



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **335264**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

C07D 309/10 (2006.01)

A61P 5/14 (2006.01)

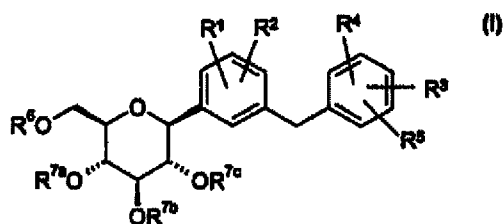
A61K 31/716 (2006.01)

Patentstyret

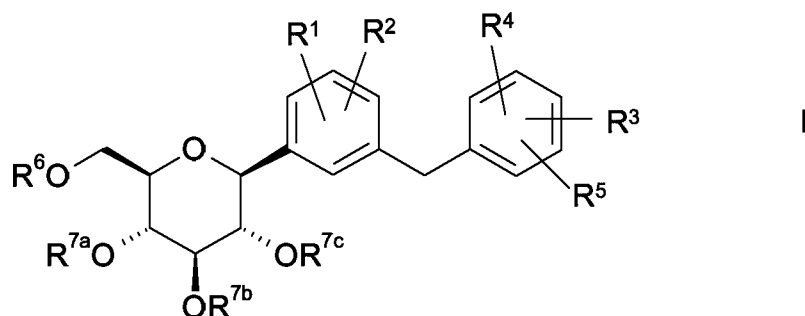
(21)	Søknadsnr	20064201	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.03.11 PCT/EP2005/02618
(22)	Inng.dag	2006.09.15	(85)	Videreføringsdag	2006.09.15
(24)	Løpedag	2005.03.11	(30)	Prioritet	2004.03.16, DE, 10 2004 012 676 2004.08.18, DE, 10 2004 040 168 2004.12.16, DE, 10 2004 061 145 2005.02.09, DE, 05002628
(41)	Alm.tilgj	2006.12.13			
(45)	Meddelt	2014.10.27			
(73)	Innehaver	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, DE-55216 INGELHEIM, Tyskland Frank Himmelsbach, Ahornweg 16, DE-88441 MITTELBIERACH, Tyskland Leo Thomas, Georg-Schubert-Strasse 221, DE-88400 BIERACH, Tyskland Matthias Eckhardt, Kirschenweg 7, DE-88400 BIERACH, Tyskland Peter Eickelmann, Nelkenweg 9, DE-88441 MITTELBIERACH, Tyskland Edward Leon Barsoumian, 2-6-18-801 Nishi-Midorigaoka, JP-560-00 OSAKA, TOYONAKA, Japan			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Brvn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Glukopyranosyl-substituerte benzenderivater, fremgangsmåte for fremstilling av disse, fysiologisk akseptable salter av slike forbindelser, medikamenter inneholdende slike forbindelser og kombinasjoner med andre aktive substanser samt deres anvendelse for fremstilling av medikamenter for behandling av sykdom
(56)	Anførte publikasjoner	US 20030114390 A1 WO 02083066 A2 WO 0127128 A1 WO 03099836 A1
(57)	Sammendrag	

Det beskrives glukopyranosyl-substituerte benzenderivater med den generelle formel I hvor restene R^1 til R^6 , samt R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} er som definert i krav 1, inklusivt deres tautomerer, deres stereoisomerer, deres blandinger og deres salter. Forbindelsene er egnet til behandling av stoffskiftesykdommer.



Foreliggende oppfinnelse vedrører glukopyranosyl-substituerte benzenderivater med den generelle formel I



hvor restene R^1 til R^6 samt R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} er som nedenfor definert, inklusivt deres tautomerer, deres stereoisomerer, deres blandinger og deres salter. Videre vedrører denne oppfinnelse medikamenter som inneholder en forbindelse med formel I følge oppfinnelsen og anvendelsen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et medikament til behandling av stoffskiftesykdommer. Dessuten vedrører oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av et medikament og en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

I litteraturen beskrives forbindelser som har en hemmende virkning på den natriumavhengige glukose-kotransportør SGLT2 til behandling av sykdommer, særlig diabetes.

Fra de internasjonale utlegningsskriftene WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 og fra US-søknaden US 2003/0114390 er glukopyranosyl-substituerte aromater så vel som deres fremstilling og deres mulige virkning som SGLT2-inhibitorer kjent.

Oppfinnelsens formål

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å finne nye pyranosyl-substituerte benzenderivater, særlig slike som har en aktivitet med hensyn til den natriumavhengige glukose-kotransportør SGLT, særlig SGLT2. Et annet formål med foreliggende oppfinnelse består i tilveiebringelse av pyranosyl-substituerte benzenderivater som sammenlignet med kjente strukturlignende forbindelser, *in vitro* og/eller *in vivo*, har en sterkere inhiberende virkning med hensyn til den natriumavhengige glukose-kotransportør SGLT2, og/eller oppviser forbedrede farmakologiske eller farmakokinetiske egenskaper.

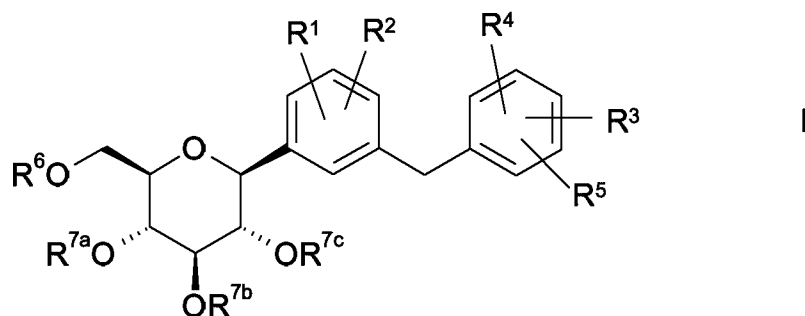
Et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye medikamenter som er egnet til forebyggelse og/eller behandling av stoffskiftesykdommer, særlig diabetes.

Likeledes er det et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse vil umiddelbart innses av fagmannen ut fra omtalen ovenfor og i det følgende.

Gjenstand for oppfinnelsen

En første oppfinnelsesgjenstand for foreliggende oppfinnelse er glukopyranosyl-substituerte benzenderivater med den generelle formel I



hvor

R¹ er valgt blant betydningene metyl og klor,

R² betyr hydrogen og

R³ er tetrahydrofuran-3-yloksy,

R⁴, R⁵ betyr hydrogen,

R⁶ betyr hydrogen,

R^{7a},

R^{7b}, R^{7c} betyr hydrogen,

tautomerene, stereoisomerene derav, blandingene derav og saltene derav.

Forbindelsene mellom den generelle formel I og deres fysiologisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen, oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig en hemmende virkning på den natriumavhengige glukose-kotransportør SGLT, særlig SGLT2. Dessuten kan forbindelser ifølge oppfinnelsen

oppvise en hemmende virkning på den natriumavhengige glukose-kotransportør, SGLT1. Sammenlignet med en mulig hemmende virkning på SGLT1 inhiberer forbindelsene ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis selektivt SGLT2.

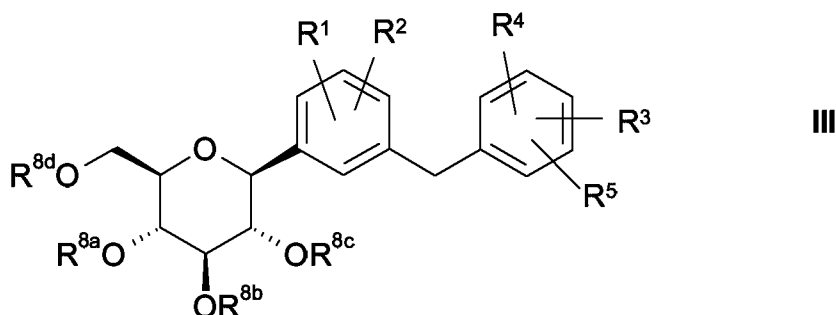
5 Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også de fysiologisk akseptable salter av forbindelsene over med uorganiske eller organiske syrer.

En ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er medikamenter, inneholdende en forbindelse som nevnt over eller et fysiologisk akseptabelt salt
10 derav, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

En ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er anvendelse av minst én forbindelse som nevnt over eller et fysiologisk akseptabelt salt ifølge
15 derav for fremstilling av et medikament egnet for behandling eller forebygging av metabolske lidelser valgt blant type 1 og type 2 diabetes mellitus, komplikasjoner ved diabetes, metabolsk acidose eller ketose, reaktiv hypoglykemi, hyperinsulinemi, glukose-stoffskifteforstyrrelser, insulinresistens, metabolsk syndrom, dyslipidaemier av ulik opprinnelse, aterosklerose og beslektede
20 sykdommer, fedme, høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt, ødemer og hyperurikemi.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene over, hvor R^6 betyr hydrogen, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel III

25



hvor

R^{8a} , R^{8b} ,

R^{8c} , R^{8d}

uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, (C_{1-18} -

alkyl)karbonyl, (C_{1-18} -alkyl)oksykarbonyl, arylkarbonyl og aryl-(C_{1-3} -alkyl)-karbonyl,

men hvor minst én av gruppene R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} ikke betyr hydrogen eller betyr

en benzygruppe eller en $R^a R^b R^c Si$ gruppe eller et ketal eller en acetalgruppe, hvor

hver to nabostilte grupper R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} kan danne et cyklisk ketal eller en

acetalgruppe eller en 1,2-di(C_{1-3} -alkoksy)-1,2-di(C_{1-3} -alkyl)-etylen bro, hvor den

nevnte etylenbro sammen med to oksygenatomer og de to tilhørende

karbonatomer i pyranoseringen danner en substituert dioksanring og hvor alkyl-,

aryl- og/eller benzygruppene kan være mono- eller polysubstituert med halogen

eller C_{1-3} -alkoksy og hvor benzygruppene også kan være substituert med en di-

(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe; og

R^a , R^b , R^c uavhengig av hverandre representerer C_{1-4} -alkyl, aryl eller aryl- C_{1-3} -

alkyl, hvor alkyl- eller arylgruppene kan være mono- eller polysubstituert med

halogen;

hvor det med arylgruppene som er nevnt i definisjonen av gruppene ovenfor

menes fenylgrupper;

og R^1 til R^5 har betydningene gitt i kravene 1 til 6,

hydrolyseres og

hvis nødvendig kan hvilken som helst beskyttende gruppe anvendt i reaksjonene

beskrevet ovenfor spaltes og/eller

om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd

oppløses i dens stereoisomerer og/eller

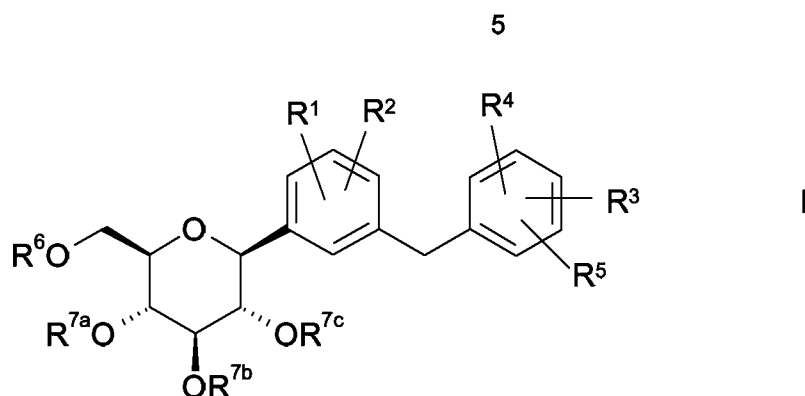
om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd

omdannes til saltene derav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

En første oppfinnelsesgjenstand for foreliggende oppfinnelse er

glukopyranosyl-substituerte benzenderivater med den generelle formel I



hvor

R^1 er valgt blant betydningene metyl og klor,

R^2 betyr hydrogen og

R^3 er tetrahydrofuran-3-yloksy,

R^4, R^5 betyr hydrogen,

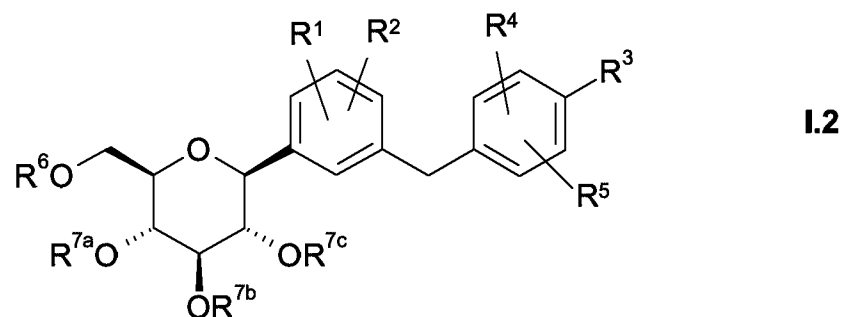
R^6 betyr hydrogen,

R^{7a} ,

R^{7b}, R^{7c} betyr hydrogen,

tautomerene, stereoisomerene derav, blandingene derav og saltene derav.

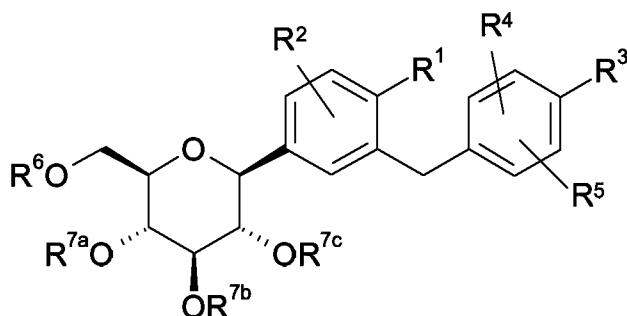
Foretrukket er glucopyranosyl-substituerte benzenderivater over med den generelle formel I.2



hvor gruppene R^1 til R^6 og R^{7a}, R^{7b} og R^{7c} er definert som i krav 1.

Også foretrukket er Glucopyranosyl-substituerte benzenderivater over med den generelle formel I.2c

6



I.2c

hvor gruppene R^1 til R^6 og R^{7a} , R^{7b} og R^{7c} er definert som i krav 1.

5 Foretrukket er glucopyranosyl-substituerte benzenderivater som nevnt over valgt blant forbindelsene (2), (3) og (10):

- (2) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen
- (3) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen
- (10) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-metyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen.

Ytterligere foretrukket er glucopyranosyl-substituert benzenderivat som nevnt over, kjennetehnet ved at det glucopyranosyl-substituerte benzenderivatet er forbindelsen (2):

- (2) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen.

Også ytterligere foretrukket er Glucopyranosyl-substituert benzenderivat som nevnt over, kjennetgenet ved at det glucopyranosyl-substituerte benzenderivatet er forbindelsen (3):

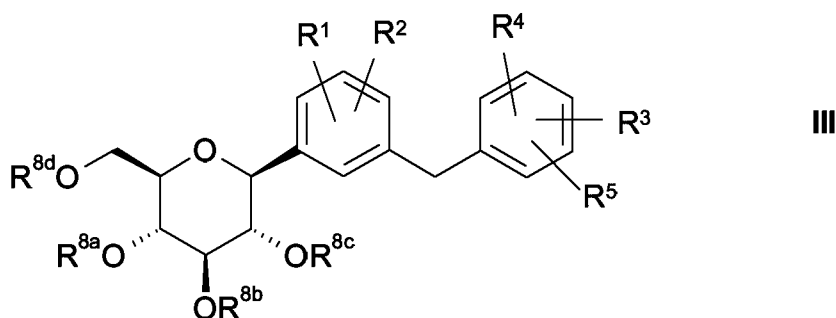
- (3) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også de fysiologisk akseptable salter av forbindelsene over med uorganiske eller organiske syrer.

En ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er medikamenter, inneholdende en forbindelse som nevnt over eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

En ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er anvendelse av minst én forbindelse som nevnt over eller et fysiologisk akseptabelt salt ifølge derav for fremstilling av et medikament egnet for behandling eller forebygging av metabolske lidelser valgt blant type 1 og type 2 diabetes mellitus, komplikasjoner ved diabetes, metabolsk acidose eller ketose, reaktiv hypoglykemi, hyperinsulinemi, glukose-stoffskifteforstyrrelser, insulinresistens, metabolsk syndrom, dyslipidaemier av ulik opprinnelse, aterosklerose og beslektede sykdommer, fedme, høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt, ødemer og hyperurikemi, og spesielt type 1 og type 2 diabetes mellitus og komplikasjoner ved diabetes.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene over, hvor R^6 betyr hydrogen, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel III



hvor

R^{8a} , R^{8b} ,

R^{8c} , R^{8d} uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, (C_{1-18} -alkyl)karbonyl, (C_{1-18} -alkyl)oksykarbonyl, arylkarbonyl og aryl-(C_{1-3} -alkyl)-karbonyl,

men hvor minst én av gruppene R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} ikke betyr hydrogen eller betyr en benzyllgruppe eller en $R^a R^b R^c Si$ gruppe eller et ketal eller en acetalgruppe, hvor hver to nabostilte grupper R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} kan danne et cyklisk ketal eller en acetalgruppe eller en 1,2-di(C_{1-3} -alkoksy)-1,2-di(C_{1-3} -alkyl)-etylen bro, hvor den

5 nevnte etylenbro sammen med to oksygenatomer og de to tilhørende karbonatomer i pyranoseringen danner en substituert dioksanring og hvor alkyl-, aryl- og/eller benzyllgruppene kan være mono- eller polysubstituert med halogen eller C_{1-3} -alkoksy og hvor benzyllgruppene også kan være substituert med en di- (C_{1-3} -alkyl)aminogruppe; og

10 R^a , R^b , R^c uavhengig av hverandre representerer C_{1-4} -alkyl, aryl eller aryl- C_{1-3} -alkyl, hvor alkyl- eller arylgruppene kan være mono- eller polysubstituert med halogen;

hvor det med arylgruppene som er nevnt i definisjonen av gruppene ovenfor menes fenylgrupper;

15 og R^1 til R^5 har betydningene gitt i kravene 1 til 6, hydrolyseres og

hvis nødvendig kan hvilken som helst beskyttende gruppe anvendt i reaksjonene beskrevet ovenfor spaltes og/eller

om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd

20 oppløses i dens stereoisomerer og/eller

om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd omdannes til saltene derav.

