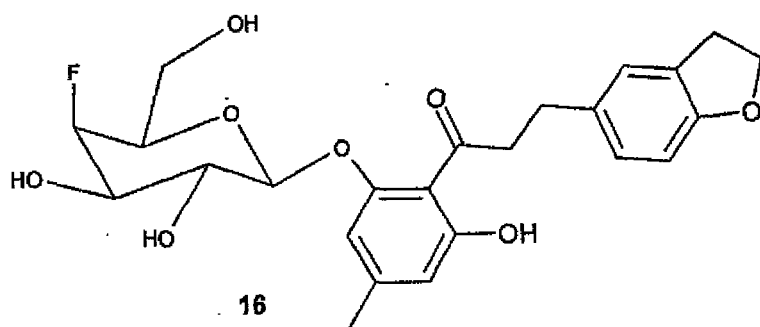
15 **Eksempel 5** (forbindelse 15)

20

100 mg (0,33 mmol) 3-benzofuran-5-yl-1-(2,6-dihydroksy-4-metylfenyl)propan-1-on **12** og 150 mg (0,40 mmol) bromid **4** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **14**, og 75 mg av **15** ble oppnådd som et fargeløst faststoff.

$C_{24}H_{25}FO_8$ (460.46) MS(ESI) 459.03 ($M - H^+$).

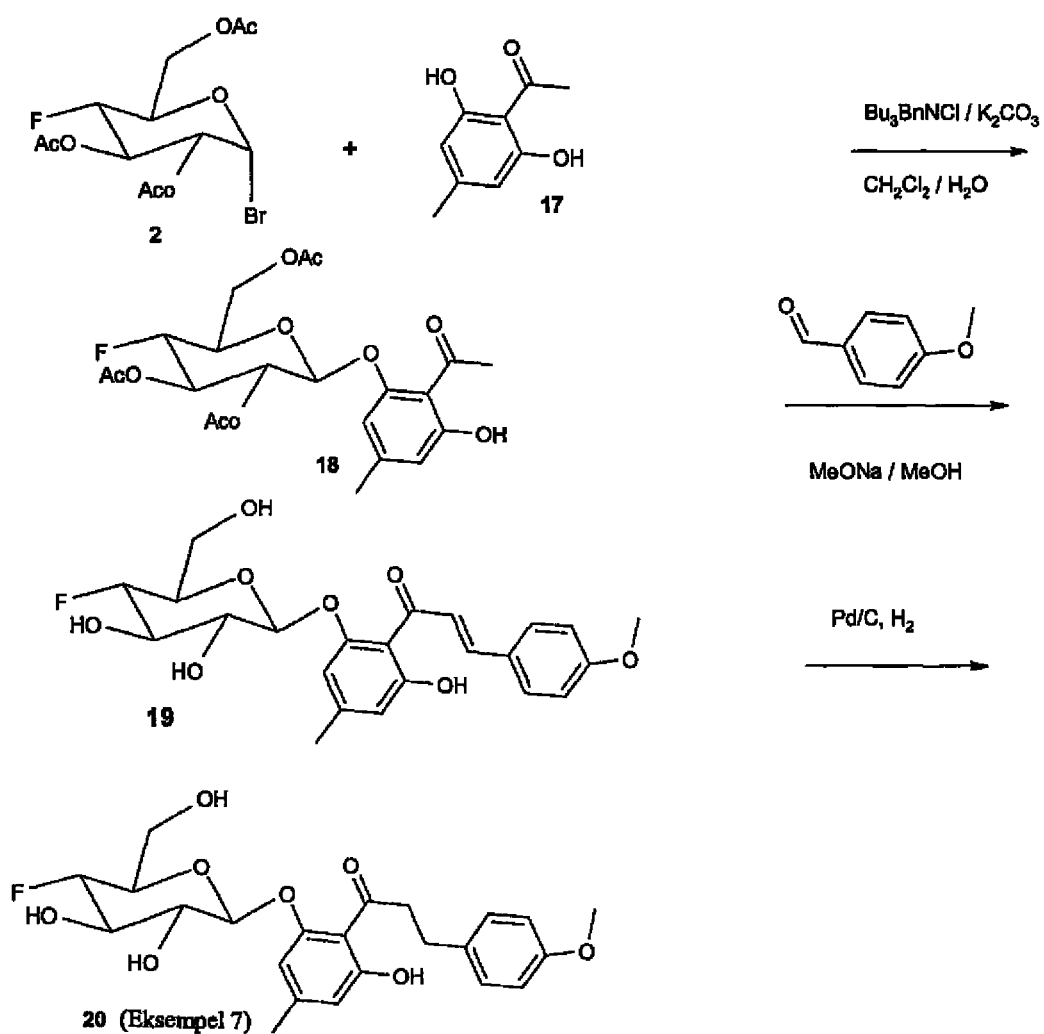
25

Eksempel 6 (forbindelse 16)

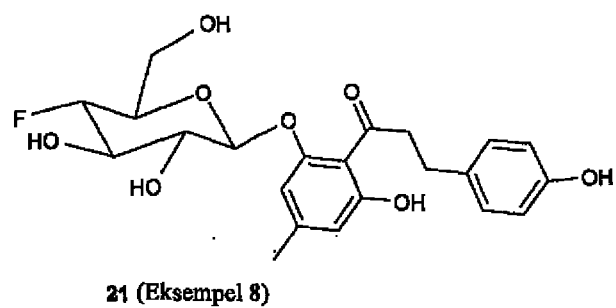
5

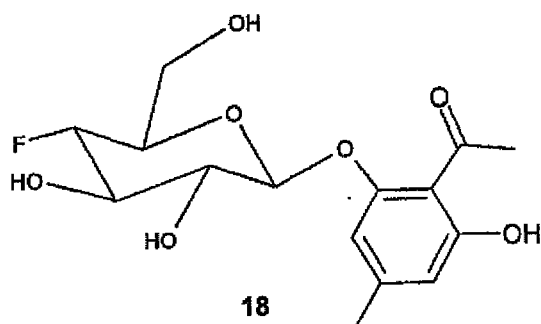
150 mg (0,5 mmol) 3-(2,3-dihydroksybenzofuran-5-yl-1-(2,6-dihydroksy-
4-metylfenyl)propan-1-on og 150 mg (0,40 mmol) bromid 4 ble omsatt analogt syntesen
10 av forbindelse 14, og 75 mg av 16 ble oppnådd som et fargeløst faststoff.
 $C_{24}H_{27}FO_8$ (462.46) MS(ESI) 461.03 ($M - H^+$).

37



På analog måte ble det fremstilt:



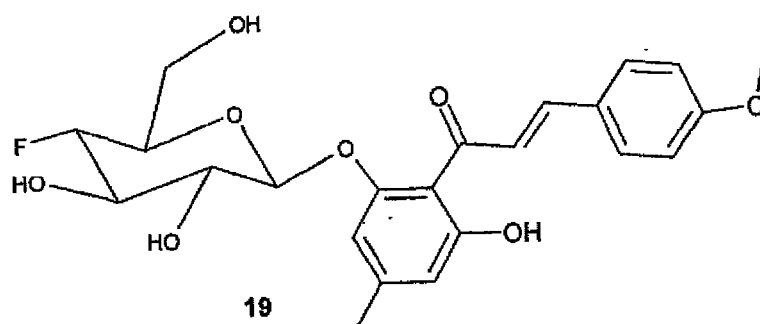
Eksempel 7 (forbindelse 20)

5

1,0 g (6,0 mmol) 1-(2,6-dihydroksy-4-metylfenyl)etanon **17** og 1,0 g (2,7 mmol) bromid **2** ble oppløst i 30 ml metylenklorid. Til denne oppløsning ble det under kraftig omrøring etter hverandre tilsatt 800 mg benzyltributylammoniumklorid (PTC), 1,6 g kaliumkarbonat og 1,5 ml vann. Denne suspensjonen omrøres under beskyttelse mot lys (aluminiumsfolie) i 18 timer og fortynnes så med 150 ml etylacetat og 150 ml n-heptan. De faste bestanddeler filtreres fra over litt kieselgel og det hele dampes inn. Resten separeres ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/heptan = 1/2). Det ble oppnådd 430 mg **18**, vanskelig separerbart fra et like godt eluerende biprodukt, derfor kun ca. 50% renhet. Biproduktet kan lett separeres i det neste trinn.

15

$C_{21}H_{25}O_{10}F$ (456.43) MS(ESI): 455.25 ($M - H^+$).

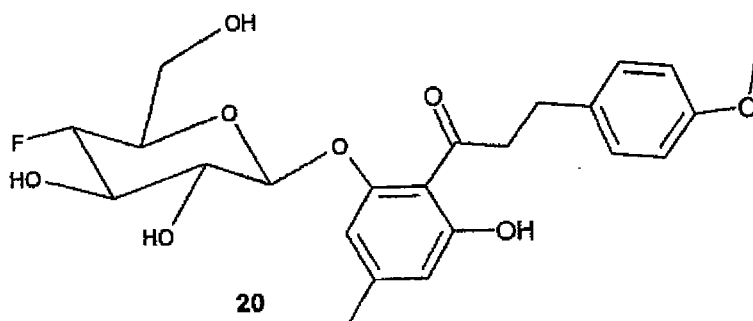


20

200 mg forbindelse **18** (renhet rundt 50%) og 225 mg anisaldehyd (Fluka) ble oppløst i 10 ml metanol. Etter tilsetning av 5 ml 1N NaOMe/MeOH oppløsning lar man reaksjonsoppløsningen koke under reflux i 12 timer. Reaksjonsoppløsningen

nøytraliseres med metanolisk HCl, dampes inn og resten separeres ved kromatografi på kieselgel (metylen klorid/metanol/konsentrert ammoniakk, 30/5/1). 60 mg av 19 ble oppnådd som et gult faststoff.

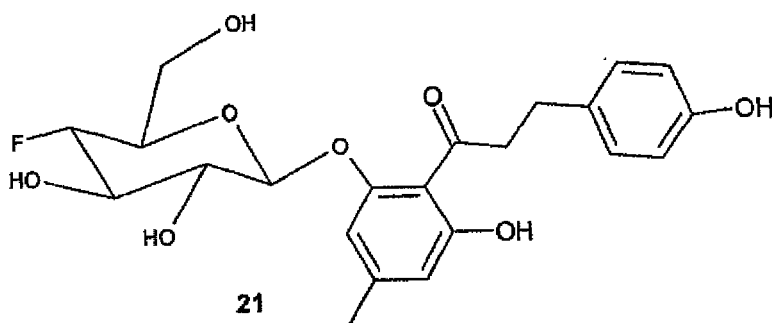
5



60 mg (0,13 mmol) kalkon 19 og 50 mg Pd/C (10% Pd) ble suspendert i 15 ml metanol og hydret under en 5 bar hydrogenatmosfære ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsoppløsningen ble dampet inn og resten renset ved flashkromatografi (metylen klorid/metanol/konsentrert ammoniakk, 30/5/1). Det ble oppnådd et utfylte på 25 mg (42%) 20 som et hvitt amorf faststoff. $C_{23}H_{27}FO_8$ (424.47) MS(ESI): 449.17 ($M - H^+$).