Forbindelsene med formel I hvor R^6 , R^{7a} , R^{7b} og R^{7c} oppviser en betydning

25 forskjellig fra hydrogen, eksempelvis C_{1-8} -alkylkarbonyl, egner seg fortrinnsvis som mellomprodukter ved syntesen av forbindelser med formel I, hvor R^{7a} , R^{7b} og R^{7c} betyr hydrogen.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er videre farmasøytisk preparat som

30 omfatter en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt fra blant inhibitorer av protein tyrosinfosfatase 1, substanser som påvirker deregulert glukoseproduksjon i leveren, så som f.eks. inhibitorer av glukose-6-fosfatase eller

fruktose-1,6-bisfosfatase, glykogen-fosforylase, glukagonreseptorantagonister og
inhibitorer av fosfoenol pyruvat karboksykinase, glykogen syntase kinase eller
pyruvat dehydrokinase, lipidnedsettende midler så som for eksempel HMG-CoA-
reduktase inhibitorer, fibrater, nikotinsyre og derivatene derav, PPAR-alfa
5 agonister, PPAR-delta agonister, ACAT inhibitorer eller kolesterol
absorpsjonsinhibitorer, gallesyre-bindingssubstanser, inhibitorer av ileac
gallesyrettransport, HDL-økende forbindelser så som CETP inhibitorer eller ABC1
regulatorer eller aktive substanser for behandling av fedme, så som sibutramin
eller tetrahydrolipostatin, dexfenfluramin, axokin, antagonist av cannabinoid1
10 reseptoren, MCH-1 reseptorantagonister, MC4 reseptor-agonister, NPY5 eller
NPY2 antagonist eller β 3-agonister og agonister av 5HT_{2c} reseptoren, eventuelt
sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også farmasøytisk preparat som
15 omfatter en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk
akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant
medikamenter for påvirkning av høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt eller
aterosklerose så som f.eks. A-II antagonist eller ACE inhibitorer, ECE inhibitorer,
diuretika, β -blokkere, Ca-antagonister, sentraltvirkende antihypertensiva,
20 antagonist av alfa-2-adrenergreseptoren, inhibitorer av nøytral endopeptidase og
trombocyt aggregeringsinhibitorer eller kombinasjoner derav, eventuelt sammen
med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

Foretrukket er farmasøytisk preparat ifølge krav 13, kjennetegnet ved at
25 den aktive substans er valgt blant angiotensin II reseptorantagonister som er valgt
blant candesartan cilexetil, kalium losartan, eprosartan mesylat, valsartan,
telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoksomil,
tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701.

30 Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også farmasøytisk preparat
omfattende en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk
akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant

urinsyresynteseinhibitorer og urikosurika eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også farmasøytisk preparat
5 omfattende en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant GABA-reseptorantagonister, Na-kanalblokkere, topiramat, protein-kinase C inhibitorer, avansert "glycation" sluttproduktsinhibitorer og aldosereduktase inhibitorer, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller
10 fortynningsmidler.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også farmasøytisk preparat ifølge ett av kravene 12 til 16, karakterisert ved at forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt derav og den ytterligere aktive substans kombineres
15 og er begge til stede sammen i én formulering eller separat i to like eller forskjellige formuleringer.

I det følgende gis en nærmere definisjon av begreper som tidligere og
20 nedenfor er anvendt til beskrivelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Disse gjelder om ikke på annen måte definert i kravene.

Betegnelsen halogen betegner et atom valgt innen gruppen bestående av F, Cl, Br og I, særlig F, Cl og Br.

Betegnelsen C_{1-n}-alkyl, hvor n kan ha en verdi på fra 1 til 18, betyr en
25 mettet, forgrenet eller uforgrenet hydrokarbongruppe med 1 til n C-atomer. Eksempler på slike grupper er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-heksyl, isoheksyl, etc.

Begrepet C_{2-n}-alkynyl, hvor n har en verdi på fra 3 til 6, betegner en forgrenet eller uforgrenet hydrokarbongruppe med 2 til n C-atomer og en C≡C-
30 trippelbinding. Eksempler på slike grupper omfatter etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-heksynyl, 2-heksynyl, 3-heksynyl, 4-heksynyl, 5-heksynyl, etc. Om intet annet er angitt er alkynylgrupper forbundet via C-atomet i posisjon 1 med resten av molekylet. Betegnelser som 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, etc., er således

ensbetydende med betegnelsen 1-propyn-1-yl, 2-propyn-1-yl, 1-butyln-1-yl, etc. Dette gjelder på analog måte også for C_{2-n}-alkenylgrupper.

Begrepet C_{1-n}-alkoksy eller C_{1-n}-alkyloksy betegner en C_{1-n}-alkyl-O-gruppe, hvor C_{1-n}-alkyl er som ovenfor definert. Eksempler på slike grupper er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-butoksy, n-pentoksy, isopentoksy, neopentoksy, tert-pentoksy, n-heksoksy, isoheksoksy, etc.

Begrepet C_{1-n}-alkylkarbonyl betegner en C_{1-n}-alkyl-C(=O)-gruppe, hvor C_{1-n}-alkyl er som ovenfor definert. Eksempler på slike grupper er metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, isopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, isobutylkarbonyl, sek-butylkarbonyl, tert-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl, isopentylkarbonyl, neopentylkarbonyl, tert-pentylkarbonyl, n-heksylkarbonyl, isoheksylkarbonyl, etc.

Begrepet C_{3-n}-cykloalkyl betegner en mettet mono-, bi-, tri- eller spirokarbocyklisk gruppe med 3 til n C-atomer, eksempler på slike grupper er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl, cyklodekyl, bicyklo[3.2.1.]oktyl, spiro[4.5]dekyll, norpinyll, norbornyl, norkaryl, adamantyl, etc. Fortrinnsvis omfatter begrepet C₃₋₇-cykloalkyl mettede monocykliske grupper.

Begrepet C_{5-n}-cykloalkenyl betegner en C_{5-n}-cykloalkylgruppe som er definert som ovenfor og dessuten har minst én umettet C=C-dobbeltbinding.

Begrepet C_{3-n}-cykloalkylkarbonyl betegner en C_{3-n}-cykloalkyl-C(=O)-gruppe, hvor C_{3-n}-cykloalkyl er som ovenfor definert.

Begrepet tri-(C₁₋₄-alkyl)silyl omfatter silylgrupper som oppviser like eller to eller tre forskjellige alkylgrupper.

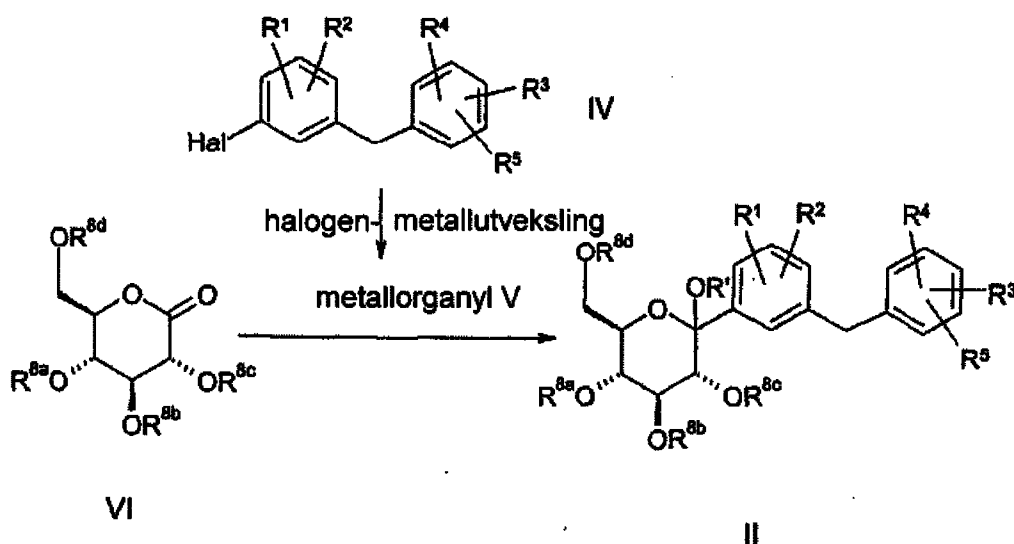
Begrepet di-(C₁₋₃-alkyl)amino omfatter aminogrupper som oppviser like eller to forskjellige alkylgrupper.

Den ovenfor og nedenfor anvendte skrivemåte, hvor en binding av en substituent i en fenylgruppe er fremstilt mot midten av fenylringen, betyr om intet annet er angitt at denne substituent kan være bundet til enhver fri H-atombærende posisjon i fenylringen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan oppnås ved anvendelse av prinsipielt kjente syntesemetoder. Fortrinnsvis oppnås forbindelsene etter de nedenfor nærmere belyste fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen.

Glukosederivatene med formel II ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres av D-glukonolakton eller et derivat derav, ved addisjon av den ønskede benzyllbenzenforbindelse i form av en metallorganisk forbindelse (Skjema 1).

5 Skjema 1: Addisjon av en metallorganisk forbindelse til et glukonolakton



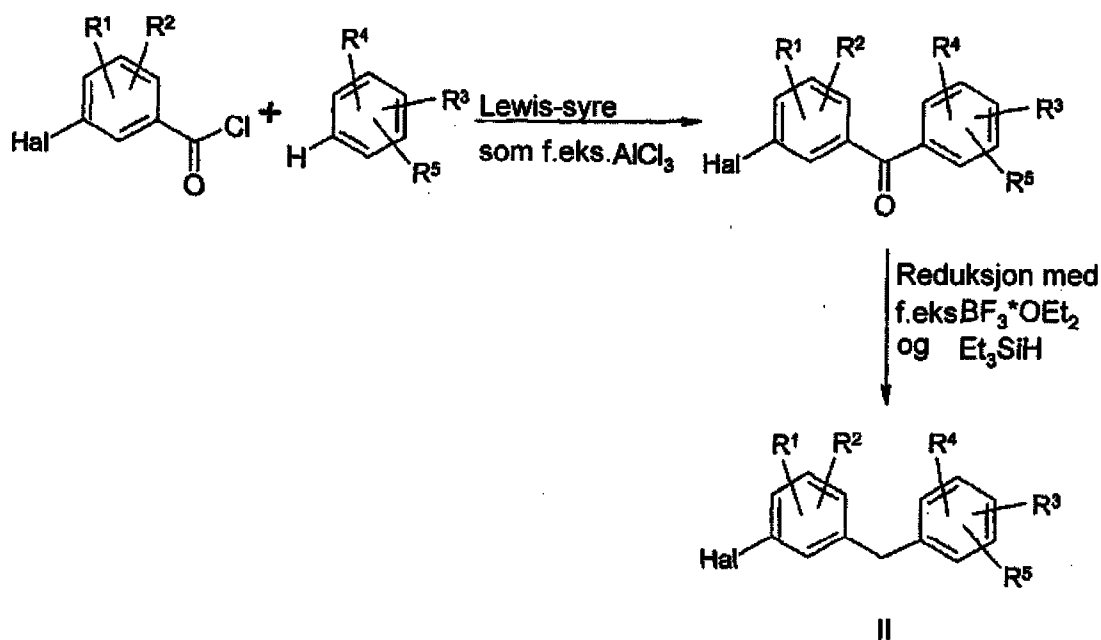
Reaksjonen i henhold til Skjema 1 foretas fortrinnsvis ved å gå ut fra en halogenbenzyllbenzenforbindelse med den generelle formel IV, hvor Hal betyr klor, brom eller jod. Ved å gå ut fra halogenaromater IV kan de tilsvarende metallorganiske forbindelsene (V) fremstilles enten via en såkalt halogen-metallutveksling eller via en innføring av metallet i karbon-halogenbindingen. Halogenmetallutveksling med brom- eller jodsubstituerte aromater kan eksempelvis foretas med en litiumorganisk forbindelse, som f.eks. n-, sek- eller tert-butyllitium som derved fører til de tilsvarende litierte aromater. Den analoge magnesiumforbindelsen kan likeledes fremstilles via en halogen-metallutveksling med en egnet Grignardforbindelse, som f.eks. isopropylmagnesiumbromid eller diisopropylmagnesium. Reaksjonene foretas fortrinnsvis mellom 0 og -100°C , særlig foretrukket mellom -10 og -80°C , i et inert løsningsmiddel eller blandinger av slike, som eksempelvis dietyleter, tetrahydrofuran, toluen, heksan eller metylenklorid. De derved oppnådde magnesium-, resp. litiumforbindelser, kan eventuelt om-metalleres med metallsalter, som f.eks. cer-triklorid, til metallorganiske forbindelser (V) egnet for videre addisjon. Alternativt kan den metallorganiske

forbindelse (V) også fremstilles ved innføring av et metall i karbonhalogen-bindingen av den halogenaromatiske forbindelse IV. Til dette er metaller som f.eks. litium eller magnesium egnet. Addisjonen av den metallorganiske forbindelse V til glukonolaktonet, resp. derivater derav, med formel VI, skjer fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og -100°C , særlig foretrukket ved -30 til -80°C , i et inert løsningsmiddel eller blandinger derav, under bibehold av forbindelsen med formel II. Litierings- og/eller koblingsreaksjonen kan for å unngå lave temperaturer, også foretas i mikroreaktorer og/eller mikroblandere, eksempelvis analogt med fremgangsmåtene beskrevet i WO 2004/076470.

Egnede løsningsmidler er f.eks. dietyleter, toluen, metylenklorid, heksan, tetrahydrofuran eller blandinger derav. Reaksjonene kan foretas uten ytterligere hjelpemidler, eller dersom det gjelder reaksjonstrege koblingspartnere, i nærvær av Lewis-syrer som f.eks. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ eller Me_3SiCl (se M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994). Foretrukne betydninger av gruppene R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} og R^{8d} er her benzyl, substituert benzyl, trialkylsilyl, særlig foretrukket trimetylsilyl, triisopropylsilyl, 4-metoksybenzyl og benzyl. Når to nabostilte rester av gruppen bestående av R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} og R^{8d} er forbundet med hverandre, er disse to restene fortrinnsvis komponenter av et benzylidenacetal, 4-metoksybenzylidenacetal, isopropylketal eller utgjør en 2,3-dimetoksybutylengruppe som via butanets 2- og 3-stilling er forbundet med det nabostilte oksygenatom i pyranoseringen. Resten R' betyr fortrinnsvis hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, særlig foretrukket hydrogen, metyl eller etyl. Resten R' innføres etter addisjonen av den metallorganiske forbindelse V eller et derivat derav, til glukonolakton VI. Reaksjonsløsningen med en alkohol som f.eks. metanol eller etanol eller vann, behandles da i nærvær av en syre som f.eks. metansulfonsyre, toluensulfonsyre, svovelsyre eller saltsyre.

Syntesen av halogenaromatene med formel IV kan foretas under anvendelse av standard transformasjoner innen den organiske kjemi eller etter organiske syntesemetoder kjent fra faglitteraturen (se bl.a. J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4. utg., John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992, og der sitert litteratur). De nedenfor viste syntesestrategier skal demonstrere dette.

Skjema 2: Syntesestrategi 1



Syntesestrategi 1 (Skjema 2) viser fremstillingen av halogenaromater med formel II, ved å gå ut fra et benzoylchlorid og en ytterligere aromat som ved hjelp av en Friedel-Krafts-acylering overføres i difenylketonderivatet. Denne klassiske reaksjonen har en stor substratbredde og foretas i nærvær av en katalysator som inngår katalytisk eller støkiometrisk, som f.eks. AlCl_3 , FeCl_3 , jod, jern, ZnCl_2 , svovelsyre eller trifluormetansulfonsyre. I stedet for karboksylsyrekloridet kan også karboksylsyre, et anhydrid eller en ester av denne, eller også det tilsvarende benzonitril benyttes. Reaksjonen foretas fortrinnsvis i klorerte hydrokarboner som f.eks. diklormetan og 1,2-dikloretan ved temperaturer fra -30 til 120°C , fortrinnsvis ved 30 til 100°C . Løsningsmiddelfrie omsetninger eller omsetninger i en mikrobølgeovn er imidlertid også mulig. I et andre reaksjonstrinn reduseres difenylketonet til difenylmetan. Denne reaksjon kan foretas i to trinn via den tilsvarende difenylmetanol, eller i ett trinn. I totrinns varianten reduseres ketonet med et reduksjonsmiddel, som eksempelvis et metallhydrid som f.eks. NaBH_4 , LiAlH_4 eller iBu_2AlH til alkohol. Den resulterende alkohol lar seg omdanne i nærvær av en Lewis-syre som eksempelvis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, trifluoreddiksyre, InCl_3 eller AlCl_3 med et reduksjonsmiddel som f.eks. Et_3SiH , NaBH_4 eller Ph_2SiClH til det ønskede difenylmetan. Ett-trinnsprosessen som går ut fra keton til difenylmetan, er mulig f.eks. med et silan, som f.eks. Et_3SiH , et borhydrid som f.eks. NaBH_4 eller et aluminiumhydrid som LiAlH_4 i nærvær av en Lewis-syre, som eksempelvis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,

tris(pentafluorfenyl)boran, trifluoreddiksyre, aluminiumklorid eller InCl_3 .

Reaksjonene foretas fortrinnsvis i løsningsmidler som f.eks. halogenerte hydrokarboner som diklormetan, toluen eller acetonitril ved temperaturer fra -30 til

150°C, fortrinnsvis ved 20 til 100°C. Reduksjoner med hydrogen i nærvær av en

5 overgangsmetallkatalysator som f.eks. Pd på kull er likeledes en mulig syntesevei.

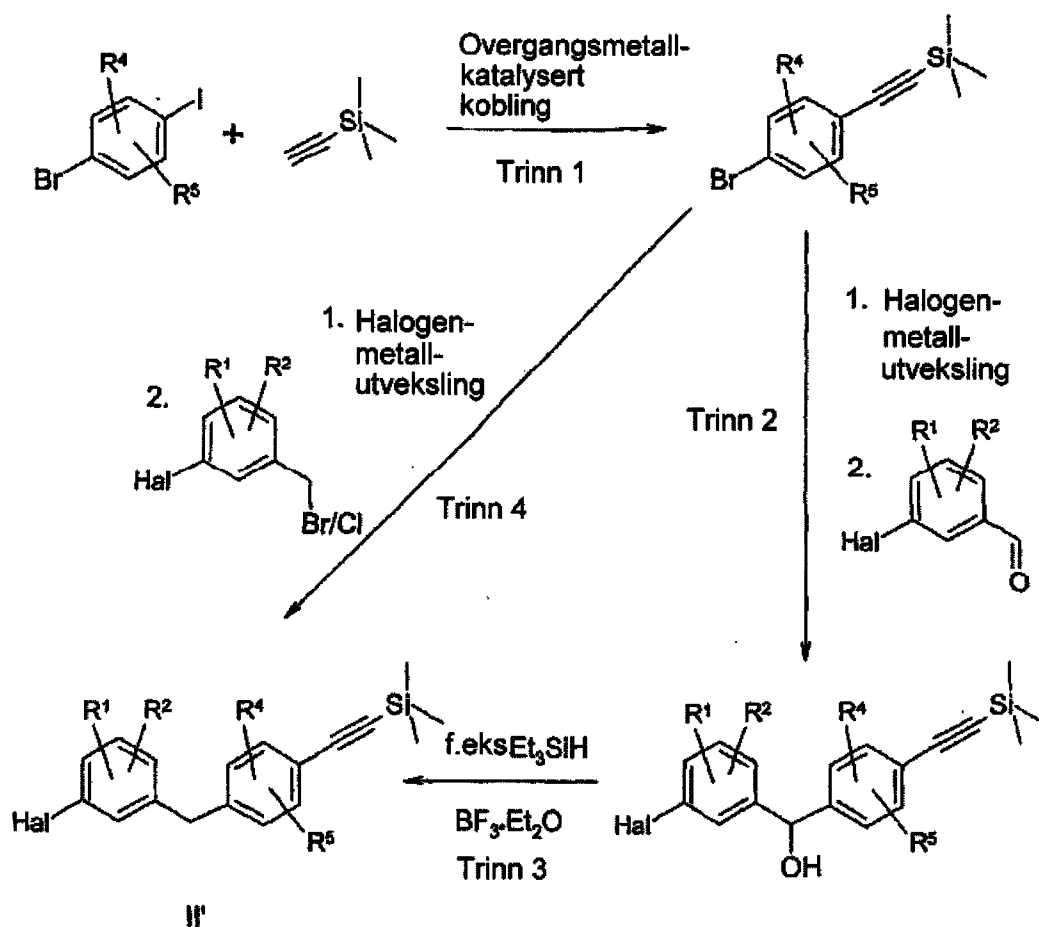
Reduksjoner etter Wolff-Kishner eller varianter derav er også mulig. Herunder overføres ketonet med hydrazin eller et derivat derav, som f.eks. 1,2-bis(tert-butyldimetylsilyl)hydrazin, først i hydrazonet, som under sterkt basiske reaksjonsbetingelser og oppvarming, dekomponeres til difenylmetan og nitrogen.

10 Reaksjonen kan foretas i ett reaksjonstrinn eller etter isolering av hydrazonet eller et derivat derav, i to separate reaksjonstrinn. Som baser finner f.eks. KOH, NaOH eller K₂OtBu i løsningsmidler som f.eks. etylenglykol, toluen, DMSO, 2-(2-butoksyetoksy)etanol eller t-butanol anvendelse. Løsningsmiddelfrie omsetninger er

likeledes mulig. Reaksjonene kan utføres ved temperaturer mellom 20 til 250°C,

15 fortrinnsvis mellom 80 og 200°C. Et alternativ til de basiske betingelsene ved Wolff-Kishner reduksjonen er Clemmensen-reduksjonen som skjer under sure betingelser, som her likeledes kan anvendes.

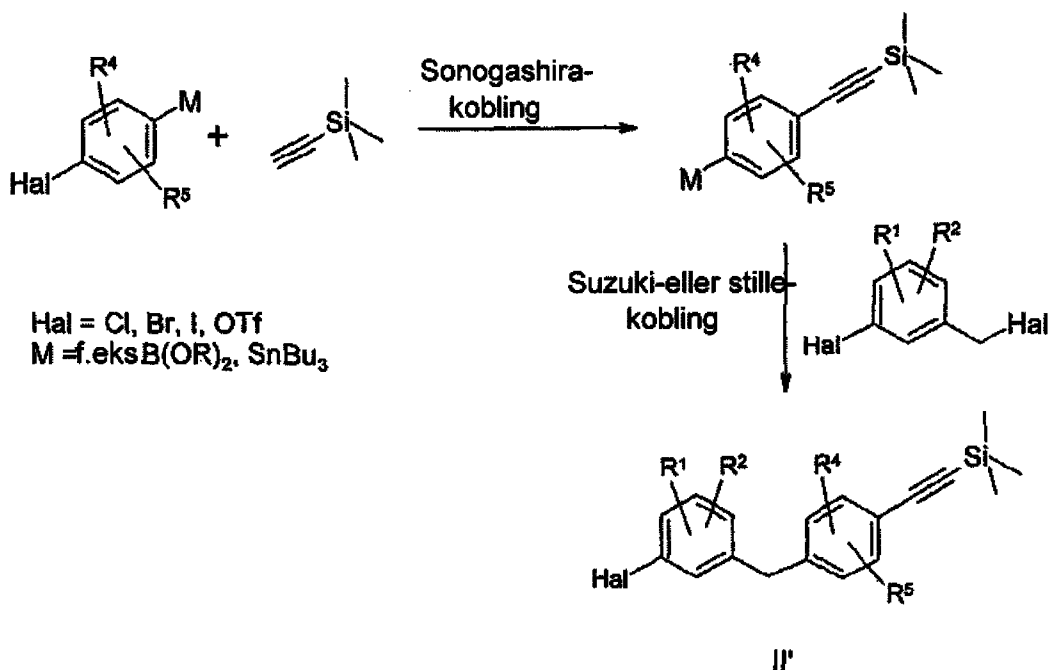
Skjema 3: Syntesestrategi 2



Den andre syntesestrategi (Skjema 3) viser en annen mulighet til syntese av halogenaromatforbindelsen med formel II' med trimetylsilylacetylen-substituert difenylmetan som eksempel. Ved å gå ut fra en aromat som har to rester innen gruppen jod, brom, klor eller sulfonat, som f.eks. trifluormetylsulfonat, tilkobles en alkynrest via en overgangsmetallkatalysert monokobling i den mer reaktive ende av den dihalogenaromatiske forbindelse, jod-karbonbindingen (Trinn 1). Som katalysatorer anvendes eksempelvis elementært palladium eller nikkel eller salter eller komplekser av slike. Reaksjonen kan foretas med selve alkynet eller med metallacetylider av dette. Når selve alkynet anvendes kan koblingen foretas i nærvær av en base som f.eks. NEt_3 og en ko-katalysator som f.eks. et kobbersalt som CuI (Sonogashira-kobling). Reaksjonene er ikke begrenset til trimetylsilylacetylen, men tillater anvendelse av en rekke terminale alkynes. Reaksjonen er utførlig dokumentert i alle dens variasjoner i litteraturen (se P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim,

1997 og *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566-1568 og der sitert litteratur. De to ytterligere trinn for fremstilling av difenylmetanderivatet bibeholder omfunksjonaliseringen av den alkynsubstituerte aromat til en metallert (Mg-, Li-) aromat som kan fremstilles som allerede beskrevet, eksempelvis ved hjelp av en halogen-metallutveksling (Trinn 2). Denne metallerte aromat som kan anvendes direkte eller etter en videre om-metallering, adderes til et benzaldehyd-derivat. Derved dannes den difenylmetanol som er avbildet i skjemaet. Alternativt kan også et benzoesyrederivat som f.eks. en benzoesyreester, -anhydrid, -klorid eller også selve syren eller benzonitrilet anvendes. I stedet for alkoholen dannes derved det tilsvarende keton, som er tilgjengelig også via den ovenfor allerede viste Friedel-Kraft-acylering. Den videre omsetning av alkoholen så vel som av ketonet til difenylmetanderivatet er allerede beskrevet ovenfor (Trinn 3). Den trimetylsilyletynylerte halogenaromat kan imidlertid også overføres i det ønskede produkt direkte etter om-metallering (Trinn 4). For dette omsettes litium- eller magnesium-aromatene oppnådd etter en halogenmetallutveksling, med en benzylelektrofil som f.eks. et benzylbromid eller -klorid. Reaksjonen kan foretas uten, eller bedre, i nærvær av en overgangsmetallkatalysator som f.eks. et kobbersalt eller et palladiumkompleks (se. f.eks. *Org. Lett* 2001, 3, 2871-2874 og der sitert litteratur). Litium- eller magnesiumaromaten kan imidlertid også først om-metalleres til de tilsvarende boronsyrer, boronsyreestere, stannaner, cilaner eller sinkforbindelser. Ved hjelp av et overgangsmetall som f.eks. palladium, nikkel, rhodium, kobber eller jern tilkobles deretter benzylresten (se. L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998). Omsetningene av den alkynsubstituerte aromat til mellomproduktet med formel II' i henhold til Trinn 2 og 3 eller Trinn 4, som her for R^3 eksempelvis er vist i betydningen etynyl, resp. trimetylsilyletynyl, kan analogt også foretas med andre R^3 -substituerte aromater.

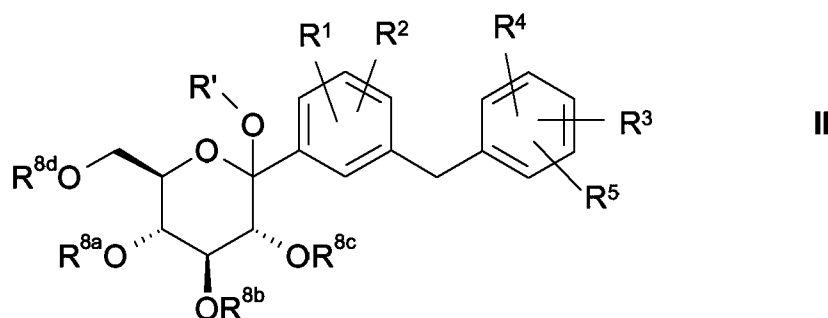
Skjema 4: Syntesestrategi 3



Syntesestrategi 3 (Skjema 4) angir en variant til Syntesestrategi 2 som likeledes klargjøres ved hjelp av en trimetylsilyletynylaromat II', men som imidlertid ikke skal være begrenset til denne. Syntesen starter med en aromat som bærer så vel en gruppe Hal, som betyr et av halogenatomene klor, brom eller jod, eller en pseudohalogengruppe, som f.eks. trifluormetansulfonat, som et metallisk sentrum M, som f.eks. en B(OH)_2^- , Si(OAlk)_3^- eller SnBu_3 -rest. Begge de således "aktiverte" sentra kan kjemoselektivt utveksles etter hverandre. Syntese­strategi 3 klargjør dette med et eksempel hvor først halogenatomet Hal utveksles i en overgangsmetallkatalysert reaksjon, som f.eks. den såkalte Sonogashira-koblingen, mot en alkynsubstituent. I det andre trinn utveksles det metalliske sentrum M i en ytterligere overgangsmetallkatalysert kobling mot en benzylrest, som f.eks. er aktivert som benzylhalogenid, til det ønskede produkt (se. f.eks. *Tetrahedron Lett.* **2003**, **44**, 9255-9258 og der sitert litteratur). Begge trinn kan gjennomføres ved anvendelse av overgangsmetaller, som f.eks. palladium, rhodium, nikkel, kobber eller jern, eller komplekser av disse. Begge reaksjonstypene er utførlig beskrevet i litteraturen. Fremgangsmåten er ikke begrenset til det som her er omtalt, men kan også foretas i omvendt rekkefølge av de to

reaksjonstrinnene. Deretter tilkobles først det metalliske sentrum M til benzylresten, hvorpå halogen- eller pseudohalogengruppen Hal utveksles mot alkynet.

For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I omsettes i henhold til fremgangsmåter a) ifølge oppfinnelsen en forbindelse med den generelle formel II

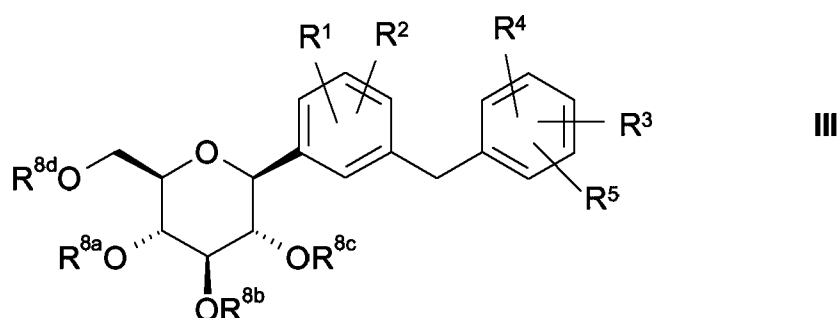


hvor R', R¹ til R⁵ er som tidligere definert, og R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} er som tidligere definert og eksempelvis uavhengig av hverandre betyr acetyl, pivaloyl, benzoyl, tert-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, trialkylsilyl, benzyl eller substituert benzyl, eller respektivt to nabostilte rester R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} danner et benzytidenacetal eller isopropylidenketal eller en 2,3-dimetoksybutylengruppe som er forbundet via 2- og 3-stillingen av butylengruppen med pyranoseringens oksygenatom og danner substituert dioksan med denne, og som tidligere beskrevet kan oppnås med et reduksjonsmiddel i nærvær av en Lewis- eller Brønstedsyre.

Som reduksjonsmiddel for omsetningen er eksempelvis silaner som trietyl-, tripropyl-, triisopropyl- eller difenylsilan, natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, sinkborhydrid, boran, litiumaluminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid eller samariumjodid egnet. Reduksjonen skjer uten eller i nærvær av en egnet Brønstedsyre, som f.eks. saltsyre, toluensulfonsyre, trifluoreddiksyre eller eddiksyre, eller Lewissyre, som f.eks. bortrifluorideterat, trimetylsilyltriflat, titantetraklorid, tinn-tetraklorid, scandiumtriflat eller sinkjodid. Avhengig av reduksjonsmidlet og syren kan reaksjonen foretas i et løsningsmiddel som eksempelvis metylenklorid, kloroform, acetonitril, toluen, heksan, dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan, etanol, vann eller blandinger av disse, ved temperaturer mellom -60°C og 120°C. En særlig egnet reaksjonskombinasjon består eksempelvis av

trietylsilan og bortrifluorideterat, som hensiktsmessig omsettes i acetonitril eller diklormetan ved temperaturer fra -60°C til 60°C . Dessuten kan hydrogen i nærvær av en overgangsmetallkatalysator, som f.eks. palladium på kull eller Raney-nikkel, i løsningsmidler som tetrahydrofuran, etylacetat, metanol, etanol, vann eller eddiksyre, benyttes for den beskrevne transformasjonen.

Som alternativ for fremstillingen av forbindelser med den generelle formel I i henhold til fremgangsmåte b) ifølge oppfinnelsen, avspaltes beskyttelsesgruppen fra en forbindelse med den generelle formel III



hvor R^1 til R^5 er som tidligere definert og

R^{8a} til R^{8d} betyr en av de tidligere definerte beskyttelsesgrupper, som f.eks. en acyl-, arylmetyl-, acetal-, ketal- eller silylgruppe, og som kan oppnås eksempelvis fra forbindelsen med formel II ved reduksjon som tidligere beskrevet.

Avspaltningen av en anvendt acylbeskyttelsesrest skjer eksempelvis hydrolytisk i et vandig løsningsmiddel, f.eks. i vann, isopropanol/vann, eddiksyre/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av en syre som trifluoreddiksyre, saltsyre eller svovelsyre eller i nærvær av en alkalibase som litiumhydroksyd, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller aprotisk, f. eks. i nærvær av jodtrimetylsilan, ved temperaturer mellom 0 og 120°C fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 100°C . Avspaltningen av en trifluoracetylrest skjer fortrinnsvis ved behandling med en syre som saltsyre, eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel som eddiksyre, ved temperaturer mellom 50 og 120°C eller ved behandling ved natronlut, eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel som tetrahydrofuran eller metanol ved temperaturer mellom 0 og 50°C .