15

Eksempel 8 (forbindelse 21)

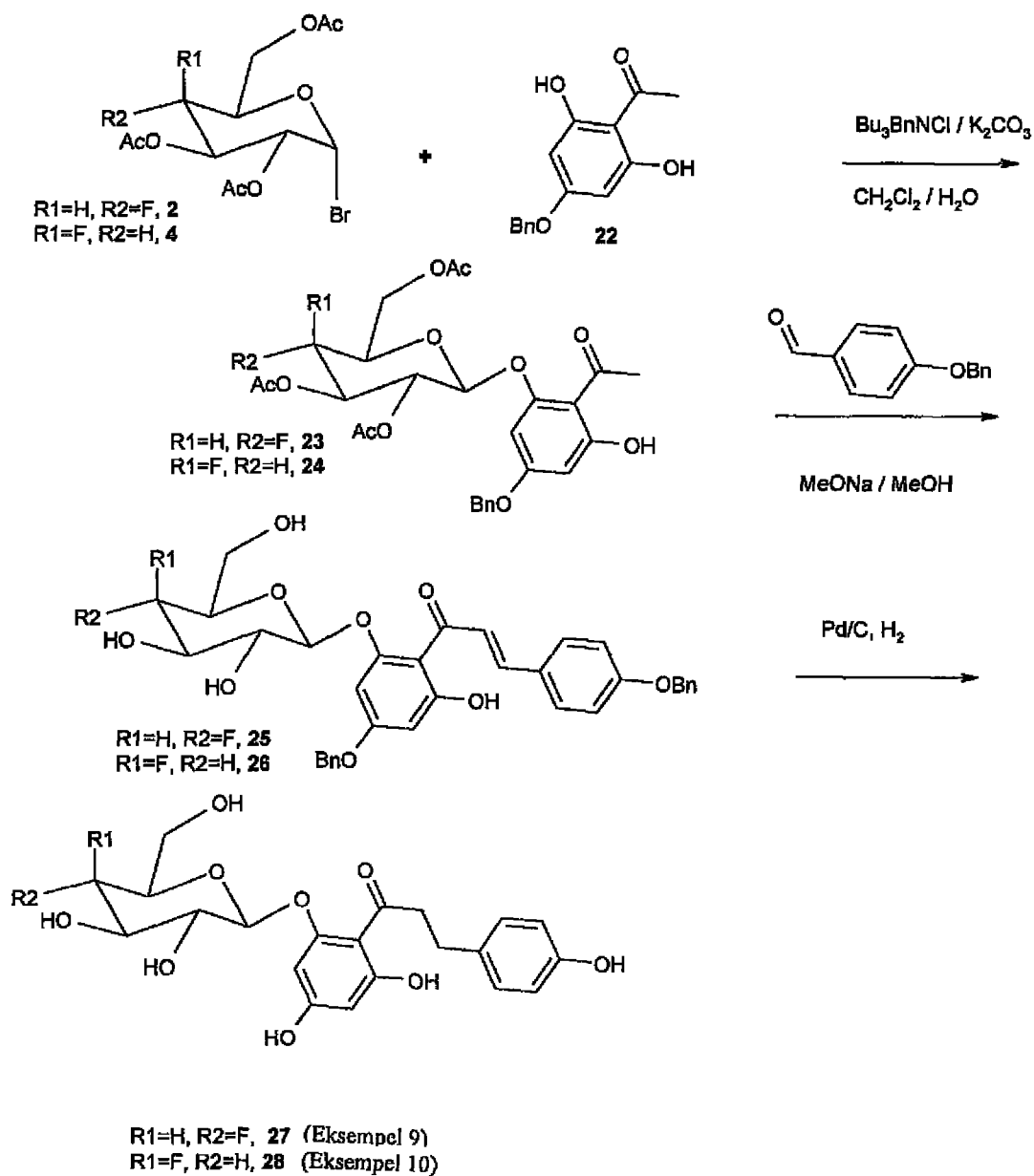


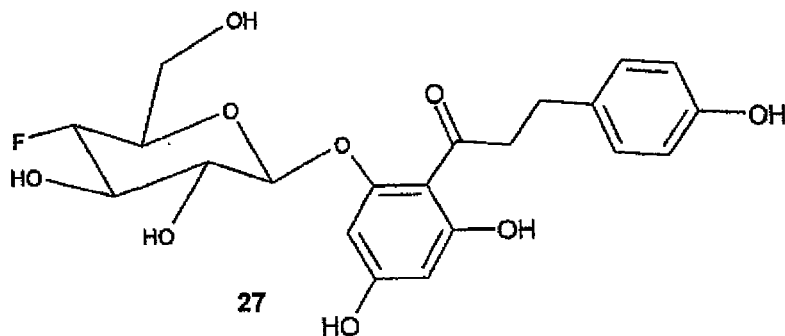
20

200 mg forbindelse 18 (renhet rundt 50%) og 350 mg p-benzylloksybenzaldehyd (Fluka) ble omsatt analogt syntesen av forbindelse 20. 36 mg 21 ble oppnådd som et fargeløst faststoff. $C_{22}H_{25}FO_8$ (436.44) MS(ESI) 481.08 ($M + CHO_2^-$).

25

40

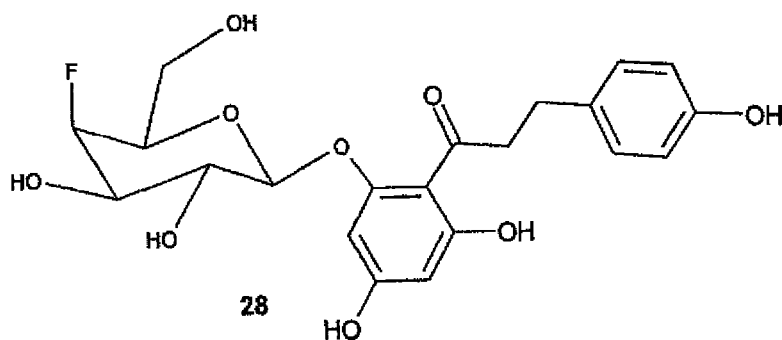


Eksempel 9 (forbindelse 27)

5

350 mg bromid **2**, 100 mg fenol **22** og 350 mg p-benzyloksybenzaldehyd (Fluka) ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **21**. 40 mg av **27** ble oppnådd som et fargeløst faststoff. $C_{21}H_{23}FO_9$ (438.41) MS(ESI) 483.15 ($M + CHO_2^-$).

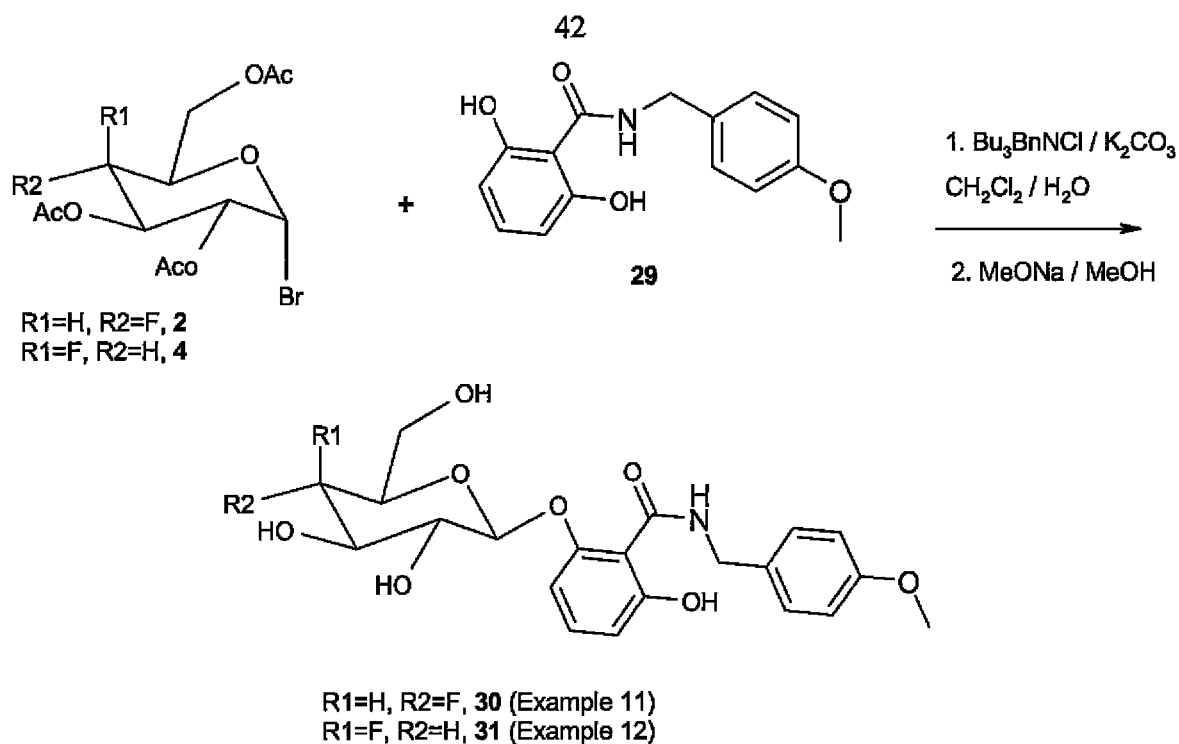
10

Eksempel 10 (forbindelse 28)

15

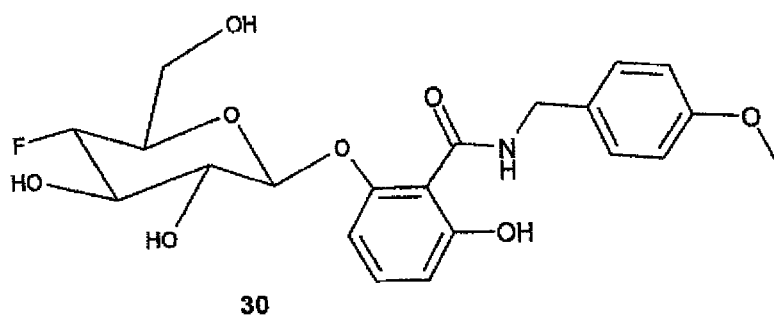
110 mg bromid **4**, 80 mg fenol **22** og 350 mg p-benzyloksybenzaldehyd (Fluka) ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **21**. 50 mg av **28** ble oppnådd som et fargeløst faststoff. $C_{21}H_{23}FO_9$ (438.41) MS(ESI) 483.15 ($M + CHO_2^-$).