Avspaltningen av en anvendt acetal- eller ketalbeskyttelsesrest skjer eksempelvis hydrolytisk i et vandig løsningsmiddel, f.eks. i vann,

isopropanol/vann, eddiksyre/vann, hydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av en syre som trifluoreddiksyre, saltsyre eller svovelsyre, eller aprotisk, f.eks. i nærvær av jodtrimetylsilan, ved temperaturer mellom 0 og 120°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 100°C.

5 Avspaltningen av en trimetylsilylrest skjer eksempelvis i vann, en vandig løsningsmiddelblanding eller i en lavere alkohol som metanol eller etanol i nærvær av en base som litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumkarbonat eller natrium-metylat. I vandige eller alkoholiske løsningsmidler er likeledes syrer som f.eks. saltsyre, trifluoreddiksyre eller eddiksyre egnet. For avspaltning i organiske
10 løsningsmidler som eksempelvis dietyleter, tetrahydrofuran eller diklormetan er også fluoridreagenser som f. eks. tetrabutylammoniumfluorid egnet.

 Avspaltningen av en benzyl-, metoksybenzyl- eller benzyloksykarbonylrest foretas med fordel hydrogenolytisk, f.eks. med hydrogen i nærvær av en
katalysator som palladium/kull i et egnet løsningsmiddel som metanol, etanol,
15 eddiksyreetyleter eller iseddik, eventuelt under tilsetning av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, men fortrinnsvis ved romtemperaturer mellom 20 og 60°C og under et hydrogentrykk på 1 til 7 bar, men fortrinnsvis fra 3 til 5 bar. Avspaltningen av en 2,4-dimetoksybenzylrest foretas imidlertid for-
trinnsvis i trifluoreddiksyre i nærvær av anisol.

20 Avspaltningen av en tert-butyl- eller tert-butyloksykarbonylrest skjer fortrinnsvis ved behandling med en syre som trifluoreddiksyre eller saltsyre eller ved behandling med jodtrimetylsilan, eventuelt under anvendelse av et løsnings-
middel som metylenklorid, dioksan, metanol eller dietyleter.

 Under de ovenfor beskrevne omsetningene kan eventuelt forekommende
25 reaktive grupper som etynyl-, hydroksy-, amino-, alkylamino- eller iminogrupper beskyttes under omsetningen med vanlige beskyttelsesgrupper som avspaltes igjen som ovenfor beskrevet, etter omsetningen.

 Som beskyttelsesgrupper for en etynylgruppe kommer eksempelvis
trimetylsilyl- eller triisopropylgruppen i betraktning. Som beskyttelsesgruppe kan
30 likeledes 2-hydroksyprop-2-ylgruppen finne anvendelse.

 Som beskyttelsesrest for en hydroksygruppe kommer eksempelvis
trimetylsilyl-, acetyl-, trityl-, benzyl- eller tetrahydropyranylgruppen i betraktning.

Som beskyttelsesrest for en amino-, alkylamino- eller iminogruppe kommer eksempelvis formyl-, acetyl-, trifluoracetyl-, etoksykarbonyl-, tert-butoksykarbonyl-, benzyloksykarbonyl-, benzyl-, metoksybenzyl- eller 2,4-dimetoksybenzylgruppen i betraktning.

5 De oppnådde forbindelsene med den generelle formel I kan som allerede nevnt innledningsvis spaltes i deres enantiomerer og/eller diastereomerer. Således kan eksempelvis cis/trans-blandinger spaltes i deres cis- og transisomerer, og forbindelser med minst ett optisk aktivt karbonatom spaltes i deres enantiomerer.

10 Eksempelvis lar de således oppnådde cis/trans-blandingene seg spalte ved kromatografi i deres cis- og transisomerer, de oppnådde forbindelser med den generelle formel I som opptrer i racemater, lar seg spalte etter kjente fremgangsmåter (se Allinger N.L. og Eliel E.L. i "Topics in Stereochemistry", Bd. 6. Wiley Interscience, 1971) i deres optiske antipoder, og forbindelser med den generelle
15 formel I med minst 2 asymmetriske karbonatomer lar seg spalte på grunn av deres fysikalsk-kjemiske forskjeller etter i og for seg kjente metoder, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisasjon, i deres diastereomerer som dersom de dannes i racemisk form, deretter kan spaltes i enantiomerene som nevnt ovenfor.

20 Enantiomerspaltningen skjer fortrinnsvis ved søylespaltning på kirale faser eller ved omkrystallisasjon fra et optisk aktivt løsningsmiddel eller ved omsetning med en optisk aktiv substans som danner salter eller derivater, som f.eks. estere eller amider, med den racemiske forbindelse, særlig syrer og deres aktiverte derivater, eller alkoholer, og separasjon av de diastereomere saltblandingene eller
25 derivatene som er oppnådd på denne måte, f.eks. på grunn av forskjellige løseligheter, hvorved de frie antipodene kan frigjøres fra de rene diastereomere saltene eller derivatene ved innvirkning av egnede midler. Særlig anvendelige optisk aktive syrer er f.eks. D- og L-formene av vinsyre eller dibenzoylvinsyre, di-O-tolylvinsyre, eplesyre, mandelsyre, kamfersulfonsyre, glutaminsyre, asparaginsyre eller kinasyre. Som optisk aktiv alkohol kommer eksempelvis (+)- eller (-)-
30 mentol og som optisk aktiv acylrest i amider eksempelvis (+)- eller (-)-mentyloksykarbonyl i betraktning.

Videre kan de oppnådde forbindelsene med formel I overføres i deres salter, for den farmasøytiske anvendelse, særlig i deres fysiologisk akseptable salter med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer for formålet kommer eksempelvis saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, fosforsyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre i betraktning.

Videre kan de oppnådde forbindelsene overføres i blandinger, eksempelvis i 1:1 eller 1:2 blandinger med aminosyrer, særlig med alfa-aminosyre som prolin eller fenylalanin, som kan oppvise særlig gunstige egenskaper, som f.eks. høy krystallinitet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan med fordel også oppnås etter fremgangsmåtene beskrevet i de etterfølgende eksempler, hvor disse for formålet også kan kombineres med fremgangsmåter som fagmannen vil være kjent med fra litteraturen, særlig i WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 og WO 2004/063209.

Som allerede nevnt innledningsvis oppviser forbindelsene med den generelle formel I og deres fysiologisk akseptable salter verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig en hemmende virkning på natriumavhengig glukose-kotransportør, fortrinnsvis SGLT2.

De biologiske egenskapene til de nye forbindelsene kan undersøkes på følgende måte:

Substansenes evne til å hemme SGLT2-aktiviteten kan vises i en forsøksinnretning hvor en CHO-K1 cellelinje (ATCC Nr. CCL61) eller alternativt en HEK293 cellelinje (ATCC Nr. CRL-1573), som er stabilt transformert med en ekspresjonsvektor pZeoSV (Invitrogen, EMBL tilgangsnummer L36849) som inneholder cDNA for den kodende sekvens for den humane natriumglukose-kotransportør 2 (Genbank tilgangsnummer NM_003041) (CHO-hSGLT2 resp. HEK-hSGLT2). Disse cellelinjene transporterer natriumavhengig ¹⁴C-markert alfa-metylglykopyranosid (¹⁴C-AMG, Amersham) i cellens indre.

SGLT2-testen foretas som følger:

CHO-hSGLT2-celler dyrkes i Ham's F12 medium (BioWhittaker) med 10% føtalt kalveserum og 250 µg/mL zeocin (Invitrogen), HEK293-hSGLT2-celler i DMEM medium med 10% føtalt kalveserum og 250 µg/mL zeocin (Invitrogen).

Cellene løsnes fra kulturflaskene ved to gangers vask med PBS og påfølgende behandling med trypsin/EDTA. Etter tilsetning av cellekulturmedium fra-sentrifugeres cellene, resuspenders i kulturmedium og telles i en Casy-celleteller. Deretter utsås 40.000 celler per brønn i en hvit, poly-D-lysinbelagt 96 brønns plate som inkuberes over natten ved 37°C, 5% CO₂. Cellene vaskes to ganger med 300 µL testbuffer (Hanks Balanced Salt Solution, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄ og 10 mM HEPES (pH 7,4), 50 µg/mL gentamycin). Hver brønn tilsettes deretter 250 µL testbuffer og 5 µL testforbindelse og inkuberes i ytterligere 15 minutter i varmeskap. Som negativ kontroll anvendes 5 µL 10% DMSO. Reaksjonen startes ved tilsetning av 5 µL ¹⁴C-AMG (0,05 µCi) i hver brønn. Etter inkubering i to timer ved 37°C, 5% CO₂ vaskes cellene på nytt med 300 µL PBS (20°C) og lyseres deretter ved tilsetning av 25 µL 0,1 NaOH (5 min ved 37°C). Hver brønn tilsettes 200 µL MicroScint 20 (Packard) og inkuberes i ytterligere 20 min ved 37°C. Etter denne inkubering måles radio-aktiviteten av den opptatte ¹⁴C-AMG i en Topcount (Packard) ved hjelp av et ¹⁴C-scintillasjonsprogram.

For bestemmelse av selektiviteten overfor det humane SGLT1 arrangeres en analog test hvor cDNA for hSGLT1 (Genbank tilgangsnummer NM 000343) uttrykkes i stedet for hSGLT2 cDNA i CHO-K1 resp. HEK293-celler.

Forbindelsene med den generelle formel I kan for eksempel oppvise EC50-verdier på under 1000 nM, særlig under 200 nM, særlig foretrukket under 50 nM.

Med henblikk på evnen til å hemme SGLT-aktiviteten er alle forbindelsene med den generelle formel I og deres tilsvarende farmasøytisk akseptable salter prinsipielt egnet til å behandle og/eller forebygge alle de tilstander eller sykdommer som kan påvirkes gjennom en hemming av SGLT-aktiviteten, særlig SGLT2-aktiviteten. Således er alle forbindelsene ifølge oppfinnelsen egnet særlig til forebyggelse eller behandling av sykdommer, særlig stoffskiftesykdommer eller tilstander som diabetes mellitus type1 og type 2, diabetiske komplikasjoner (som f.eks. retinopati, nefropati eller neuropatier, diabetesfot, sår, makroangiopatier), metabolsk acidose eller ketose, reaktiv hypoglykemi, hyperinsulinemi, glukose-stoffskifteforstyrrelser, insulinresistens, metabolsk syndrom, dyslipidemier av ulik genese, aterosklerose og beslektede sykdommer, fedme, høyt blodtrykk, kronisk

hjertesvikt, ødemer, hyperurikemi. Dessuten er disse substansene egnet til å forhindre beta-celledegenerasjon som f.eks. apoptose eller nekrose av pankreatiske betaceller. Substansene er videre egnet til å forbedre eller gjenopprette funksjonaliteten av pankreatiske celler og dessuten øke antallet og størrelsen av pankreatiske betaceller. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er likeledes anvendelige som diuretika eller antihypertensiva og er egnet til forebyggelse og behandling av akutt nyresvikt.

Helt spesielt egnet er forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inklusivt deres fysiologisk akseptable salter, til forebyggelse eller behandling av diabetes, særlig diabetes mellitus type 1 og type 2 og/eller diabetiske komplikasjoner.

Den nødvendige dosering for å oppnå en relevant virkning ved behandlingen eller profylaksen avhenger vanligvis av den forbindelse som skal administreres, av pasienten, av arten og graden av sykdommen eller tilstanden og av administrasjonsmåte og hyppighet og avgjøres av behandlende lege.

Doseringen kan ved intravenøs administrering hensiktsmessig ligge i området fra 1 til 100 mg, fortrinnsvis fra 1 til 30 mg, og ved peroral administrering i området fra 1 til 1000 mg, fortrinnsvis 1 til 100 mg, gitt 1 til 4 x daglig. For dette lar forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen seg innarbeide sammen med én eller flere inerte vanlige bærere og/eller fortynningsmidler, f.eks. maisstivelse, melkesukker, rørsukker, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, sitronsyre, vinsyre, vann, vann/etanol, vann/glycerol, vann/sorbitol, vann/polyetylenglykol, propylenglykol, cetylstearylalkohol, karboksymetylcellulose eller fettholdige substanser som hårdfett eller deres egnede blandinger, i vanlige galeniske tilberedninger som tabletter, drasjéer, kapsler, pulvere, løsninger, suspensjoner eller stikkpiller.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes også i kombinasjon med andre virkestoffer, særlig til behandling og/eller forebyggelse av de tidligere angitte sykdommer og tilstander. For slike kombinasjoner kommer som ytterligere virkestoffer særlig slike i betraktning som eksempelvis forsterker den terapeutiske virkning av en SGLT-hemmer ifølge oppfinnelsen, med henblikk på en av de nevnte indikasjoner og/eller tillater en redusert dosering av en SGLT-hemmer ifølge oppfinnelsen. Egnede terapeutika for en slik kombinasjon er f.eks. anti-diabetika som metformin, sulfonylureaforbindelser (f. eks. glibenklamid,

tolbutamid, glimepirid), nateglinid, repaglinid, tiazolidindioner (f.eks. rosiglitazon, pioglitazon), PPAR-gamma-agonister (f.eks. GI 262570) og -antagonister, PPAR-gamma/alfa-modulatorer (f.eks. KRP 297), alfa-glukosidase-hemmere (f.eks. akarbose, voglibose), DPPIV-inhibitorer (f.eks. LAF237, MK-431), alfa2-
 5 antagonist, insulin og insulinanaloger, GLP-1 og GLP-1-analoger (f.eks. exendin-4) eller amylin. Ytterligere virkestoffer egnet som kombinasjonspartnere er dessuten inhibitorer av proteintyrosinfosfatase 1, substanser som påvirker en deregulert glukoseproduksjon i leveren, som f.eks. inhibitorer av glukose-6-fosfatase, eller fruktose-1,6-bisfosfatase, glykogenfosforylase, glukagonreseptor-
 10 antagonist og inhibitorer av fosfoenolpyruvatkarboksykinase, glykogensyntase-kinase eller pyruvatdehydrokinase, lipidsenkende midler, som f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin), fibrater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat), nikotinsyre og dens derivater, PPAR-alfa-agonister, PPAR-delta-agonister, ACAT-inhibitorer (f.eks. avasimib), eller kolesterolresorpsjonsinhibitorer,
 15 som for eksempel ezetimib, gallesyrebindende substanser som for eksempel kolestyramin, hemmere av gallesyretransporten i ileum, HDL-økende forbindelser som for eksempel inhibitorer av CETP eller regulatorer av ABC1, eller virkestoffer til behandling av fedme, som f.eks. sibutramin eller tetrahydrolipstatin, dexfenfluramin, axokin, antagonist av cannabinoid 1-reseptorer, MCH-1-reseptor-
 20 antagonist, MC4-reseptoragonister, NPY5- eller NPY2-antagonister eller β 3-agonister som SB-418790 eller AD-9677, så vel som agonister av 5HT_{2c}-reseptoren.

Egnet er dessuten en kombinasjon med medikamenter til påvirkning av høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt eller aterosklerose, som f.eks. A-II-antagonister eller
 25 ACE-inhibitorer, ECE-inhibitorer, diuretika, β -blokkere, Ca-antagonister, sentralt-virkende antihypertensiva, antagonist av den alfa-2-adrenerge reseptor, inhibitorer av nøytral endopeptidase, trombocyt-aggregasjonshemmere og andre, eller kombinasjoner av slike. Eksempler på angiotensin II reseptorantagonister er kandesertan, cileksetil, kaliumlosartan, eprosartanmesylat, valsartan, telmisartan,
 30 irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoksomil, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR9701, etc. Angiotensin II reseptorantagonister benyttes fortrinnsvis til behandling eller forebyggelse av høyt

blodtrykk og diabetiske komplikasjoner, ofte i kombinasjon med et diuretikum som hydroklortiazid.

For behandling eller forebyggelse av urinsyregikt er en kombinasjon med urinsyresynteseinhibitorer eller urikosurika egnet.

5 Til behandling eller forebyggelse av diabetiske komplikasjoner kan en kombinasjon med GABA-reseptorantagonister, Na-kanalblokkere, topiramat, proteinkinase C-inhibitorer, "advanced glycation endproduct" inhibitorer eller aldosereduktaseinhibitorer anvendes.

10 Dosen for de ovenfor angitte kombinasjonspartnerne utgjør hensiktsmessig 1/5 av den vanligvis anbefalte laveste dosering opptil 1/1 av den normalt anbefalte dosering.

Denne oppfinnelse vedrører derfor dessuten anvendelsen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse i kombinasjon med minst ett av de tidligere virkestoffer beskrevet som
15 kombinasjonspartner, for fremstilling av et medikament som er egnet til behandling eller forebyggelse av sykdommer eller tilstander som lar seg påvirke gjennom inhibering av den natriumavhengige glukose-kotransportør SGLT. Det er her fortrinnsvis tale om en stoffskiftesykdom, særlig én av de tidligere angitte sykdommer eller tilstander, helt spesielt diabetes eller diabetiske komplikasjoner.

20 Anvendelsen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt av denne, i kombinasjon med et ytterligere virkestoff, kan skje samtidig eller tidsmessig forskjøvet, men særlig kort tid etter hverandre. Ved en samtidig anvendelse administreres pasienten begge virkestoffene sammen; med en tidsmessig forskjøvet anvendelse administreres begge virkestoffene pasienten
25 innen et tidsrom som er mindre eller lik 12, særlig mindre eller lik 6 timer etter hverandre.

Oppfinnelsen vedrører følgelig dessuten et medikament som oppviser en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, samt minst én av de tidligere som kombinasjonspartner beskrevne
30 virkestoffer, eventuelt sammen med ett eller flere inerte bærerstoffer og/eller fortynningsmidler.

Således oppviser eksempelvis et medikament ifølge oppfinnelsen en kombinasjon av en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk

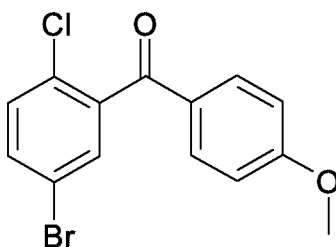
akseptabelt salt av en slik forbindelse, minst én angiotensin II reseptorantagonist, eventuelt i tillegg til ett eller flere inerte bærerstoffer og/eller fortynningsmidler.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt og ytterligere virkestoffer som kan kombineres med slike, kan sammen foreligge i en administrasjonsform, eksempelvis en tablett eller kapsel, eller adskilt i to like eller forskjellige administrasjonsformer, eksempelvis som såkalte "kit-of-parts".

Ovenfor og i det følgende vises ikke H-atomer i hydroksylgrupper i strukturformler alltid eksplisitt. De etterfølgende eksempler skal belyse foreliggende oppfinnelse nærmere uten å begrense denne.

Fremstilling av utgangsforbindelsene

Eksempel I



(5-brom-2-klor-fenyl)-(4-metoksy-fenyl)-metanon

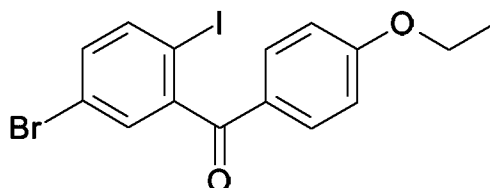
Til en blanding av 100 g 5-brom-2-klor-benzoesyre i 500 mL diklormetan tilsettes 38,3 mL oksalyklorid og 0,8 mL dimetylformamid. Reaksjonsblandingen omrøres i 14 timer, hvorpå den filtreres og skilles fra alle flyktige komponenter på rotasjonsfordamper. Residuet løses i 150 mL diklormetan, løsningen avkjøles til -5°C og tilsettes 46,5 g anisol. Deretter tilsettes porsjonsvis 51,5 g aluminiumtriklorid, slik at temperaturen ikke stiger høyere enn 5°C. Løsningen omrøres i ytterligere 1 time ved 1-5°C og helles over på is. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase ekstraheres tre ganger til med diklormetan. De samlede organiske fasene vaskes med vandig 1M saltsyre, to ganger med 1M natronlut og med mettet natriumkloridløsning. Deretter tørkes den organiske fase, løsningsmidlet fjernes og residuet omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 86,3 g (64% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

Analogt med Eksempel I oppnås følgende forbindelser:

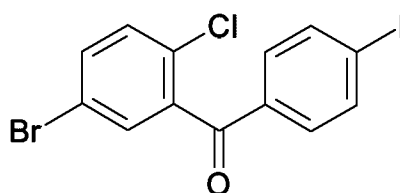
(1) (5-brom-2-jodfenyl)-(4-etoksy-fenyl)-metanon



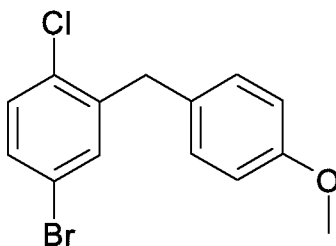
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 431/433 (Br) [M+H]⁺

5

(2) (5-brom-2-klor-fenyl)-(4-jodfenyl)-metanon



Eksempel II



10

4-brom-1-klor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen

En løsning av 86,2 g (5-brom-2-klor-fenyl)-(4-metoksy-fenyl)-metanon og 101,5 mL trietylsilan i 75 mL diklormetan og 150 mL acetonitril avkjøles til 10°C. Deretter tilsettes under omrøring 50,8 mL bortrifluorideterat, slik at temperaturen ikke overstiger 20°C. Løsningen omrøres i 14 timer ved romtemperatur før ytterligere 9 mL trietylsilan og 4,4 mL bortrifluorideterat tilsettes. Løsningen omrøres videre i 3 timer ved 45-50°C og avkjøles deretter til romtemperatur. Den tilsettes en løsning av 28 g kaliumhydroksyd i 70 mL vann og omrøres i 2 timer. Deretter skilles den organiske fase fra og den vandige fase ekstraheres tre ganger med diisopropyleter. De samlede organiske fasene vaskes to ganger med 2M kalilut og én gang med vandig natriumkloridløsning og tørkes deretter over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet omrøres residuet i etanol, fraskilles på nytt og tørkes ved 60°C.

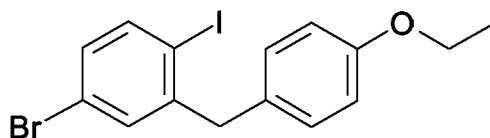
20

Utbytte: 50,0 g (61% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

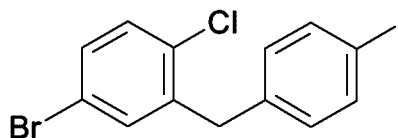
Analogt med Eksempel II oppnås følgende forbindelser:

(1) 4-brom-1-jod-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen

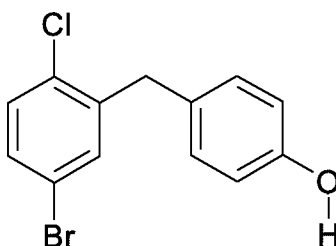


Massespektrum (ESI⁺): m/z = 434/436 [M+NH₄]⁺

(2) 4-brom-1-klor-2-(4-jod-benzyl)-benzen



Eksempel III

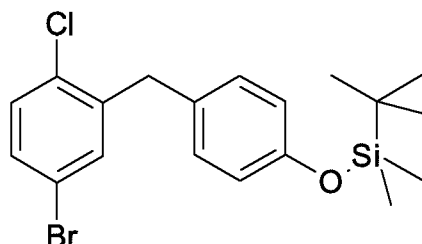


4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenol

En løsning av 14,8 g 4-brom-1-klor-2-(4-metoksy-benzyl)-benzen i 150 mL diklormetan avkjøles i et isbad. Deretter tilsettes 50 mL av en 1M løsning av bortribromid i diklormetan og løsningen omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Løsningen avkjøles på nytt i et isbad og tilsettes dråpevis mettet kaliumkarbonat-løsning. Ved romtemperatur innstilles blandingen på en pH på 1 med vandig 1M saltsyre, hvorpå den organiske fase fraskilles og den vandige fase ekstraheres ytterligere tre ganger med etylacetat. De samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes fullstendig.

Utbytte: 13,9 g (98% av det teoretiske).

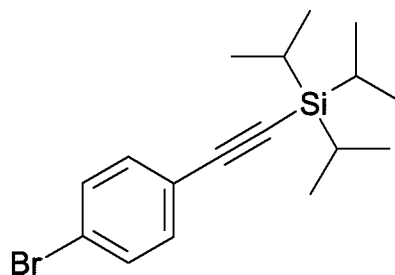
Massespektrum (ESI⁻): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

Eksempel IV[4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenoksy]-tert-butyl-dimetyl-silan

En løsning av 13,9 g 4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenol i 140 mL diklormetan
 5 avkjøles i et isbad. Deretter tilsettes 7,54 g tert-butyldimetylsilylchlorid i 20 mL
 diklormetan etterfulgt av 9,8 mL trietylamin og 0,5 g dimetylaminopyridin.
 Løsningen omrøres i 16 timer ved romtemperatur og fortynnes deretter med
 100 mL diklormetan. Den organiske fase vaskes to ganger med 1M vandig salt-
 syre og én gang med vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og tørkes deretter
 10 over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet filtreres residuet over kiselgel
 (cykloheksan/etylacetat 100:1).

Utbytte: 16,8 g (87% av det teoretiske).

Massespektrum (EI): $m/z = 410/412/414$ (Br+Cl) $[M]^+$

15 Eksempel V1-brom-4-triisopropylsilyl-etyl-benzen

Under argon tilsettes en oksygenfri løsning av 15,0 g 1-brom-4-jod-benzen i
 150 mL tørr tetrahydrofuran 11,6 mL triisopropylacetylen og 14,4 mL trietylamin
 20 etterfulgt av 0,2 g kobberjodid og 0,73 g bis-(trifenylfosfin)-palladiumdiklorid.
 Løsningen omrøres i 16 timer ved romtemperatur og filtreres deretter over Celite
 og inndampes. Residuet kromatograferes over kiselgel (cykloheksan).

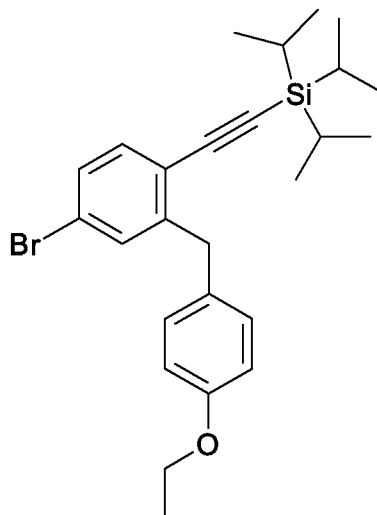
Utbytte: 17,4 g (100% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 336/338$ (Br) $[M]^+$

Analogt med Eksempel V oppnås følgende forbindelser:

(1) 4-brom-1-(triisopropylsilyletynyl)-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen

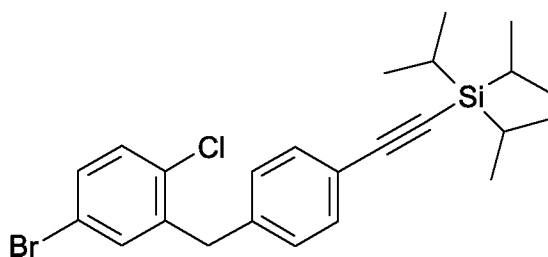
5 4-brom-1-jod-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen benyttes herunder som utgangsmateriale for den tidligere beskrevne koblingsreaksjon.



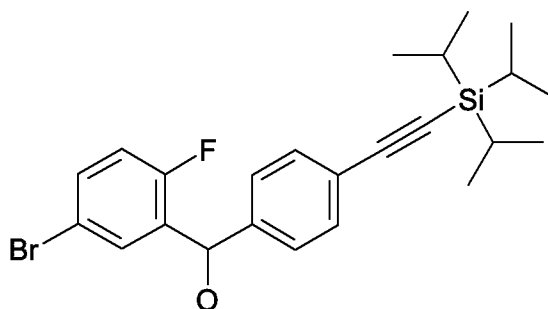
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 471/473 (Br) [M+H]⁺

(2) [4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropyl-silan

10 4-brom-1-klor-2-(4-jod-benzyl)-benzen benyttes som utgangsmateriale.



Denne forbindelsen kan også oppnås ifølge Eksempel X.

Eksempel VI(5-brom-2-fluor-fenyl)-{4-[(triisopropylsilyl)-etynyl]-fenyl}-metanol

Til en -78°C kald løsning av 17,4 g 1-brom-4-triisopropylsilyletynyl-benzen i
 5 120 mL tørr tetrahydrofuran tilsettes dråpevis under argon 33,8 mL av en 1,6M
 løsning n-butyllitium i heksan. Løsningen omrøres i 1 time -70°C . Deretter tilsettes
 dråpevis 10,8 g 5-brom-2-fluor-benzaldehyd løst i 30 mL tetrahydrofuran i løpet av
 15 minutter. Den resulterende løsning får oppvarmes til romtemperatur over natten
 i kjølebad. Den tilsettes vann og ekstraheres med etylacetat. De samlede
 10 organiske fasene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Residuet
 renses over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 4:1).

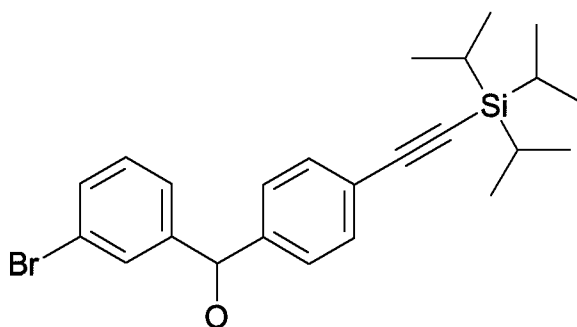
Utbytte: 14,3 g (60% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI^+): $m/z = 461/463$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Analogt med Eksempel VI oppnås følgende forbindelser:

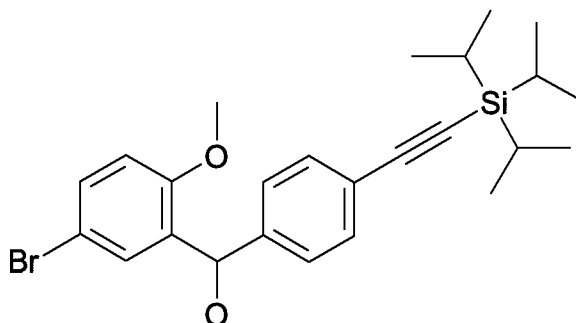
15

(1) (3-brom-fenyl)-{4-[(triisopropylsilyl)-etynyl]-fenyl}-metanol



Massespektrum (ESI^-): $m/z = 487/489$ (Br) $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$

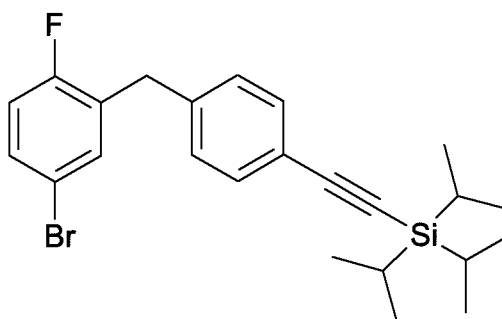
(2) (5-brom-2-metoksy-fenyl)-{4-[(triisopropylsilyl)-etynyl]-fenyl}-metanol



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 473/475 (Br) [M+H]⁺

5

Eksempel VII



[4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropyl-silan

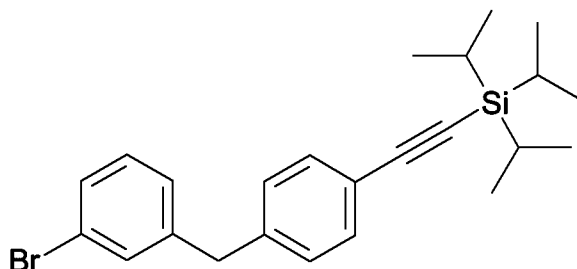
En løsning av 5,6 g (5-brom-2-fluor-fenyl)-{4-[(triisopropylsilyl)-etynyl]-fenyl}-metanol og 4,1 mL trietyl-silan i 50 mL diklormetan avkjøles i et isbad. Deretter tilsettes langsomt dråpevis 4,7 mL trifluoreddiksyre og løsningen omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Løsningen fortynnes med diklormetan og vaskes med vandig natriumhydrogenkarbonatløsning. Etter tørking over natriumsulfat fjernes løsningsmidlet og residuet renses over kiselgel (cykloheksan).

15 Utbytte: 2,6 g (48% av det teoretiske).

Massespektrum (EI): m/z = 445/447 (Br) [M]⁺

Analogt med Eksempel VII oppnås følgende forbindelser:

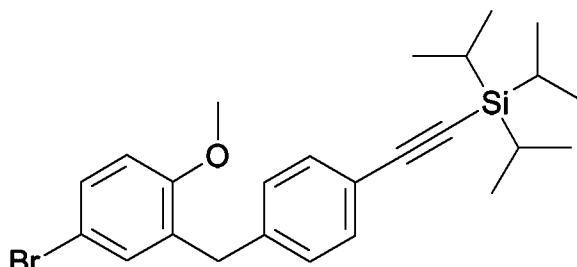
(1) [4-(3-brom-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropyl-silan



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 427/429 (Br) [M+H]⁺

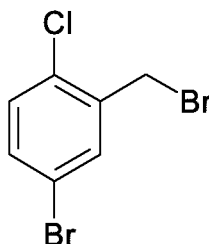
5 (2) [4-(5-brom-2-metoksy-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropyl-silan

Til forskjell fra den tidligere beskrevne fremgangsmåte, omrøres reaksjons-løsningen her i isbad i stedet for ved romtemperatur inntil fullstendig omsetning.



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 457/459 (Br) [M+H]⁺

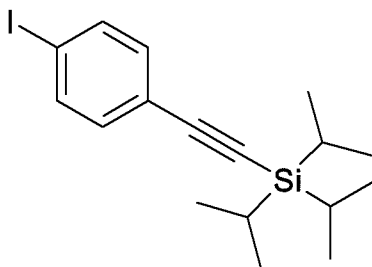
10

Eksempel VIII4-brom-2-brommetyl-1-klor-benzen

15 Til en 5°C kald løsning av 5,0 g 4-brom-1-klor-2-hydroksymetyl-benzen og 5,9 g trifenyfosfin i 50 mL tetrahydrofuran tilsettes langsomt 4,0 g N-brom-succinimid. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur frafiltreres bunnfallet og løsningsmidlet fjernes i vakuum. Residuet renses over kiselgel (cykloheksan/etyl-acetat 50:1).