20

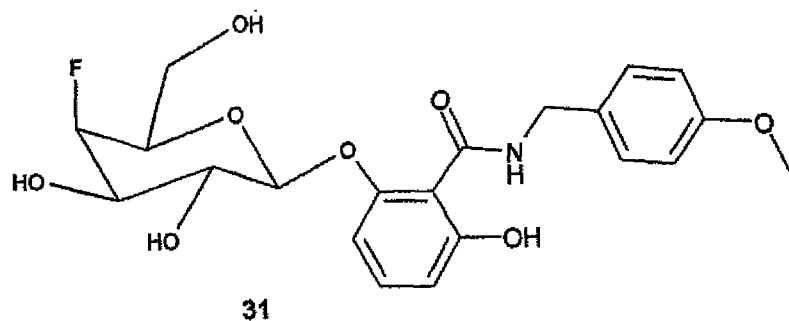


Eksempel 11 (forbindelse 30)

5



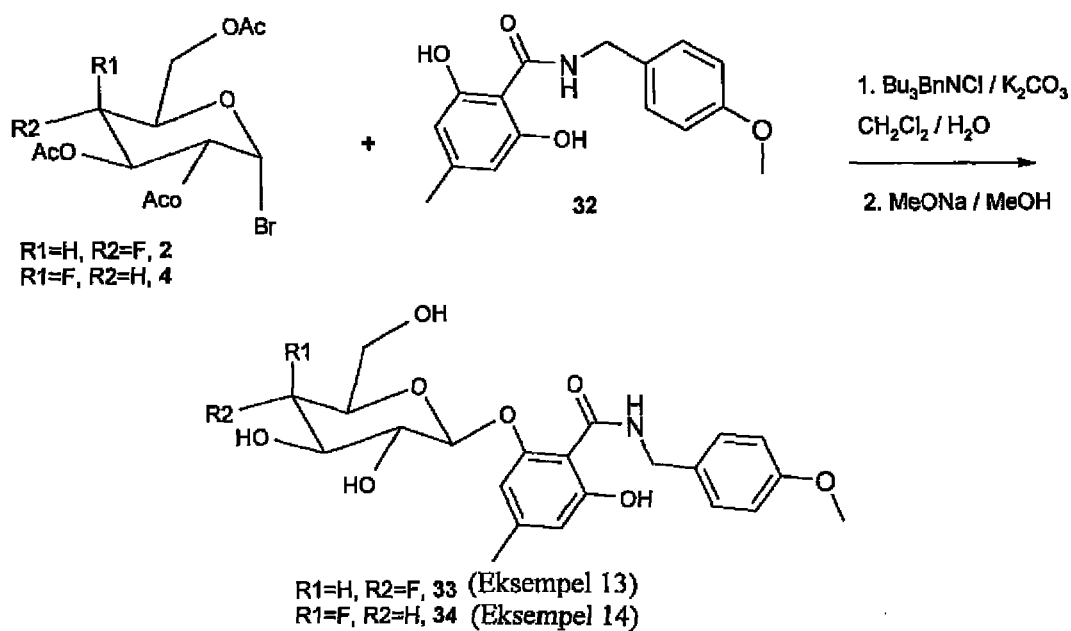
- 10 200 mg bromid 2 og 300 mg fenol 29 ble omsatt analogt syntesen av forbindelse 14.
 40 mg av 30 ble oppnådd som et fargeløst faststoff.
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_8$ (437.43) MS(ESI) 482.15 ($\text{M} + \text{CHO}_2^-$).

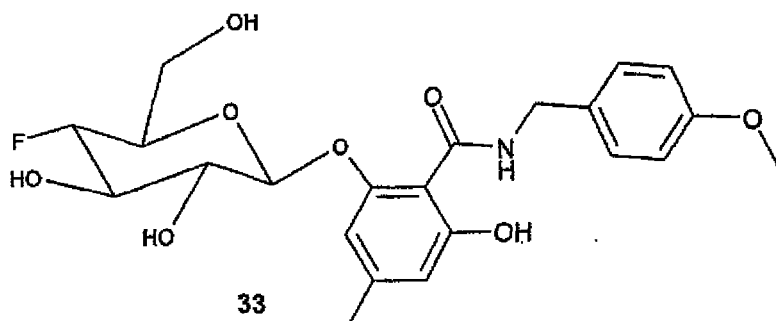
Eksempel 12 (forbindelse 31)

5

200 mg bromid **4** og 300 mg fenol **29** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **14**.
 115 mg av **31** ble oppnådd som et fargeløst faststoff.
 $C_{21}H_{24}FNO_8$ (437.43) MS(ESI) 482.15 ($M + CHO_2^-$).

10



Eksempel 13 (forbindelse 33)

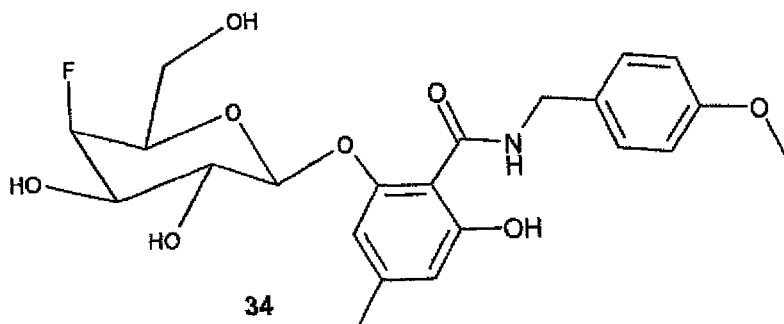
5

200 mg bromid 2 og 300 mg fenol 32 ble omsatt analogt syntesen av forbindelse 14.

80 mg av 33 ble oppnådd som et fargeløst faststoff.

$C_{22}H_{26}FNO_8$ (451.45) MS(ESI) 496.17 ($M + CHO_2^-$).

10

Eksempel 14 (forbindelse 34)

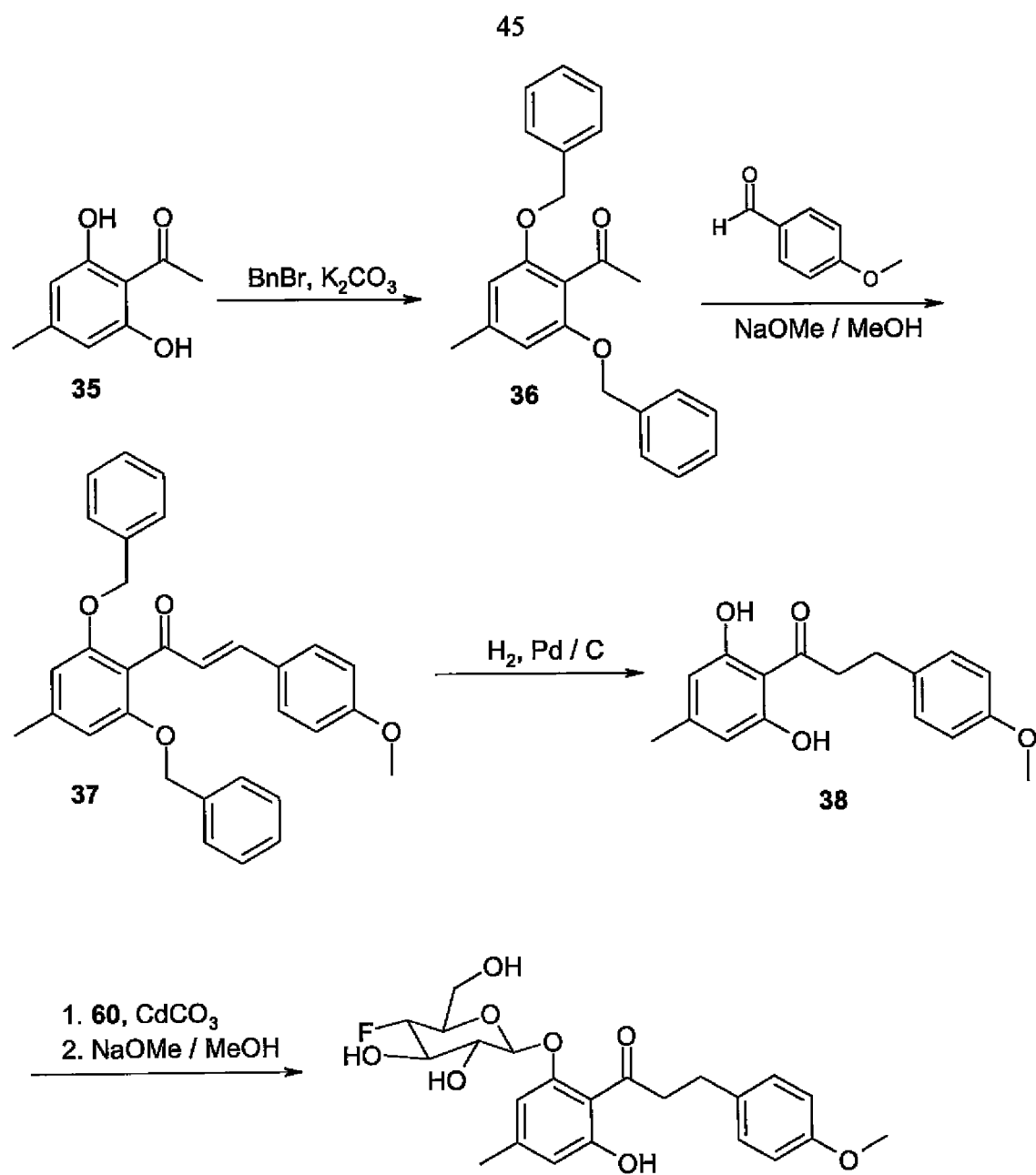
15

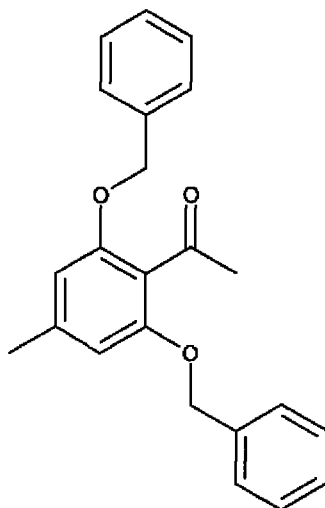
200 mg bromid 4 og 300 mg fenol 32 ble omsatt analogt syntesen av forbindelse 14.

130 mg av 34 ble oppnådd som et fargeløst faststoff.

$C_{21}H_{24}FNO_8$ (451.45) MS(ESI) 496.15 ($M + CHO_2^-$).

20

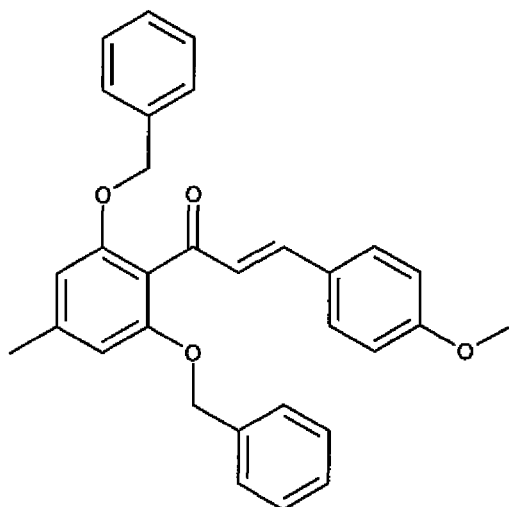


1-(2,6-Bisbenzyloksy-4-metylphenyl)etanon 36

5

36

- 1,62 g (9,75 mmol) 1-(2,6-dihydroksy-4-metylphenyl)etanon (**35**) ble oppløst i 30 ml dimetylformamid, og 4,0 ml (33,7 mmol) benzylbromid og 13,8 g (100 mmol)
- 10 kaliumkarbonat ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble det tilsatt vann og ekstrahert to ganger med eddiksyreetyler. De forente, organiske faser ble vasket med mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn på en rotasjonsfordamper. 1,35 g (40%) av forbindelse **36** ble oppnådd som et fargeløst krystallinsk produkt.
- 15 $C_{23}H_{22}O_3$ (346.2) MS (ESI⁺): 347.15 (M+H⁺).