20 Utbytte: 4,9 g (76% av det teoretiske).

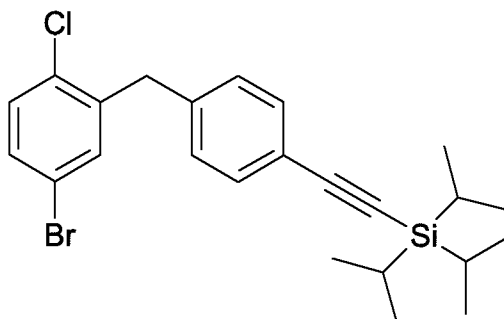
Massespektrum (EI): m/z = 282/284/286 (Br+Cl) [M]⁺

Eksempel IX(4-jod-fenyletynyl)-triisopropyl-silan

Under argon tilsettes en løsning av 20,0 g (4-brom-fenyletynyl)-triisopropyl-
 silan 18,0 g natriumjodid (tørr), 0,6 g kobberjodid og 0,8 g N,N'-dimetyl-cyklo-
 heksan-1,2-diamin. Løsningen omrøres i 24 timer under tilbakeløpskjøling og
 avkjøles deretter til romtemperatur. Den tilsettes 1% ammoniakkløsning (100 mL)
 og ekstraheres med etylacetat. Etter tørking over natriumsulfat fjernes løsnings-
 midlet og residuet renses over kiselgel (cykloheksan).

Utbytte: 21,0 g (92% av det teoretiske).

Massespektrum (EI): $m/z = 384 [M]^+$

Eksempel X[4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropyl-silan

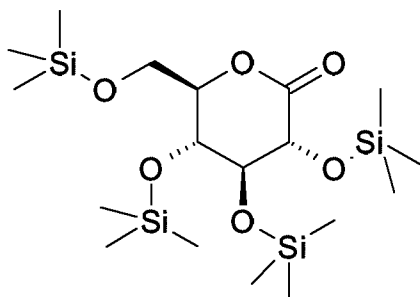
Under argon tilsettes dråpevis til en -25°C kald løsning av 0,50 g (4-jod-
 fenyletynyl)-triisopropyl-silan i 2,2 mL tørr tetrahydrofuran 0,66 mL av en 2M
 løsning av isopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran. Løsningen omrøres i 30
 minutter ved -25°C og tilsettes deretter 0,26 mL av en 1M løsning av $\text{CuCN} \cdot 2 \text{ LiCl}$
 i tetrahydrofuran (fremstilt ved oppløsning av CuCN og LiCl i forholdet 1:2). Kort
 deretter tilsettes 0,35 g 4-brom-2-brommetyl-1-klorbenzen og reaksjonsblandingen
 oppvarmes til -5°C i et kjølebad. Etter omrøring i 6 timer ved -5°C oppvarmes
 løsningen til romtemperatur og omrøres over natten. Deretter tilsettes en blanding
 av mettet ammoniumkloridløsning og 25% ammoniakkløsning (9:1), hvorpå den

resulterende blanding helles over i vann. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase ekstraheres med etylacetat, de samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Residuet renses over kiselgel (cykloheksan).

5 Utbytte: 0,28 g (50% av det teoretiske).

Massespektrum (EI): $m/z = 461/463/465$ (Br+Cl) $[M+H]^+$

Eksempel XI



10

2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glukopyranon

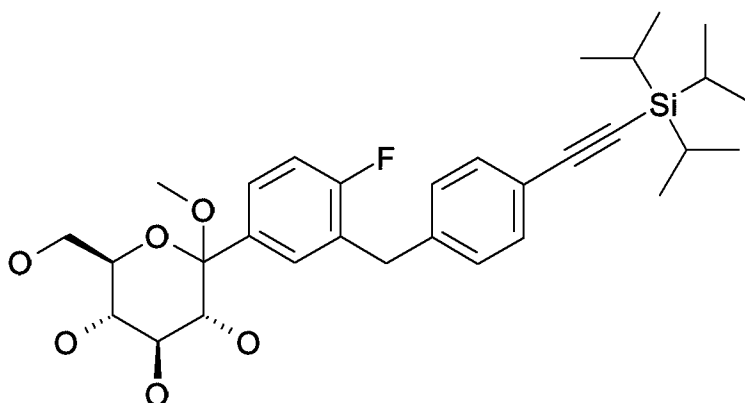
15

En løsning av 20 g D-glukono-1,5-lakton og 98,5 mL N-metylmorfolin i 200 mL tetrahydrofuran avkjøles til -5°C. Deretter tilsettes dråpevis 85 mL trimethylsilylklorid slik at temperaturen ikke overskrider 5°C. Løsningen omrøres deretter i 1 time ved romtemperatur, 5 timer ved 35°C og ytterligere 14 timer ved romtemperatur. Etter tilsetning av 300 mL toluen avkjøles løsningen i et isbad og det tilsettes 500 mL vann, slik at temperaturen ikke overskrider 10°C. Den organiske fase fraskilles deretter og vaskes hver gang med vandig natriumdihydrogenfosfatløsning, vann og mettet vandig natriumkloridløsning. Løsningsmidlet fjernes, residuet tas opp i 250 mL toluen og løsningsmidlet fjernes fullstendig på nytt.

20

Utbytte: 52,5 g (ca. 90% rent).

Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 467$ $[M+H]^+$

Eksempel XII

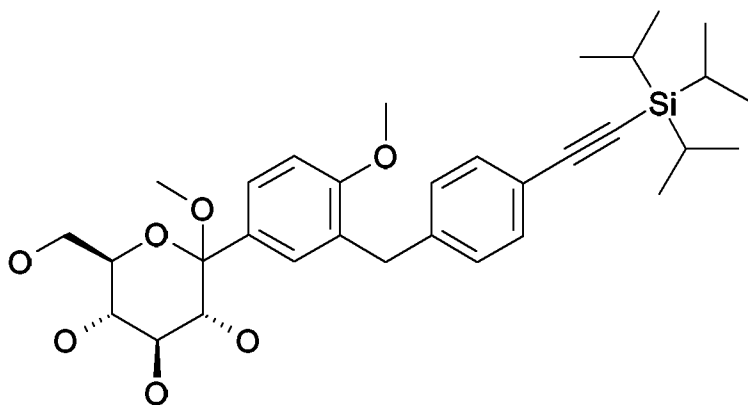
1-fluor-4-(1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen

- 5 En løsning av 4,46 g [4-(5-brom-2-fluor-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropylsilan i 30 mL tørr dietyleter ble under argon avkjølt til -80°C . Den avkjølte løsningen tilsettes langsomt dråpevis 11,8 mL av en 1,7M løsning tert-butyllitium i pentan og omrøres deretter i 45 minutter ved -80°C . Til denne løsningen tilsettes dråpevis via en omtrykksnål (Umdrücknadel) en -80°C kald løsning av 5,19 g
- 10 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetylsilyl)-D-glukopyranon i 50 mL dietyleter. Den resulterende løsning omrøres i 3 timer ved -78°C . Deretter tilsettes en løsning av 1,7 mL metansulfonsyre i 50 mL metanol, kjølebadet fjernes og løsningen omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Løsningen nøytraliseres deretter med
- 15 etyldiisopropylamin og inndampes til tørrhet. Residuet renses over kiselgel (diklormetan/metanol 50:1- $\rightarrow$ 4:1).
- Utbytte: 2,8 g (50% av det teoretiske).
- Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 576$ [M+NH₄]⁺

Analogt med Eksempel XII oppnås følgende forbindelser:

(1) 1-metoksy-4-(1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen

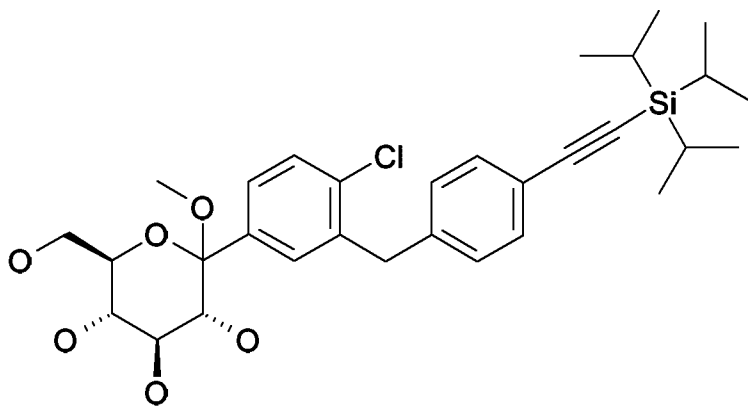
Reaksjonsblandingen tilsettes her med fordel bare et lite overskudd av metansulfonsyre.



5

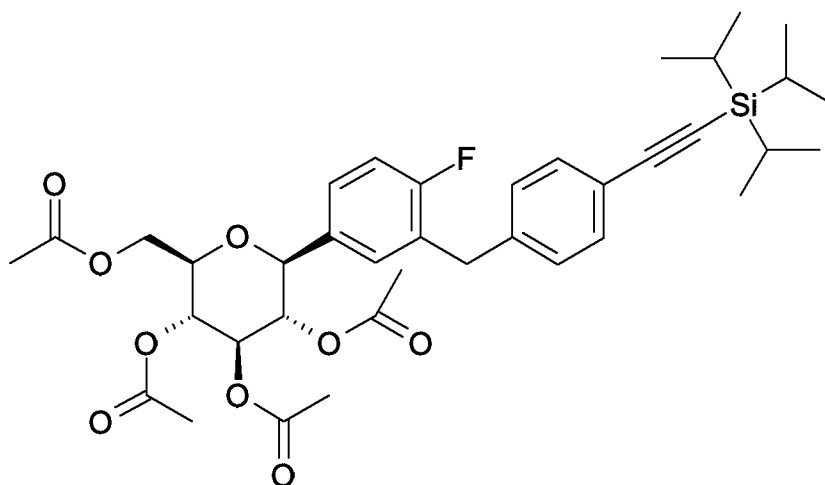
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+NH₄]⁺

(2) 1-klor-4-(1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen



10

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 592/594 (Cl) [M+NH₄]⁺

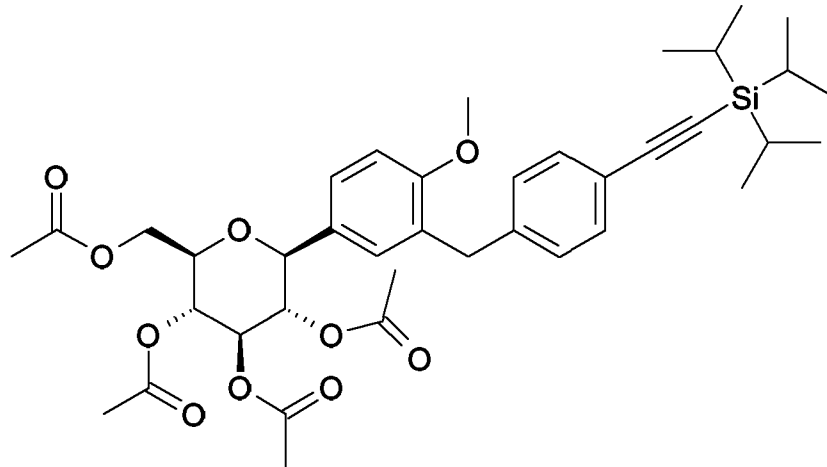
Eksempel XIII

1-fluor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyl-1-ynyl-benzyl)-benzen

- 5 En løsning av 0,8 g 1-fluor-4-(1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyl-1-ynyl-benzyl)-benzen og 0,5 mL trietylsilan i 6 mL diklormetan og 10 mL acetonitril avkjøles til -10°C. Den avkjølte løsningen tilsettes dråpevis 0,27 mL bortrifluorideterat. Løsningen omrøres deretter i 3 timer i isbad. Løsningen tilsettes vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres deretter med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, løsningsmidlet fjernes og residuet tas opp i 6 mL diklormetan. Deretter tilsettes 1,2 mL pyridin, 1,3 mL eddiksyreanhydrid og 8 mg 4-dimetylamino-pyridin. Løsningen omrøres i 1 time ved romtemperatur og tilsettes deretter vann. Blandingen ekstraheres med diklormetan, den organiske fase vaskes med 1M saltsyre og
- 10 tørkes over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet kromatograferes residuet over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 4:1->1:1).
- 15 Utbytte: 0,23 g (23% av det teoretiske).
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 714 [M+NH₄]⁺

Analogt med Eksempel XIII oppnås følgende forbindelser:

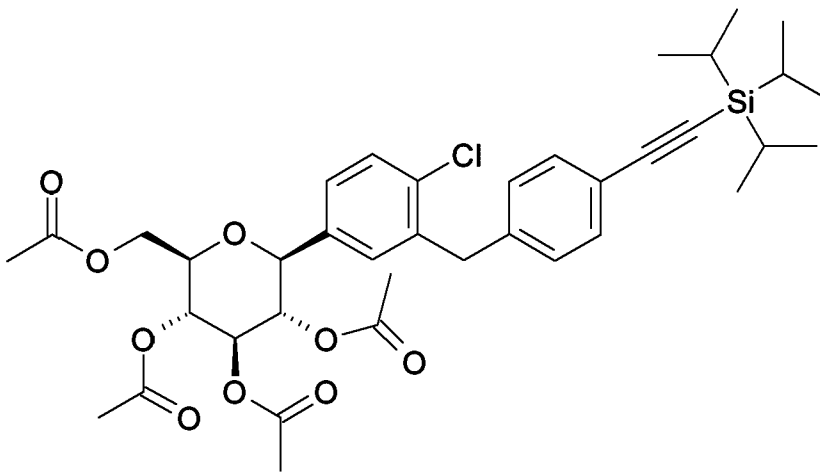
(1) 1-metoksy-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 726 [M+NH₄]⁺

5

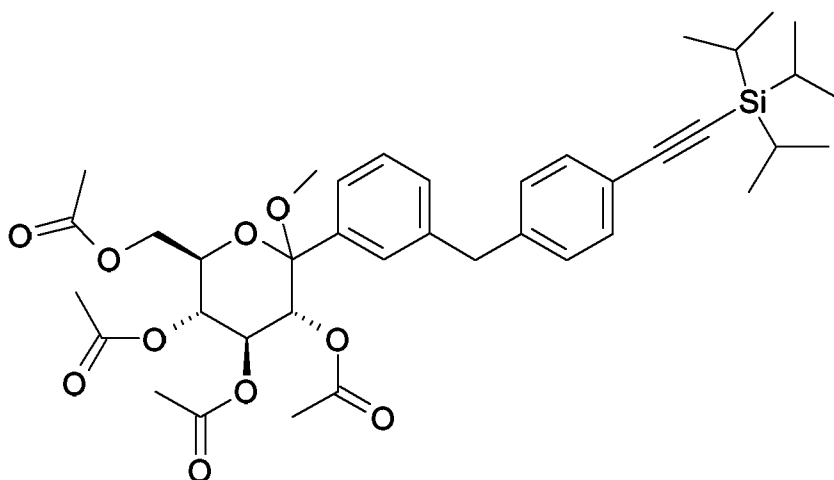
(2) 1-klor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 730/732 (Cl) [M+NH₄]⁺

10

Eksempel XIV



1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-triisopropylsilyl-ethynyl-benzyl)-benzen

5 En løsning av 2,6 g [4-(3-brom-benzyl)-fenyletynyl]-triisopropylsilan i 20 mL tørr dietyleter avkjøles under argon til -80°C . Den avkjølte løsningen tilsettes dråpevis langsomt 7,9 mL av en 1,7M løsning tert-butyllitium i pentan og løsningen omrøres deretter i 30 minutter ved -80°C . Denne løsningen tilsettes deretter via en omtrykksnål dråpevis en -80°C kald løsning av 3,2 g 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetylsilyl)-D-glukopyranon i 30 mL dietyleter. Den resulterende løsning omrøres i 2

10 timer ved -78°C og tilsettes deretter dråpevis en -80°C kald løsning av 1,0 g 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetylsilyl)-D-glukopyranon i 10 mL dietyleter. Etter omrøring i ytterligere 1 time ved -78°C tilsettes en løsning av 2 mL metansulfonsyre i 20 mL metanol, kjølebadet fjernes og løsningen omrøres i 16 timer ved romtemperatur.