1-(2,6-Bisbenzyloksy-4-metylphenyl)-3-(4-metoksyfenyl)propenon 37**37**

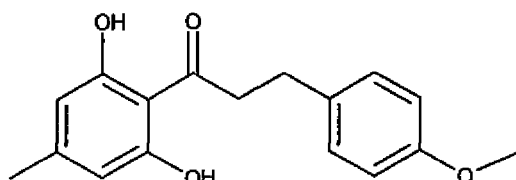
5

3,46 g (10 mmol) 1-(2,6-bisbenzyloksy-4-metylphenyl)etanon (**36**) ble oppløst i 150 ml etanol, og 1,34 ml p-anisaldehyd ble tilsatt. Deretter ble det dryppet til 7 ml vandig kaliumhydroksidoppløsning. Reaksjonen ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Halvparten av oppløsningsmidlet ble så trukket av på en rotasjonsfordamper. Under isavkjøling ble det nøytralisert med 2 M saltsyre og deretter ble blandingen ristet ut med vann og eddiksyreectylester tre ganger. De organiske faser ble forenet, vasket med mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn på en rotasjonsfordamper. Den isolerte olje ble utkrystallisert. Krystallene ble omrørt i dietyleter, suget av og tørket. 4,3 g (92%) av forbindelse **37** ble oppnådd som et fargeløst faststoff. g/mol $C_{31}H_{28}O_4$ (464.2) MS (ESI⁺): 465.10 (M+H⁺).

15

1-(2,6-Dihydroksy-4-metylphenyl)-3-(4-metoksyfenyl)propan-1-on 38

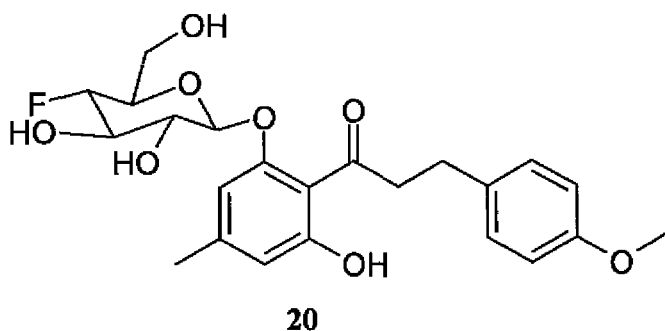
20

**38**

1,50 g (3.23 mmol) 1-(2,6-bisbenzyloksy-4-metylphenyl)etanon (**37**) ble oppløst i 40 ml eddiksyreetyleter og hydrert under argon med 400 mg 10% palladium på aktiv kull i en hydreringsautoklav ved 3 bar og romtemperatur i 2 timer. Katalysatoren ble så
 5 frafiltrert, det hele vasket med eddiksyreetyleter og den oppnådde oppløsning dampet
 inn på en rotasjonsfordamper. Råproduktet ble renset ved søylekromatografi over SiO₂
 med etylacetat/n-heptan 1:3. Det ble isolert 600 mg av produkt **38** (65%) som et
 fargeløst faststoff.

C₁₇H₁₈O₄ 286.3 MS (ESI⁺): 287.10 (M+H⁺).

10 Referanseeksempel 7 (forbindelse 20)

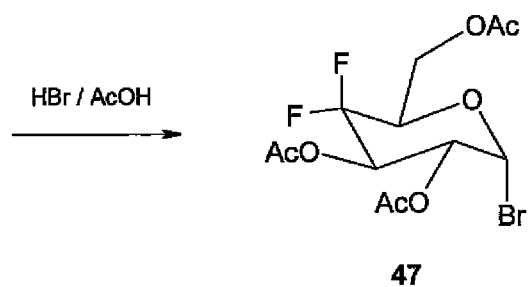
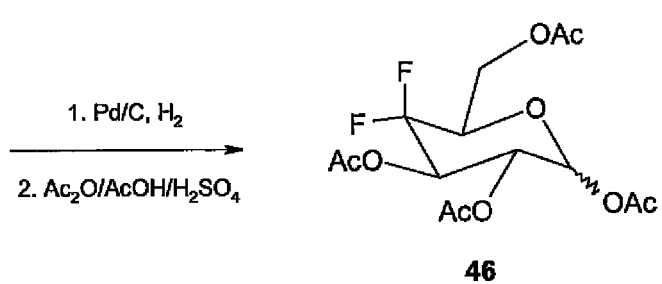
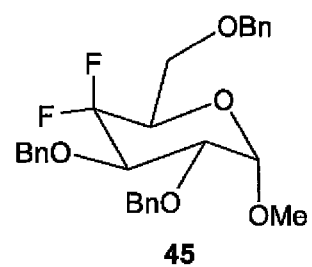
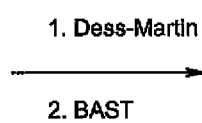
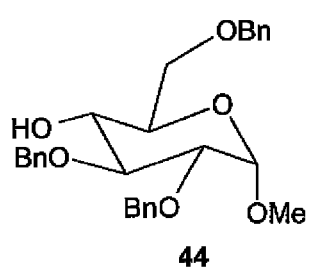
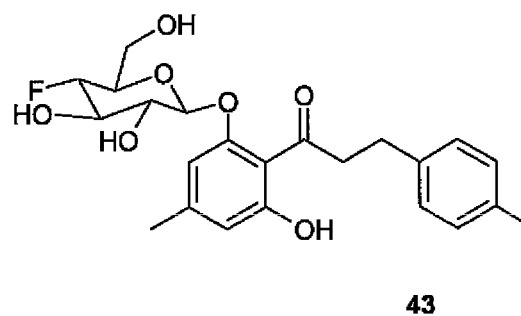
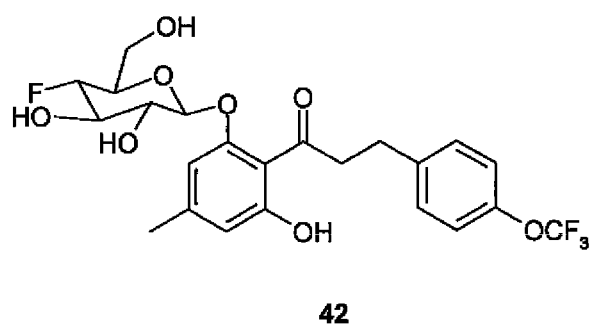
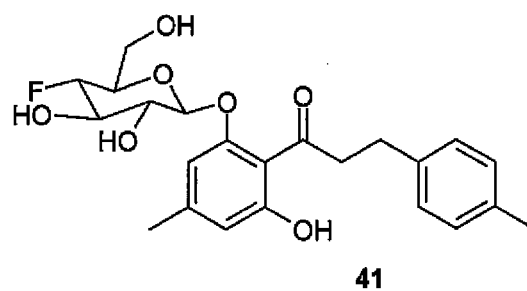
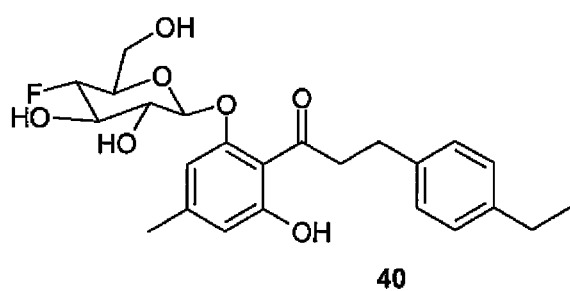


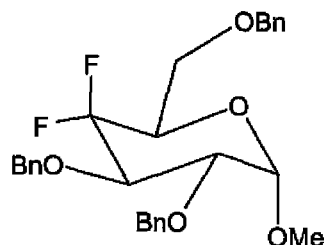
15

174,4 mg (0,61 mmol) av forbindelse **38** ble oppløst i 50 ml toluen, og det ble tilsatt
 340 mg (0,61 mmol) av bromid **60** og 421 mg kadmiumkarbonat (2,44 mmol).
 Reaksjonsblandingen ble brakt til tilbakeløp i 1 time på en vannseparator.
 20 Kadmiumkarbonatet ble frafiltrert og den oppnådde, klare oppløsningen dampet inn på
 en rotasjonsfordamper. Råproduktet ble suspenderet i 25 ml metanol, det ble tilsatt
 5,0 ml av en 0,5 M metanolisk NaOMe oppløsning og det hele ble omrørt ved
 romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsoppløsningen ble nøytralisert ved tilsetning av
 metanolisk HCl og renset ved flashkromatografi (SiO₂, EtOAc/heptan 1:4 → 1:1).
 25 78,8 mg (29%) av forbindelse **20** ble oppnådd som et fargeløst faststoff.
 C₂₃H₂₇FO₈ 450.5 MS (ESI⁺): 473.15 (M+Na⁺).

På analog måte fremstilles forbindelsene **40** (Eksempel 15), **41** (Eksempel 16), **42**
 30 (Eksempel 17) og **43** (Eksempel 18).

49



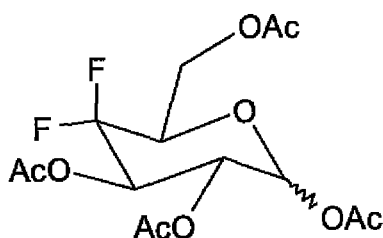
1-Metoksy-4-deoksy-4,4-difluor-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glukose 45

5

45

3,69 g (7,9 mmol) 1-metoksy-2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glukose **44** (Tetrahedron Asymmetry 11 (2000) 385-387) ble oppløst i 110 ml metylenklorid og, under argon ble det dryppet til 3,6 g (8,5 mmol) Dess-Martin reagens (Aldrich). Etter 3 timer ved romtemperatur ble det fortynnet med 300 ml eddikester/*n*-heptan (1:1) og vasket 1 × med NaHCO₃ oppløsning og 1 × med Na₂S₂O₃ oppløsning. Den organiske fase ble filtrert over kieselgel og dampet inn. Resten ble separert ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/*n*-heptan 1:1). Det ble oppnådd 2,9 g (79%) keton. Dette ble oppløst i 30 ml metylenklorid, under argon ble det tildryppet 4 ml BAST (Aldrich). Etter 20 timer ved romtemperatur ble det fortynnet med 200 ml eddikester og det ble vasket forsiktig med kald NaHCO₃ oppløsning (sterk brusing). Den organiske fase ble filtrert over kieselgel og dampet inn. Resten ble separert ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/*n*-heptan 1:1). 2,6 g (85%) av **45** ble oppnådd som fargeløst olje.