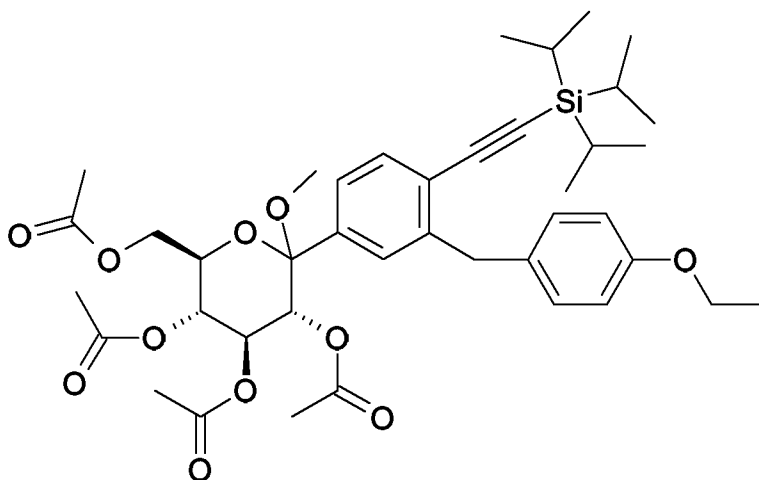
15 Løsningen nøytraliseres deretter med etyldiisopropylamin, løsningsmidlet fjernes fullstendig og residuet tas opp i 50 mL toluen. Det tilsettes 8,5 mL etyldiisopropylamin og løsningen avkjøles i et isbad. Deretter tilsettes 4,3 mL eddiksyreanhydrid og 0,15 g 4-dimetylamino-pyridin. Løsningen omrøres i 2 timer ved romtemperatur og tilsettes deretter vandig natriumhydrogenkarbonatløsning. Den ekstraheres

20 med etylacetat, de organiske fasene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Residuet kromatograferes over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 4:1 $\rightarrow$ 1:3). Utbytte: 2,0 g (46% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 726$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Analogt med Eksempel XIV oppnås følgende forbindelse:

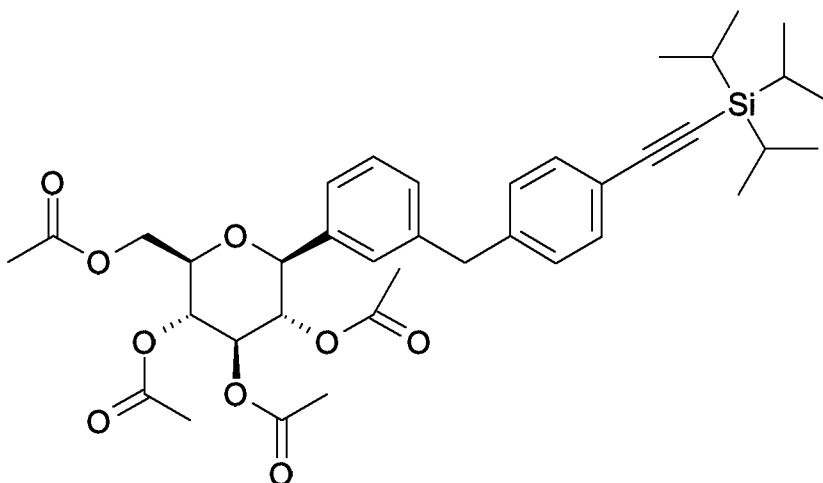
(1) 1-(triisopropylsilyletynyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 770 [M+NH₄]⁺

5

Eksempel XV



1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen

10

Til en isavkjølt løsning av 1,0 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-metoksy-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen og 25 µL vann i 10 mL acetonitril tilsettes dråpevis 1,2 mL trietylsilan og 0,36 mL bortrifluorideterat. Løsningen omrøres deretter i 3 timer i et isbad og 1 time ved romtemperatur. Deretter avkjøles løsningen på nytt i isbad og tilsettes igjen 1,2 mL trietylsilan og 0,36 mL bortrifluorideterat. Løsningen omrøres videre i 0,5 timer i isbad og i 2 timer ved romtemperatur. Løsningen tilsettes deretter vandig natriumhydrogen-

15

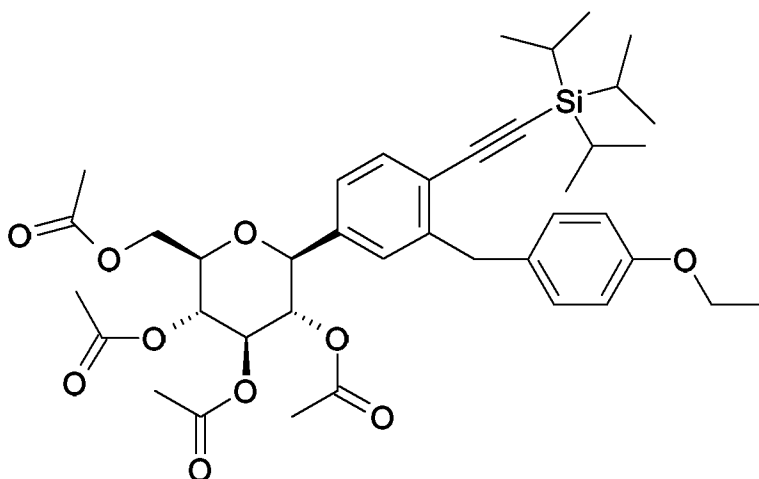
karbonatløsning og den resulterende løsning ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes.

Utbytte: 0,78 g (81% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 696 [M+NH₄]⁺

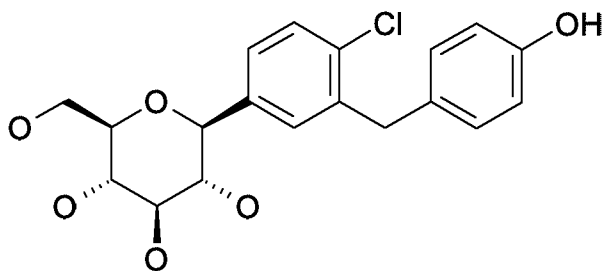
5 Analogt med Eksempel XV oppnås følgende forbindelse:

(1) 1-(triisopropylsilyletynyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen



10

Eksempel XVI



1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-hydroksybenzyl)-benzen

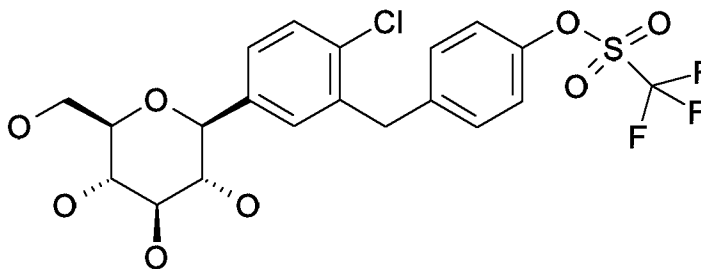
En løsning av 4,0 g [4-(5-brom-2-klor-benzyl)-fenoksy]-tert-butyl-dimetyl-
 15 silan i 42 mL tørr dietyleter avkjøles under argon til -80°C. Den avkjølte løsningen
 tilsettes langsomt dråpevis 11,6 mL av en 1,7M løsning tert-butyllitium i pentan,
 hvorpå løsningen omrøres i 30 minutter ved -80°C. Denne løsningen tilsettes
 deretter via en omtrykksnål som avkjøles med tørris, til en -80°C kald løsning av
 4,78 g 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetylsilyl)-D-glukopyranon i 38 mL dietyleter. Den
 20 resulterende løsning omrøres i 3 timer ved -78°C. Deretter tilsettes en løsning av
 1,1 mL metansulfonsyre i 35 mL metanol og løsningen omrøres i 16 timer ved

romtemperatur. Løsningen nøytraliseres deretter med fast natriumhydrogenkarbonat, tilsettes etylacetat, hvorpå metanolen fjernes sammen med eteren. Den gjenværende løsning tilsettes vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres fire ganger med etylacetat. De organiske fasene tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet løses i 30 mL acetonitril og 30 mL diklormetan og løsningen avkjøles til -10°C. Etter tilsetning av 4,4 mL trietylsilan tilsettes dråpevis 2,6 mL bortrifluorideterat slik at temperaturen ikke overskrider -5°C. Etter fullstendig tilsetning omrøres løsningen i ytterligere 5 timer ved -5 til -10°C, og reaksjonen avbrytes deretter ved tilsetning av vandig natriumhydrogenkarbonatløsning. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase ekstraheres fire ganger med etylacetat. De samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat, løsningsmidlet fjernes og residuet renses over kiselgel. Det derved oppnådde produkt er en ca. 6:1-β/α-blanding, som ved fullstendig acetylering av hydroksygruppene med acetanhydrid og pyridin i diklormetan og omkrystallisering av produktet fra etanol, kan overføres i den rene β-anomer. Det således oppnådde produkt overføres ved omsetning i metanol med 4M kalilut i tittelforbindelsen.

Utbytte: 1,6 g (46% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 398/400 (Cl) [M+H]⁺

Eksempel XVII



1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluormetylsulfonyloksy)-benzyl]-benzen

Til en løsning av 0,38 g 1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-hydroksybenzyl)-benzen, 0,21 mL trietylamin og 0,39 g N,N-bis-(trifluormetansulfonyl)-anilin i 10 mL tørr diklormetan tilsettes 10 mg 4-dimetylaminopyridin. Løsningen omrøres i 4 timer ved romtemperatur og tilsettes deretter vandig natriumkloridløsning. Den ekstraheres med etylacetat, de organiske ekstraktene tørkes over natriumsulfat og

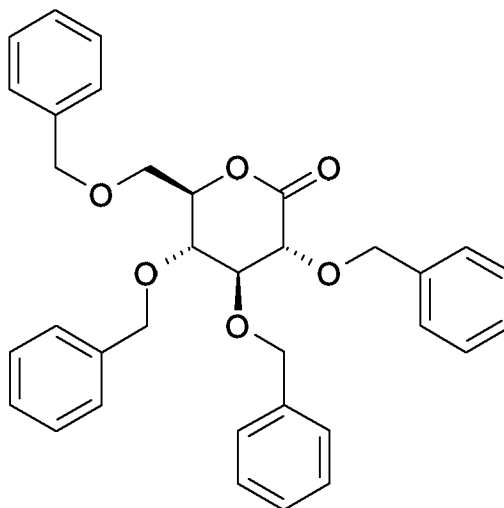
løsningsmidlet fjernes. Residuet kromatograferes over kiselgel (diklormetan/metanol 1:0->4:1).

Utbytte: 0,33 g (64% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH₄]⁺

5

Eksempel XVIII

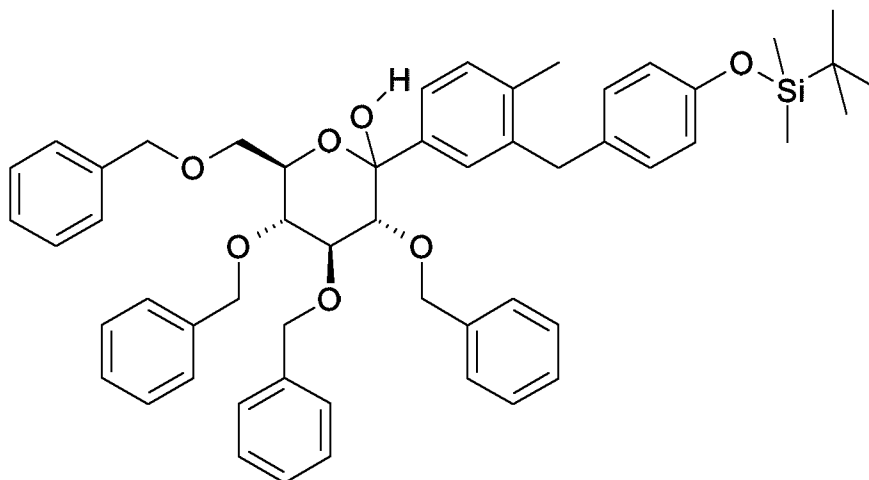


2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glukopyranon

Til en løsning av 10,0 g 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glukopyranose i 140 mL
 10 diklormetan tilsettes 4 g ferskt aktivert molekylsikt 4Å og 3,3 g N-metylmorfolin-N-
 oksyd. Løsningen omrøres i 20 minutter ved romtemperatur før tilsetning av 0,3 g
 tetrapropylammoniumperrhutenat. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur
 fortynnes løsningen med diklormetan og filtreres over Celite. Filtratet vaskes med
 vandig natriumtiosulfatløsning og vann og tørkes deretter over natriumsulfat. Etter
 15 fjerning av løsningsmidlet kromatograferes residuet over kiselgel (cyklo-
 heksan/etylacetat 4:1).

Utbytte: 8,2 g (82% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 539 [M+H]⁺

Eksempel XIX

1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-hydroksy-D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(tert-butyl-dimetyl-silyloksy)-benzyl]-4-metyl-benzen

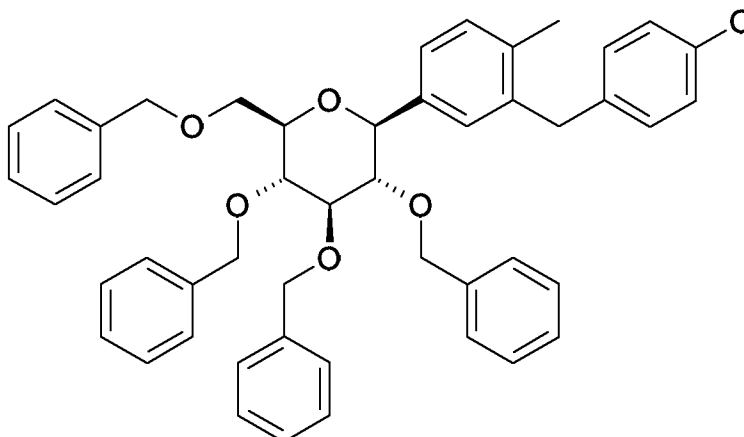
5 En løsning av 0,34 g [4-(5-brom-2-metyl-benzyl)-fenoksy]-tert-butyl-dimetyl-silan i 3 mL tørr tetrahydrofuran avkjøles under argon til -80°C . Den avkjølte løsningen tilsettes dråpevis en løsning av 0,54 mL av en 1,6M løsning av n-butyllitium i heksan og løsningen omrøres i 1,5 timer ved -78°C . Denne løsningen tilsettes dråpevis via en omtrykksnål en -80°C kald løsning av 0,43 g 2,3,4,6-tetra-

10 O-benzyl-D-glukopyranon i 2,5 mL tetrahydrofuran. Den resulterende løsning omrøres i 5 timer ved -78°C . Reaksjonen avbrytes med en løsning av 0,1 mL eddiksyre i 1 mL tetrahydrofuran og oppvarmes til romtemperatur. Deretter tilsettes vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og blandingen ekstraheres fire ganger med etylacetat. De organiske fasene tørkes over natriumsulfat og inn-

15 dampes. Residuet renses ved kromatografi på kiselgel (cykloheksan/etylacetat 15:1- $\rightarrow$ 4:1).

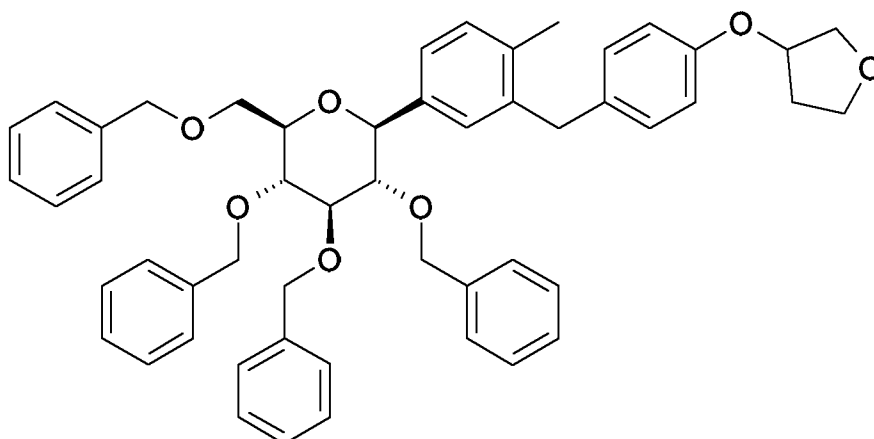
Utbytte: 0,48 g (ca. 88% rent).

Massespektrum (ESI^+): $m/z = 868$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Eksempel XX

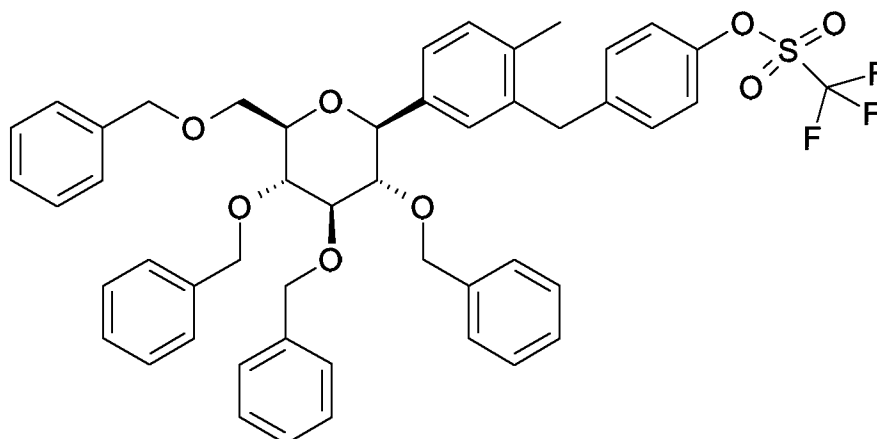
1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-hydroksy-benzyl)-4-metyl-benzen

- 5 En løsning av 0,48 g (ca. 88% ren) 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-hydroksy-D-glukopyranosyl)-3-[4-(tert-butyl-dimetyl-silyloksy)-benzyl]-4-metyl-benzen i 3,5 mL tørr acetonitril avkjøles under argon til -40°C. Til den avkjølte løsningen tilsettes dråpevis 0,13 mL triisopropylsilan og 0,08 mL bortrifluorideterat. Løsningen omrøres i 3 timer ved -35°C før ytterligere tilsetning av 0,02 mL triisopropylsilan og
- 10 0,01 mL bortrifluorideterat. Etter ytterligere 2 timer ved -40°C tilsettes vandig kaliumkarbonat og løsningen omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter fortynnes med vann og ekstraheres fire ganger med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, konsentreres og kromatograferes over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 10:1->4:1).
- 15 Utbytte: 0,24 g (68% av det teoretiske).
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 738 [M+NH₄]⁺