20

4-Deoksy-4,4-difluor-1,2,3,6-tetra-O-acetyl- α -D-glukose 46

25

46

2,3 g (4,7 mmol) **45** og 2 g Pd/C (10% Pd) ble oppløst i 150 ml metanol og 10 ml eddiksyrer og hydret under en 5 bar hydrogenatomsfære i 16 timer ved romtemperatur.

Reaksjonsoppløsningen ble inndampet og resten rensset ved flashkromatografi (metylen klorid/metanol/konsentrert ammoniakk, 30/5/1). Det ble oppnådd et utbytte på 850 mg (83%) 1-metoksy-4-deoksy-4,4-difluor-alfa-D-glukose som et hvitt amorft faststoff. $C_7H_{12}F_2O_5$ (214.17) MS(DCI): 215.4 ($M + H^+$).

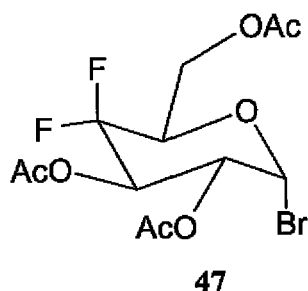
5

Av dette ble 700 mg (3,3 mmol) oppløst i 3,5 ml eddiksyre og 6,3 ml eddiksyreanhydrid. Etter tilsetning av 0.2 ml konsentrert H_2SO_4 ble det hele omrørt i 5 timer ved 60°C. Reaksjonsoppløsningen ble så helt på en blanding av 30 g is og 30 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket to ganger til med vandig NaCl oppløsning, filtrert over litt kieselgel og dampet inn. Resten ble separert ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/n-heptan 1:1). Det ble oppnådd 300 mg (25%) **46** som en anomerblanding.

10

$C_{14}H_{18}F_2O_9$ (368.29) MS(DCI): 369.3 ($M + H^+$).

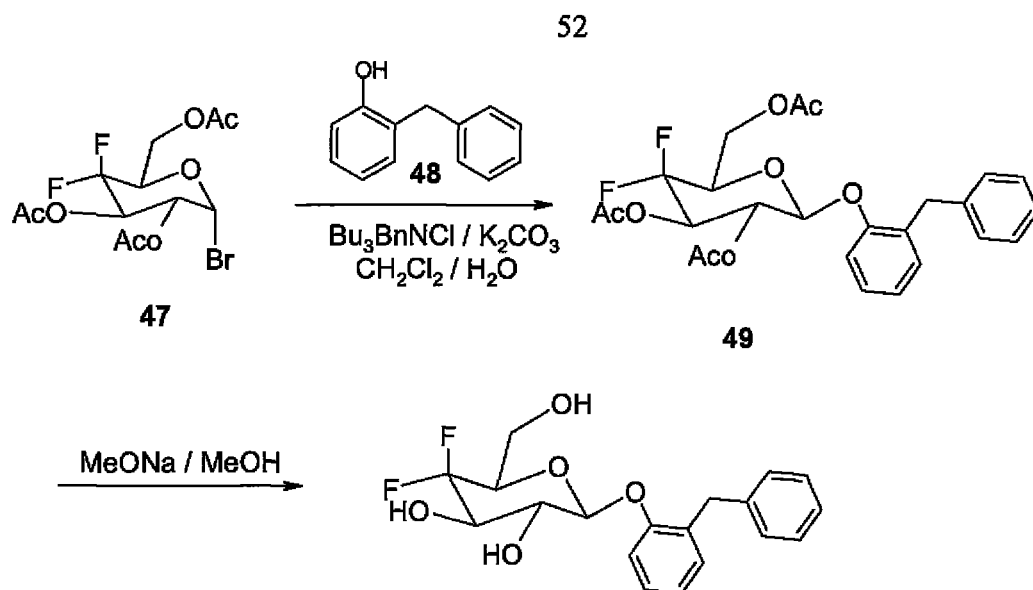
15 **1-Bromo-4-deoksy-4,4-difluor-2,3,6-tri-O-acetyl-alfa-D-glukose 47**



20

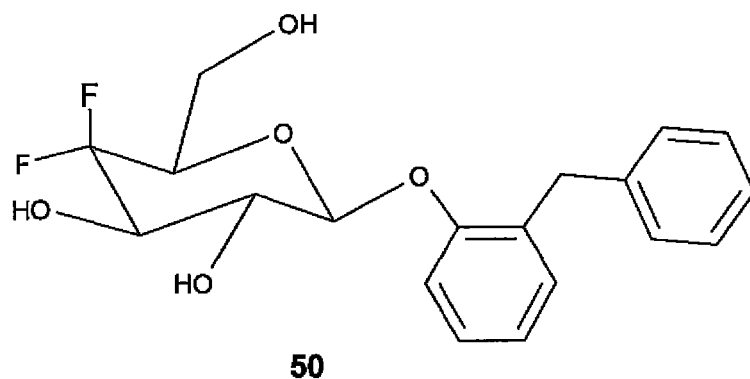
300 mg (0,8 mmol) tetraacetat **46** ble oppløst i 13 ml 33% HBr i iseddik og det hele ble hensatt i 6 timer ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble så helt på en blanding av 10 g is og 10 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket to ganger til med vandig NaCl oppløsning, filtrert over litt kieselgel og dampet inn. Resten ble separert ved kromatografi på kieselgel (etylacetat/heptan 1:1). Det ble oppnådd 112 mg (35%) **47** som et fargeløst faststoff. $C_{12}H_{15}BrF_2O_7$ (389.15) MS(DCI): 389.2 ($M + H^+$).

25



50 (Eksempel 19)

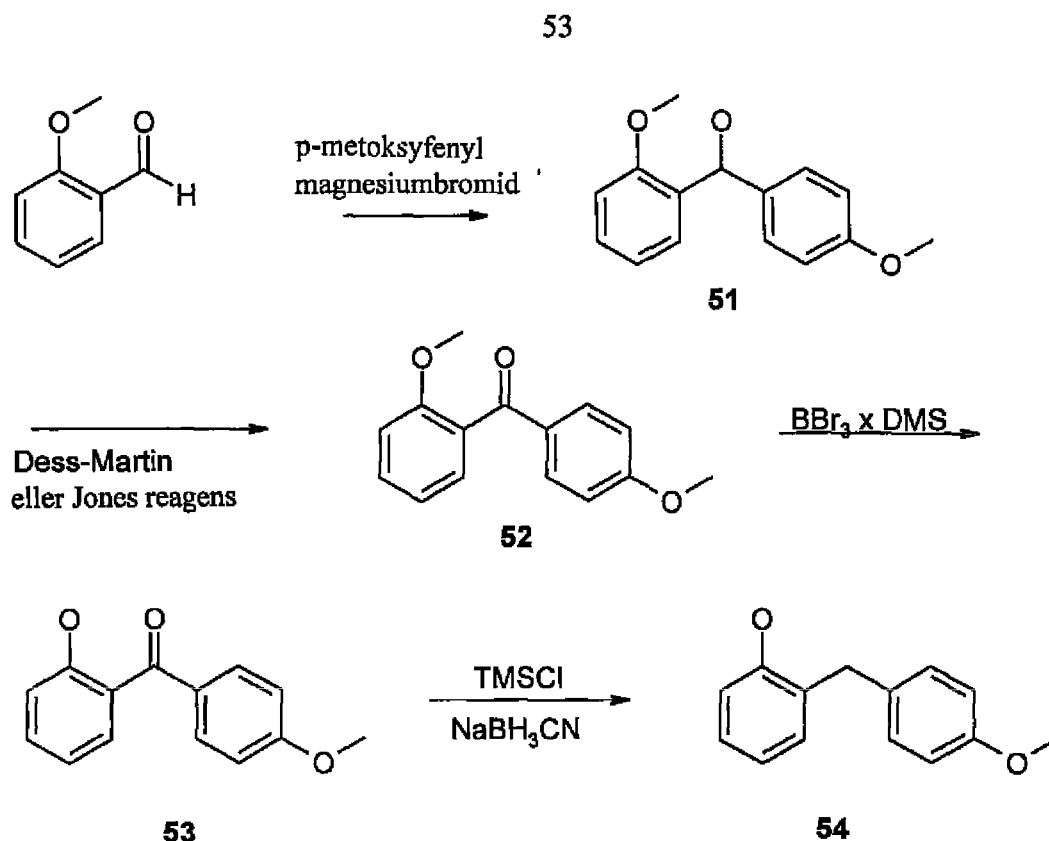
5

Eksempel 19 (forbindelse 50)

10

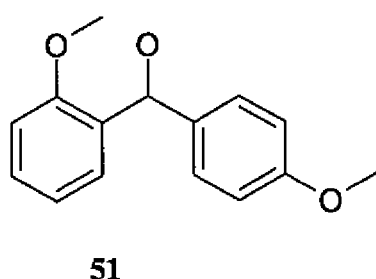
100 mg (0,47 mmol) 2-benzylfenol (Aldrich) og 40 mg (0,10 mmol) difluorbromid **47** ble omsatt analogt syntesen av forbindelse **9**, og 21 mg av **50** ble oppnådd som et fargeløst faststoff. $C_{19}H_{20}F_2O_5$ (366.37) MS(ESI) 411.15 ($M + CHO_2^-$).

15



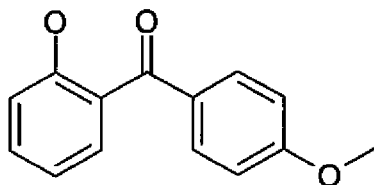
(4-Metoksyfenyl)-(2-metoksyfenyl)metanol 51

5



- 10 1,5 g o-anisaldehyd ble oppløst i THF og avkjølt til 0°C. Til dette ble det satt 24,2 ml 4-metoksyfenylmagnesiumbromid (0,5 M in THF). Reaksjonsoppløsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur, så helt i 20% NH_4Cl oppløsning og ekstrahert med etylacetat. Man oppnådde 2,63 g av produktet som kan anvendes videre uten ytterligere rensing.

- 15 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.29) MS (ESI^+) 227.05 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺

(4-Metoksyfenyl)-(2-metoksyfenyl)metanon 52

5

52

2,63 g (4-metoksyfenyl)(2-metoksyfenyl)metanol **51** ble oppløst i diklormetan, og det ble tilsatt 5,03 g Dess-Martin reagens. Satsen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur.

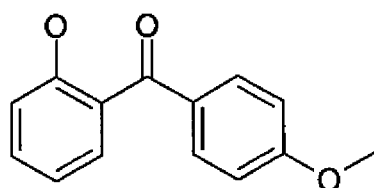
Deretter ble det tilsatt 20% Na_2SO_3 og NaHCO_3 oppløsning, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Den organiske fase ble ekstrahert med mettet NaCl oppløsning og tørket over natriumsulfat. Oppløsning ble inndampet under vakuum og renses ved søylefiltering. Det ble oppnådd 2,61 g **52**. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (242.28) MS (ESI^+) 243.04 ($\text{M}+\text{H}^+$)

15

Alternativt kan oksidasjonen skje med Jones reagens:

155 mg (4-metoksyfenyl)(2-metoksyfenyl)metanol **51** ble oppløst i 10 ml aceton, og 2 ml Jones reagens ble tilsatt dråpevis. Etter 2 timer ved romtemperatur ble det tilsatt 50 l MTB eter og 30 ml vann. Den organiske fase ble vasket flere ganger med vann, den organiske fase ble ekstrahert med mettet NaCl oppløsning, det hele ble tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørr tilstand. Det således oppnådde produkt i en mengde av 126 mg har en tilstrekkelig renhet for den videre anvendelse.

25

(2-Hydroksyfenyl)(4-metoksyfenyl)metanon 53

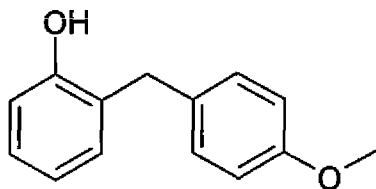
30

53

2,61 g (4-metoksyfenyl)(2-metoksyfenyl)metanon **52** ble oppløst i diklormetan. Satsen ble avkjølt i et isbad og det ble tilsatt 3,71 g borontribromid-dimetylsulfidkompleks. Satsen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Deretter ble reaksjonen avbrutt ved at det hele ble helt i isvann hvorefter diklormetanfase separerte og den vandige fase ble ekstrahert flere ganger med etylacetat. De forente, organiske faser ble vasket med vann og natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble kromatografert med etylacetat/heptan over kieselgel. Det ble oppnådd 1,26 g av produktet. $C_{14}H_{12}O_3$ (228.25) MS (DCI) 229.2 ($M+H^+$)

10

2-(4-Metoksybenzyl)fenol **7**



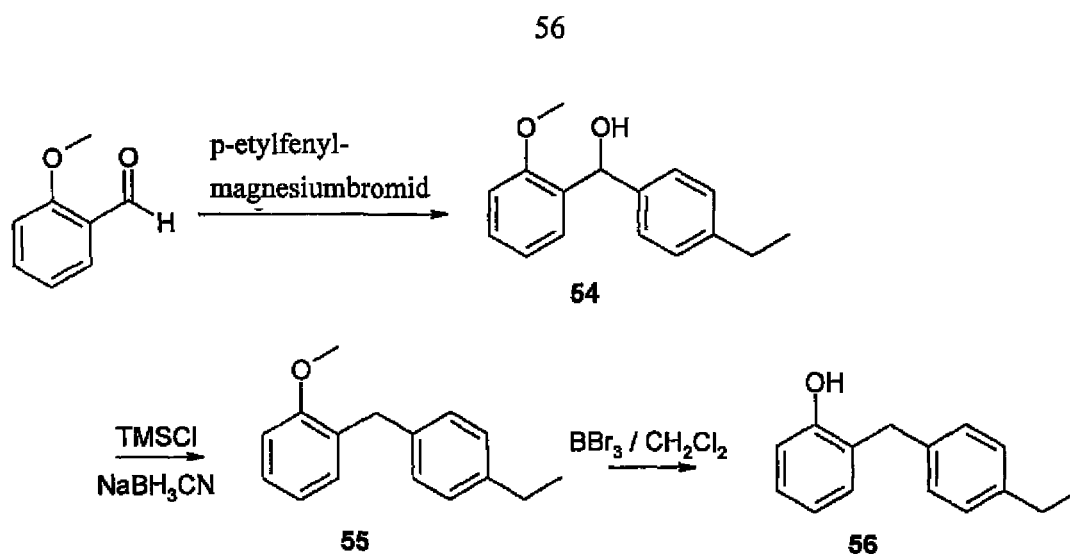
15

7

0,78 g (2-hydroksyfenyl)(4-metoksyfenyl)metanon ble oppløst i acetonitril og avkjølt til 0°C. 2 ml TMSCl ble dryppet til satsen og deretter ble det tilsatt 1 g natriumcyanoborhydrid. Det hele ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur.

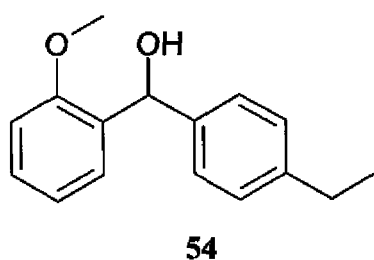
Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med diklormetan og filtrert over celitt. Den organiske fase ble ekstrahert med vann og mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum. Råproduktet ble kromatografert over kieselgel med etylacetat/heptan (1/2). Det ble oppnådd 0,72 g av det ønskede produkt. $C_{14}H_{14}O_2$ (214.27) MS (ESI⁺):232.20 ($M+NH_4^+$)⁺

25



(4-Etylfenyl)(2-metoksyfenyl)metanol 54

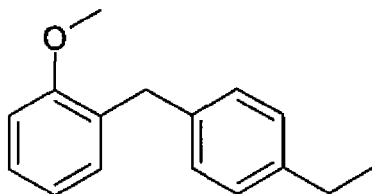
5



10

1,01 g *o*-anisaldehyd ble oppløst i THF og avkjølt til 0°C. Dertil ble tilsatt 16,29 ml 4-etylfenylmagnesium-bromid (0,5 M i THF). Reaksjonsoppløsningen ble omrørt ved romtemperatur, og så helt i 20% NH₄Cl oppløsning og ekstrahert med etylacetat. Det ble oppnådd 1,92 g av produktet som kunne anvendes videre uten ytterligere rensing.

15 C₁₆H₁₈O₂ (242.32) MS (ESI⁺) 225.15 (M-OH)⁺

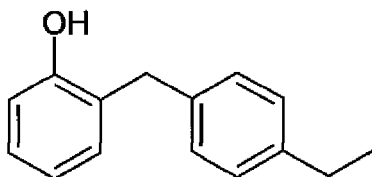
4-Etylfenyl(2-metoksyfenyl)metan 55

5

55

1,34 g (4-etylfenyl)(2-metoksyfenyl)metanol ble oppløst i acetonitril og avkjølt til 0°C. Det ble tilsatt 1,50 g natriumcyanoborhydrid og deretter 3,00 ml trimetylsilylchlorid. Satsen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert
10 over celitt og ekstrahert med mettet NaCl oppløsning. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble kromatografert over kieselgel med etylacetat/heptan (1/12). Det ble oppnådd 0,83 g av produktet.
 $C_{16}H_{18}O$ (226.32) MS (DCI) 227.4 ($M+H^+$)

15

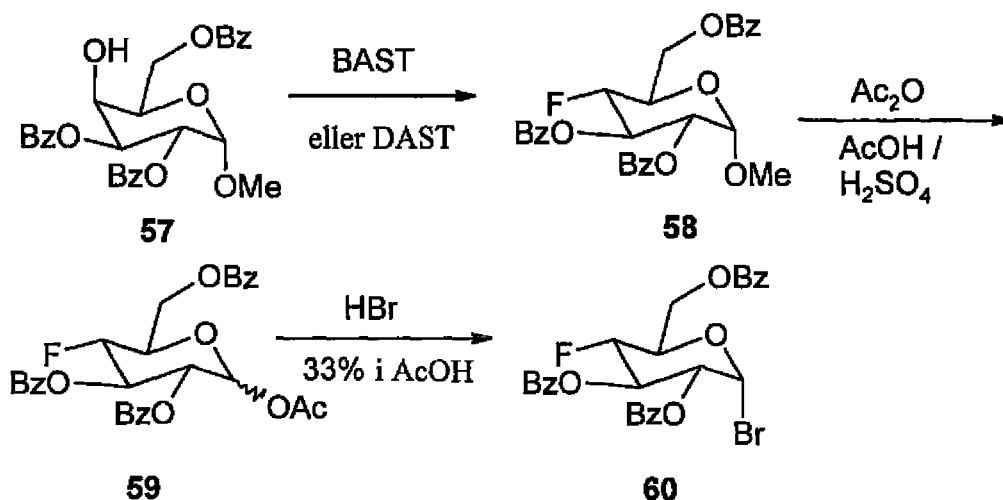
2-(4-Etylbenzyl)fenol 56

20

56

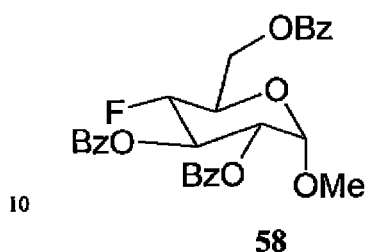
0,83 g (4-etylfenyl)(2-metoksyfenyl)metan **55** ble oppløst i diklormetan. Dertil ble det dryppet 11,0 ml borontribromid (1 M in CH_2Cl_2). Satsen ble omrørt i 5 timer ved romtemperatur, det ble tilsatt vann og diklormetanfasen ble separert. Den vandige fasen
25 ble ekstrahert med etylacetat. De forente organiske faser ble vasket med vann og NaCl oppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Det ble oppnådd 0,77 g som et råprodukt som kunne renses kromatografisk.
 $C_{15}H_{16}O$ (212.29) MS (ESI): 235.20 ($M+Na^+$)

58



5

Metyl 2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-fluor-4-deoksy- α -D-glukopyranosid 58



10

Man gikk ut fra 3 g metyl 2,3,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-galaktopyranosid **57** (Reist et al.,
 15 J.Org.Chem 1965, 30, 2312) i diklormetan og dette ble avkjølt til -30°C . Deretter ble det
 tildryppet 3,06 ml [bis(2-metoksyetyl)amino]svoveltrifluorid (BAST).

Reaksjonsoppløsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Satsen
 ble fortynnet med diklormetan, og den organiske fase ekstrahert med H_2O , NaHCO_3
 oppløsning og mettet NaCl oppløsning. Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 og
 20 dampet inn. Råproduktet ble krystallisert fra etylacetat og heptan. Det ble oppnådd
 1,95 g **58** som et fargeløst faststoff.

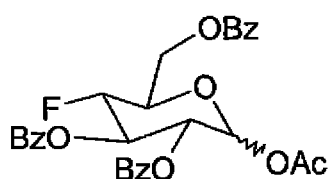
$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508.51) MS (ESI⁺) 526.18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

59

Alternativt kan reaksjonen også utføres under anvendelse av 2,8 ekvivalent dietylaminosvovelfluorid (DAST); herved bringes reaksjonsoppløsningen til tilbakeløp i 8 timer etter ferdig tilsetning. Opparbeidingen skjer analogt det som er beskrevet ovenfor.

5

1-*O*-Acetyl-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-fluor-4-deoksyglukose 59



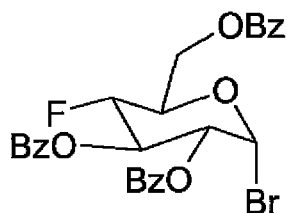
10

59

12 g metyl 2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-fluor-4-deoksy- α -D-glukopyranosid **58** ble suspendert i 150 ml eddiksyreanhydrid. 8,4 ml konsentrert svovelsyre ble blandet med 150 ml iseddik og tilsatt til satsen under isavkjøling. Det hele ble omrørt ved romtemperatur i 60 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i NaHCO₃ oppløsning, og denne oppløsning ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble ekstrahert med NaCl oppløsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat/heptan. Det ble oppnådd 5,97 g av produktet som et fargeløst faststoff.

20 C₂₉H₂₅FO₉ (536.52) MS (ESI⁺) 554.15 (M+NH₄⁺)

2,3,6-Tri-*O*-benzoyl- 4-fluor-4-deoksyglukosylbromid 60



25

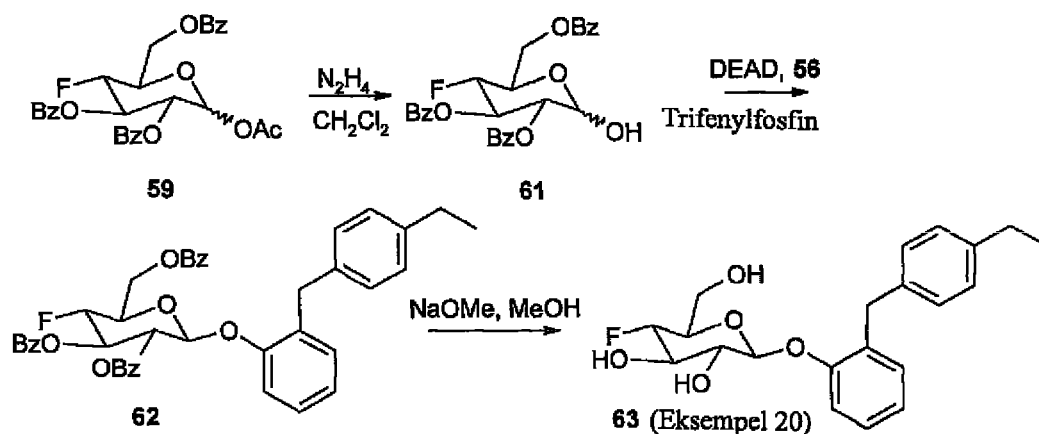
60

1,44 g 1-*O*-acetyl-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-fluor-4-deoksyglukose ble oppløst i 20 ml bromhydrogensyre i iseddik (33%) og omrørt ved romtemperatur. Etter 5 timer ble satsen helt på isvann og den vandige fase ekstrahert 3 ganger med diklormetan. Den

30

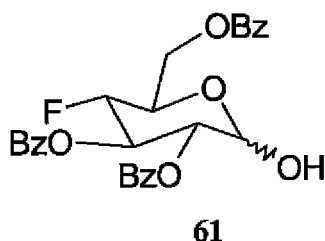
samlede organiske fase ble ekstrahert med mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørr tilstand. Råproduktet ble filtrert med etylacetat/heptan 70:30 over en kieselgelsøyle og man oppnår 1,40 g av produktet som fast stoff.

5 $C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557.37) MS (ESI^+) 574.05/576.05 ($M+NH_4^+$)



10

2,3,6-Tri-O-benzoyl-4-fluor-4-deoksyglukose 61

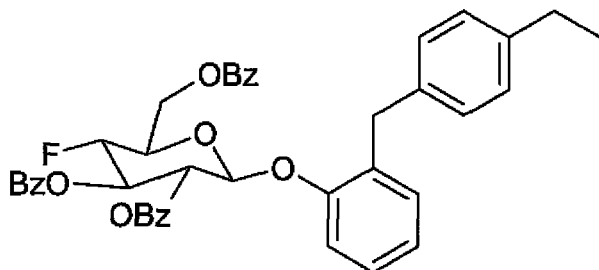


15

1,60 g 1-O-acetyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluor-4-deoksyglukose ble oppløst i
 20 diklormetan. Til denne oppløsning ble det tilsatt 173 μ l hydrazinhydrat. Etter 16 timer
 ble reaksjonsoppløsningen fordelt mellom diklormetan og H_2O . Den organiske fase ble
 ekstrahert med NaCl oppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørr
 tilstand. Råproduktet ble renset ved søylefiltrering. Det ble oppnådd 1,22 g av det
 ønskede produkt.

25 $C_{27}H_{23}FO_8$ (494.48) MS (ESI^+): 512.15 ($M+NH_4^+$).

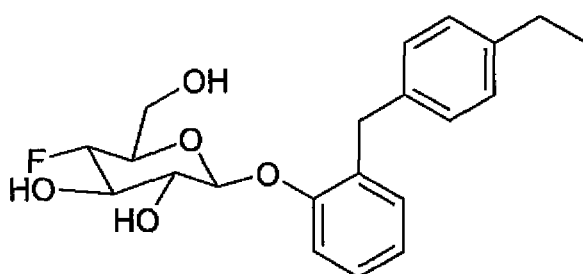
61

Forbindelse 62

5

62

- 248 mg 2-(4-etylbenzyl)fenol (**56**), 550 mg 2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-fluor-4-deoksyglukose (**61**) og 335 mg trifenyfosfin ble avkjølt i 2 ml tørr diklormetan under argon til 0°C. Langsomt dryppes det til 0,193 ml dietylazodikarboksylat. Løsningen ble
 10 brakt til romtemperatur og omrørt over natten. Oppløsningen ble fortynnet med diklormetan og med vann, 0,5 M NaOH og ekstrahert med mettet NaCl oppløsning. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum. Resten ble rensert kromatografisk (heptan:etylacetat 3:1). Det ble oppnådd 200 mg av det ønskede produkt.
- 15 $C_{42}H_{37}FO_8$ (688.76) MS (ESI): 706.30 ($M+NH_4$)⁺.

Eksempel 20 (forbindelse 63)

20

63 (Eksempel 20)

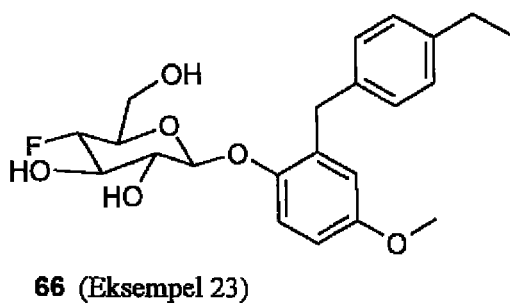
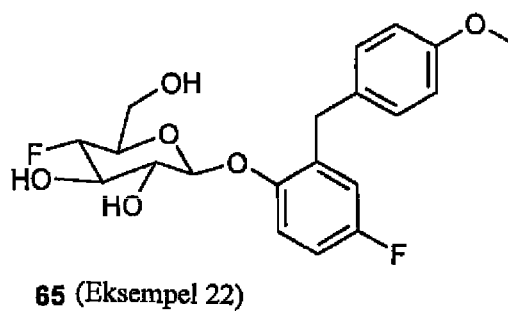
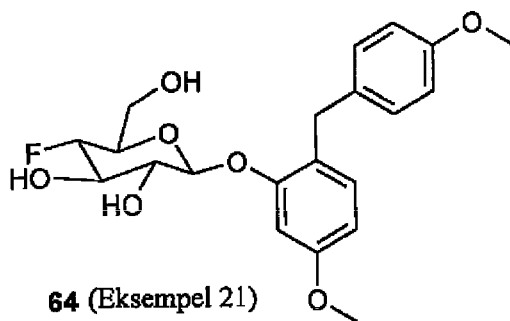
- 200 mg **62** ble tatt opp i 10 ml absolutt metanol, og det tilsettes 1 ml
 25 natriummetanolatoppløsning (10 mg natriummetanolat per ml metanol). Oppløsningen ble omrørt i 8 timer. Natrium ble fjernet ved tilsetning av Amberlyst 15 (H^+ form), ionebytteren ble filtrert av og resten ble vasket grundig. Det oppnådde produkt ble

renset ved kieselgelfiltrering (diklormetan:metanol 96:4). Det ble oppnådd 56 mg av det ønskede produkt.

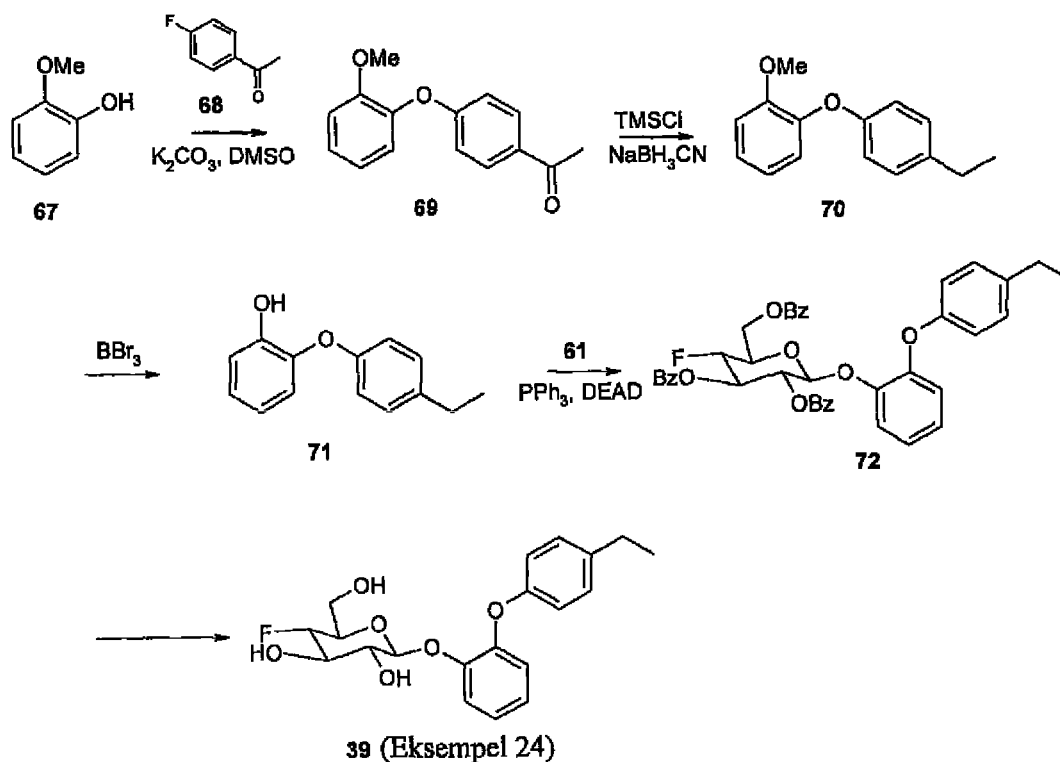
$C_{21}H_{25}FO_5$ (376.43) MS (ESI): 394.25 ($M+NH_4^+$)

5

De følgende eksempler fremstilles analogt eksempel 20 under anvendelse av de tilsvarende aglykoner:



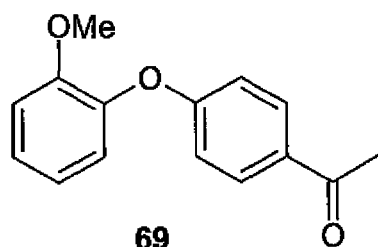
De tilsvarende glykoner kan for eksempel oppnås i henhold til den forbindelse 7 eller 56 beskrevne metode.



5

1-[4-(2-Metoksyfenoksy)fenyl]etanon 69

10

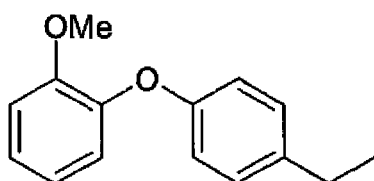


0,15 ml guaiacol 67, 167 mg 4-fluoracetofenon 68 og 335 mg kaliumkarbonat ble oppvarmet i 5 ml dimetylsulfoksid ved $170^\circ C$ i en mikrobølgeovn i 10 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble helt i vann og emulsjonen ble ekstrahert tre ganger med etyltert-butyleter. Den organiske fase ble ekstrahert to ganger med 1 N NaOH og en

gang med mettet NaCl oppløsning, tørket og dampet inn under vakuum. Det ble oppnådd 240 mg av det ønskede produkt.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242.28) MS (ESI): 215.10 ($M+H^+$).

5 **2-(4-Etylfenoksy)metoksybenzen 70**

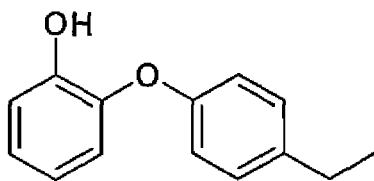


70

10

960 mg 1-[4-(2-metoksyfenoksy)fenyl]etanon **69** ble oppløst i 20 ml acetonitril og avkjølt i isbad og det ble tilsatt 1,05 g natriumcyanoborhydrid og 2,01 ml trimetylsilylklorid. Etter 1 time ble det fortynnet det med diklormetan, og filtrert over
15 celitt, hvoretter den organiske fase ble ekstrahert med natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten ble rensed ved kromatografi (heptan:etylacetat 7:1). Det ble oppnådd 710 mg av det ønskede produkt. $C_{15}H_{16}O_2$ (228.29) MS (ESI): 246.20 ($M+NH_4^+$).

20 **2-(4-Etylfenoksy)fenol 71**



71

25 710 mg 2-(4-etylfenoksy)metoksybenzen **70** ble oppløst i 5 ml absolutt diklormetan. 0,6 ml borontribromid (1 M diklormetan) ble tildryppet og oppløsningen ble omrørt i 6 timer. Det ble tilsatt ytterligere BBr_3 og det ble omrørt inntil LCMS viste at omsetningen var så å si er ferdig. Oppløsningen ble helt i isvann, den organiske fase ble

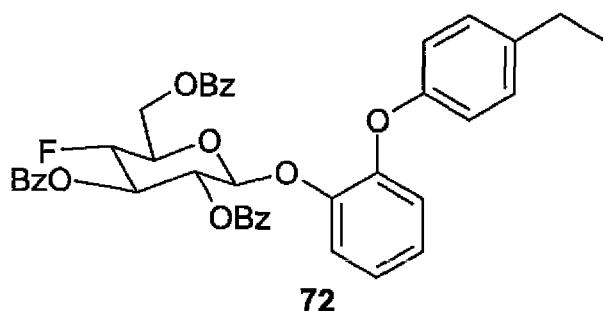
65

separert og den vandige fase ekstrahert 3 ganger med diklormetan. De kombinerte, organiske faser ble tørket, dampet inn til tørr tilstand og renset kromatografisk. Det ble oppnådd 450 mg av det ønskede produkt.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.27) MS (ESI): 215.10 ($M+H^+$).

5

Forbindelse 72

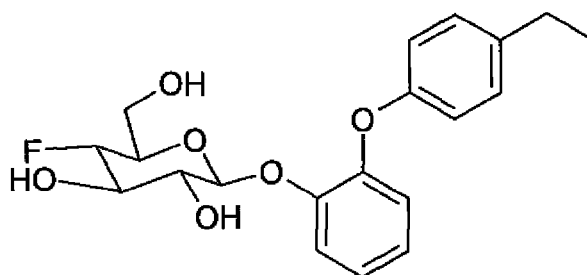


10

Forbindelse 61 (466 mg) og fenol 71 (242 mg) ble omsatt analogt syntesen av forbindelse 62. Det oppnådde produkt kan renses søylekromatografisk med heptan:etylacetat 4:1. Det ble oppnådd 240 mg av det ønskede produkt.

15 $C_{41}H_{35}FO_9$ (690.73) MS (ESI): 708.25 ($M+NH_4^+$).

Eksempel 24 (forbindelse 39)



20

39 (Eksempel 24)

230 mg forbindelse 72 ble omsatt analogt frisettingen i eksempel 20 med natriummetanolat. Forbindelse kan renses ved kieselgelkromatografi med diklormetan:metanol 96:4. Det ble oppnådd 119 mg av det ønskede produkt.

25

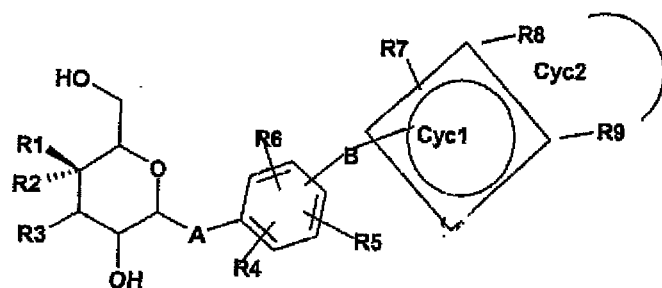
$C_{20}H_{23}FO_6$ (378.40) MS (ESI): 396.15 ($M+NH_4^+$).

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I

5



I

der

10

R1 er F eller H og R2 = F eller H;

R3 er OH, hvorved minst en av restene R1 og R2 må være F;

15 A er O;

R4, R5, R6 er hydrogen, F, Cl, Br, I, OH, (C₁-C₆)-alkyl eller (C₁-C₆)-alkoksy;B er lik (C₁-C₆)-alkandiyl, hvorved ett eller flere C atomer i alkandiylresten

20 uavhengig av hverandre kan være erstattet med -O-, -(C=O)-;

Cyc1 er fenyl;

R7, R8, R9 kan være hydrogen, F, Cl, Br, I, OH, (C₁-C₆)-alkyl eller (C₁-C₈)-alkoksy;

25

eller

R8 og R9 sammen med C-atomet de er bundet danner en furenyl- eller furanylgruppe;

30

samt deres farmasøytisk godtakbare salter.

2.

Forbindelser med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at sukkerrestene er beta(β)-forbundet og er slik der B substituenten på
5 fenylingen er i ortoposisjon til A substituenten.

3.

Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at

10

R1 er F eller H og R2 = F eller H, hvorved en av restene R1 eller R2 må være F;

R3 er OH;

15

A er O;

R4, R5, R6 er hydrogen, OH, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, F, Cl, Br, I;

20

B er (C₁-C₄)-alkandiyl, hvorved en CH₂ gruppe også kan være erstattet med
-(C=O)-, -O- eller -NH-;

Cyc1 er fenyl;

25

R7, R8, R9 er hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy, OH, F, Cl eller Br.

4.

Forbindelser med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at

30

R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F;

R1 er F og R2 er F

35

R3 er OH;

A er O;

R4, R5, R6 er hydrogen, OH, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, Br, I

B er -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -(C=O)-, -CO-NH-CH₂- eller -CO-CH₂-CH₂-, -O-, -
5 NH-;

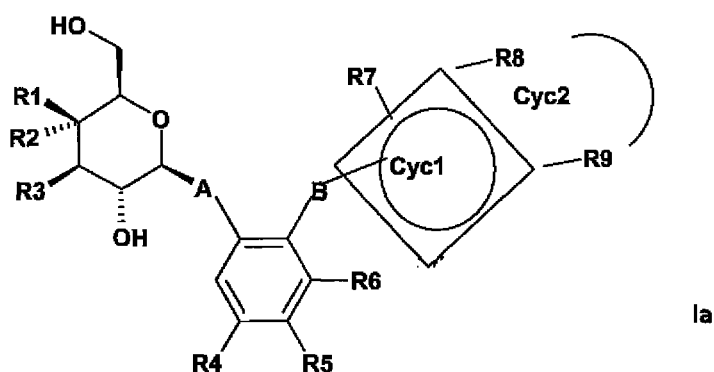
Cyc1 er fenyl;

R7, R8, R9 er hydrogen, OH, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller halogen.
10

5.

Forbindelse med formel Ia ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d formel Ia

15



der

20

R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F eller

R1 er F og R2 er F;

25 R3 er OH;

A er O;

R4 er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller OH;

30

69

R5 er hydrogen, F, metoksy eller etoksy;

R6 er hydrogen eller OH;

5 B er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ eller $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

Cyc1 er fenyli;

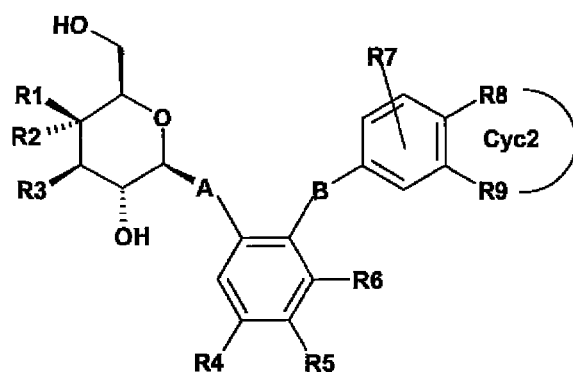
R7, R8, R9 er hydrogen, OH, Cl, (C_1-C_4) -alkyl eller (C_1-C_4) -alkoksy.

10

6.

Forbindelse med formel Ib ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d formel Ib

15



Ib

der

20 R1 er F og R2 er H eller

R1 er H og R2 er F eller

R1 er F og R2 er F;

R3 er OH;

25

A er O;

R4 er hydrogen, metyl, metoksy eller OH;

30 R5 er hydrogen, F eller metoksy;

R6 er hydrogen eller OH;

B er -CH₂-, -CO-NH-CH₂-; -O- eller -CO-CH₂-CH₂-;

5

Cyc1 er fenyl;

R7 er hydrogen;

10 R8 er hydrogen, OH, etyl, Cl eller metoksy;

R9 er hydrogen.

7.

15 Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en eller flere av forbindelsene ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6.

8.

Anvendelse av forbindelsene ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 for fremstilling av et
20 medikament for behandling av diabetes type 1 og type 2.

9.

Anvendelse av forbindelsene ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 for fremstilling av et medikament for blodsukkersenking.

25

10.

Fremgangsmåte for fremstilling av et legemiddel inneholdende en eller flere av forbindelsene ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den aktive bestanddel blandes med en farmasøytisk egnet
30 bærer og at blandingen bringes til en egnet form for administrering.