Eksempel XXI

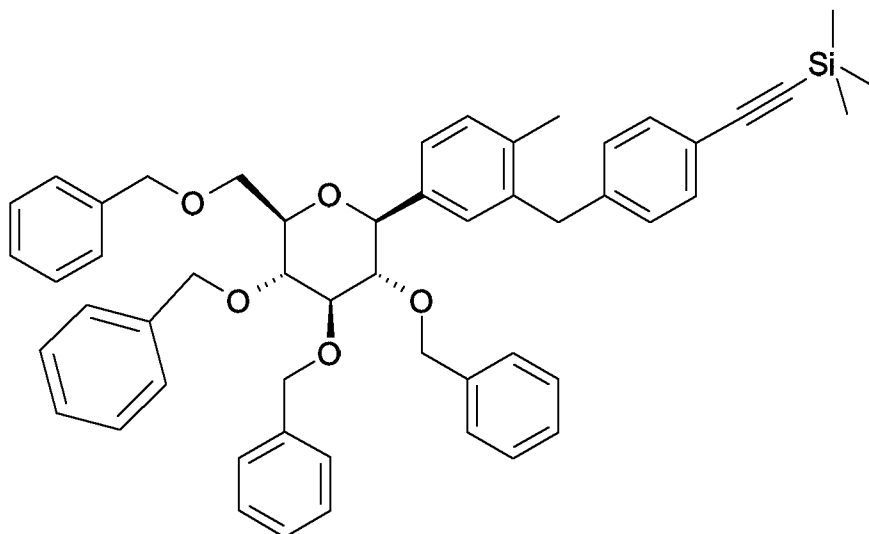
1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-4-metyl-benzen

- 5 Til en blanding av 0,24 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-hydroksy-benzyl)-4-metyl-benzen og 0,13 g cesiumkarbonat i 2,5 mL dimetylformamid tilsettes 0,10 g toluen-4-sulfonsyre-tetrahydrofuran-3-ylester. Blandingen omrøres i 4 timer ved 65°C før tilsetning av vann. Den ekstraheres tre ganger med etylacetat, den organiske fase tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes.
- 10 Residuet renses over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 10:1->4:1).
 Utbytte: 0,23 g (78% av det teoretiske).
 Massespektrum (ESI⁺): m/z = 808 [M+H]⁺

Eksempel XXII

1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(trifluormetylsulfonyloksy)-benzyl]-4-metyl-benzen

- 5 En løsning av 0,62 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-hydroksy-benzyl)-4-metyl-benzen i 4,5 mL tørr diklormetan avkjøles under argon til -10°C. Den avkjølte løsningen tilsettes 0,14 mL pyridin og en løsning av 0,3 g trifluormetansulfonsyreanhydrid i 0,5 mL diklormetan. Løsningen omrøres i 0,5 timer ved -5 til -10°C før tilsetning av vandig natriumhydrogenkarbonatløsning.
- 10 Den ekstraheres tre ganger med diklormetan, de samlede organiske fasene vaskes med 1M vandig saltsyre og tørkes over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet kromatograferes residuet over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 15:1->7:1).
- Utbytte: 0,62 g (84% av det teoretiske).
- 15 Massespektrum (ESI⁺): m/z = 853 [M+H]⁺

Eksempel XXIII

1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(trimetylsilyletynyl)-benzyl]-4-metyl-benzen

5 Under argon tilsettes en løsning av 0,60 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(trifluormetylsulfonyloksy)-benzyl]-4-metyl-benzen i 3 mL dimetylformamid 27 mg kobberjodid, 49 mg bis-(trifenylfosfin)-palladiumdiklorid, 0,30 mL trietylamin og til sist 0,14 mL trimetylsilylacetylen. Kolben lukkes tett og omrøres i 4 timer ved 90°C. Deretter tilsettes ytterligere 20 mg bis-(trifenylfosfin)-

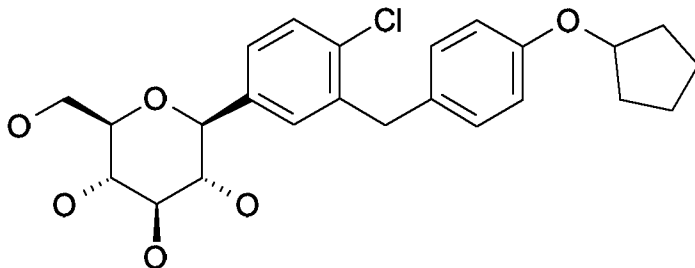
10 palladiumdiklorid og 0,6 mL trimetylsilylacetylen og løsningen omrøres videre i 4 timer ved 90°C. Deretter tilsettes vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og det ekstraheres tre ganger med etylacetat, hvorpå de samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet kromatograferes residuet over kiselgel (cykloheksan/etylacetat 40:1->10:1).

15 Utbytte: 0,45 g (80% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 818 [M+NH₄]⁺

Fremstilling av sluttforbindelsene:

Referanseeksempel 1



1-klor-2-(4-cyklopentyloksybenzyl)-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-benzen

Til en blanding av 0,25 g 1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-hydroksybenzyl)-benzen og 0,4 g cesiumkarbonat i 2,5 mL dimetylformamid tilsettes 0,16 mL jodcyklopentan. Blandingen omrøres i 4 timer ved 45°C før tilsetning av ytterligere 0,1 g cesiumkarbonat og 0,05 mL jodcyklopentan. Etter videre omrøring i 14 timer ved 45°C tilsettes vandig natriumkloridløsning før ekstrahering med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, løsningsmidlet fjernes og residuet renses over kiselgel (diklormetan/metanol 1:0->5:1).

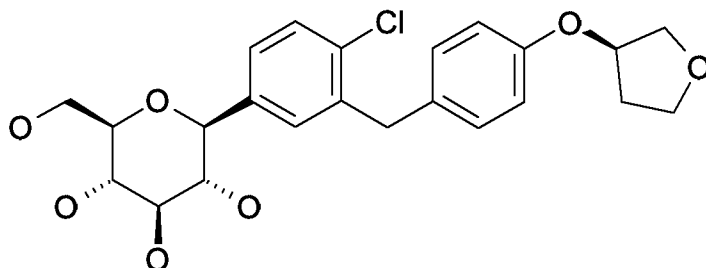
Utbytte: 0,23 g (78% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH₄]⁺

Analogt med Referanseeksempel 1 oppnås følgende forbindelser:

(2) 1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen

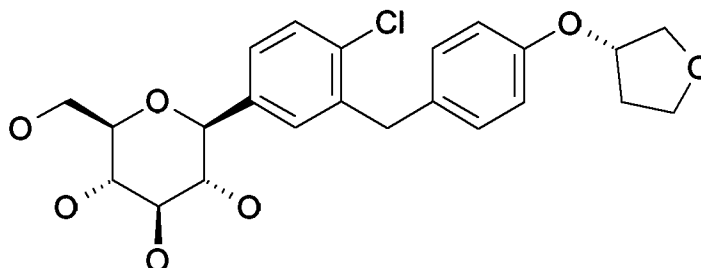
Reaksjonen foretas med (S)-toluen-4-sulfonsyre-tetrahydrofuran-3-ylester som koblingspartner.



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

(3) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen

Reaksjonen foretas med (*R*)-toluen-4-sulfonsyre-tetrahydrofuran-3-ylester som koblingspartner.



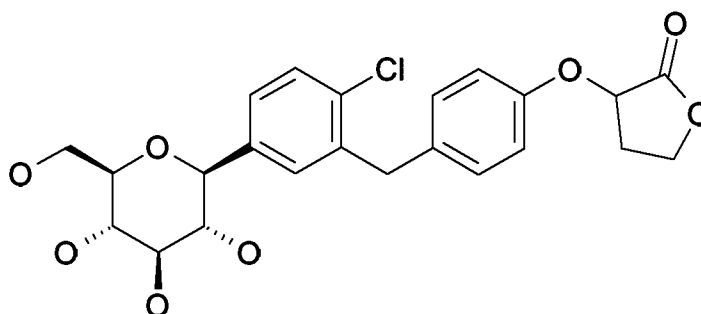
5

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

(Referanseeksempel 4) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydrofuran-2-on-3-yloksy)-benzyl]-benzen

10

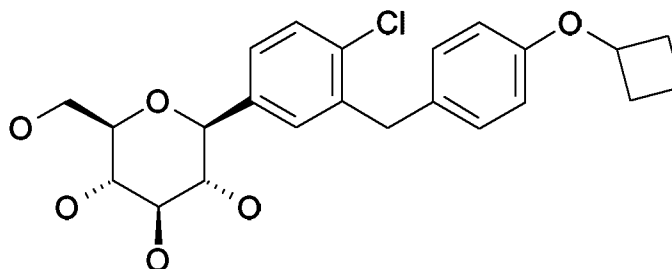
Reaksjonen foretas med 3-brombutyrolakton som koblingspartner.



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 465/467 (Cl) [M+H]⁺

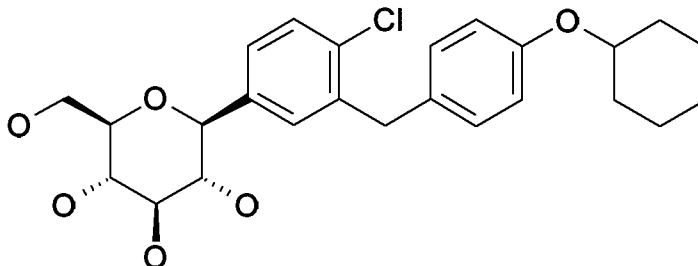
(Referanseeksempel 5) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-cyklobutylloksy-benzyl)-benzen

15



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 452/454 (Cl) [M+NH₄]⁺

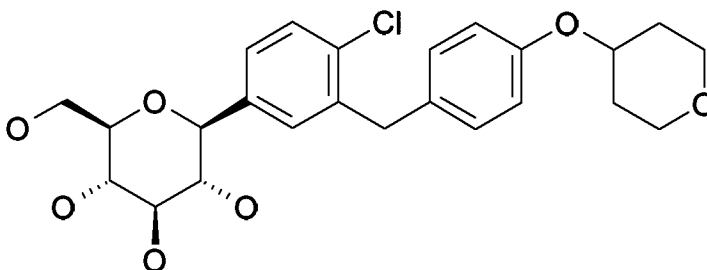
(Referanseeksempel 6) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-cykloheksyloksy-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 480/482 (Cl) [M+NH₄]⁺

5

(Referanseeksempel 7) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yloksy)-benzyl]-benzen

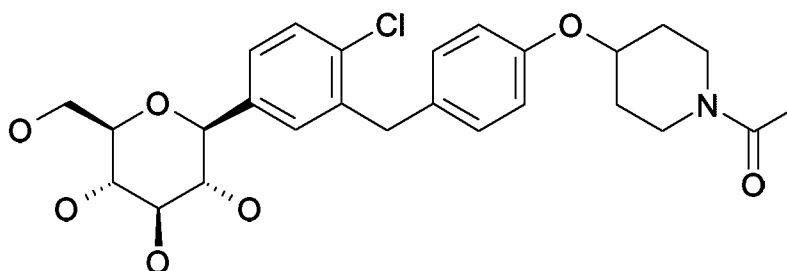


Massespektrum (ESI⁺): m/z = 487/489 (Cl) [M+Na]⁺

10

(Referanseeksempel 8) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-benzyl]-benzen

Omsetningen foretas med 1-acetyl-4-metylsulfonyloksy-piperidin som elektrofil.

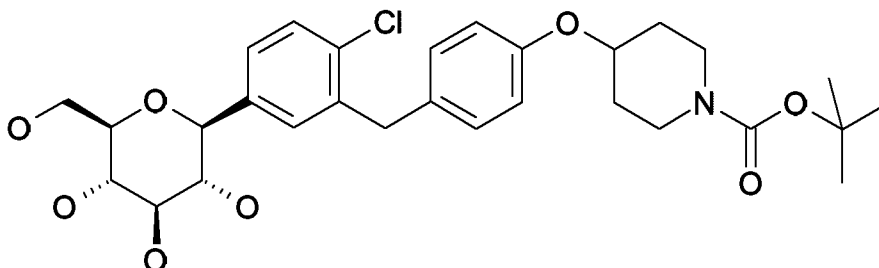


15

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 506/508 (Cl) [M+H]⁺

Referanseeksempel (9) 1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(1-tert-butylloksykarbonylpiperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzen

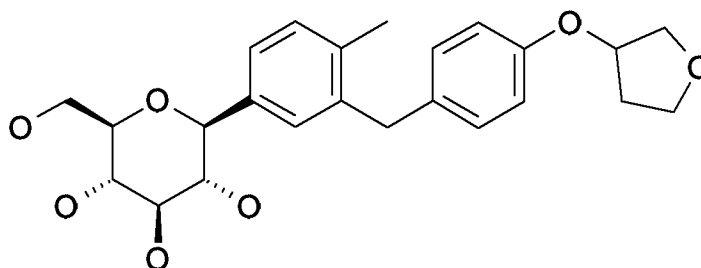
Omsetningen foretas med 1-tert-butylloksykarbonyl-4-metylsulfonyloksy-piperidin som elektrofil.



5

Massespektrum (ESI^+): $m/z = 586/588$ (Cl) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Eksempel 10



10

1-(β -D-glukopyranos-1-yl)-4-metyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen

En blanding av 0,21 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glukopyranos-1-yl)-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-metyl-benzen og 0,1 g 10% palladium-hydroksyd på kull i 3 mL etylacetat ristes i 24 timer under et hydrogentrykk på 1 atm. ved romtemperatur. Deretter tilsettes den samme mengde katalysator og ristingen fortsettes i ytterligere 24 timer under hydrogenatmosfære. Deretter frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes og residuet kromatograferes over kiselgel (diklormetan/metanol 1:0- $\rightarrow$ 5:1).

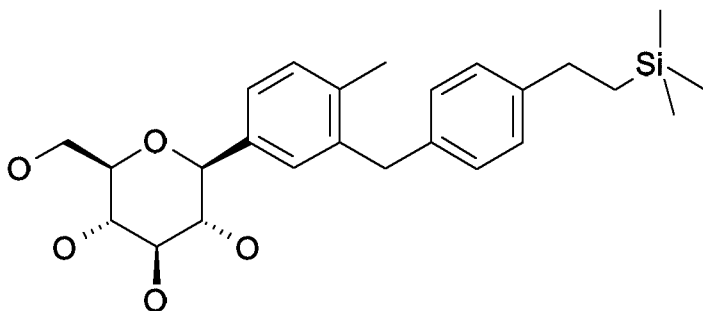
15

Utbytte: 0,06 g (49% av det teoretiske).

20

Massespektrum (ESI^+): $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Referanseeksempel 11

1-(β-D-glukopyranos-1-yl)-4-metyl-3-[4-(2-trimetylsilyl-etyl)-benzyl]-benzen

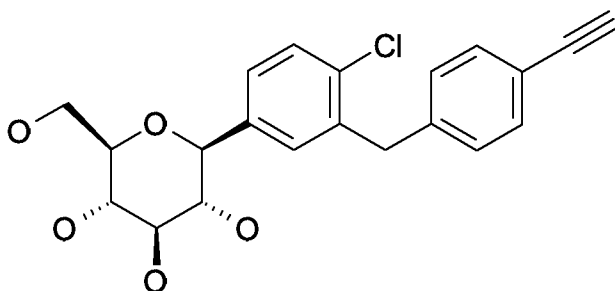
En blanding av 0,29 g 1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glukopyranos-1-yl)-4-metyl-3-[4-(trimetylsilyletynyl)-benzyl]-benzen og 0,25 g 10% palladiumhydroksyd på kull i 3 mL etylacetat risetes i 24 timer under et hydrogentrykk på 1 atm. ved romtemperatur. Deretter tilsettes igjen 0,2 g katalysator, og løsningen ristes videre i 20 timer under hydrogenatmosfære. Deretter frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes og residuet kromatograferes over kiselgel

(diklormetan/metanol 1:0→5:1).

Utbytte: 0,08 g (51% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 462 [M+NH₄]⁺

Referanseeksempel 12

1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etynyl-benzyl)-benzen

Under argon tilsettes til en løsning av 0,32 g 1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluormetylsulfonyloksy)-benzyl]-benzen i 3 mL dimetylformamid, 25 mg kobberjodid, 44 mg bis-(trifenyfosfin)-palladiumdiklorid, 0,30 mL trietylamin og til slutt 0,14 mL trimetylsilylacetylen. Kolben lukkes tett og omrøres i 8 timer ved 90°C. Deretter tilsettes igjen 25 mg bis-(trifenyfosfin)-palladiumdiklorid og 0,1 mL trimetylsilylacetylen og løsningen omrøres videre i 10 timer ved 90°C. Deretter tilsettes vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og det ekstraheres tre ganger

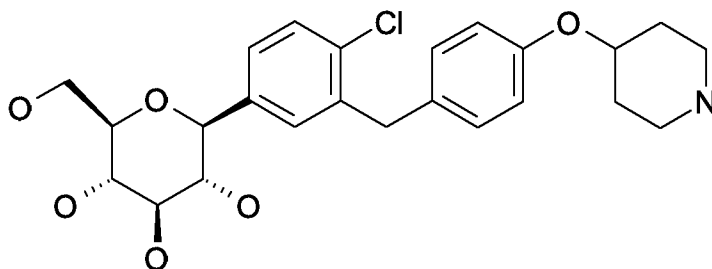
med etylacetat, hvorpå de samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidlet løses residuet i 5 mL metanol og tilsettes 0,12 g kaliumkarbonat. Blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur og nøytraliseres deretter med 1M saltsyre. Deretter inndampes metanolen, residuet tilsettes vandig natriumkloridløsning og ekstraheres med etylacetat. De samlede organiske ekstraktene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Residuet kromatograferes over kiselgel (diklormetan/metanol 1:0->5:1).

Utbytte: 0,095 g (40% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH₄]⁺

Denne forbindelsen kan også oppnås i henhold til Referanseeksempel 14.

Referanseeksempel 13



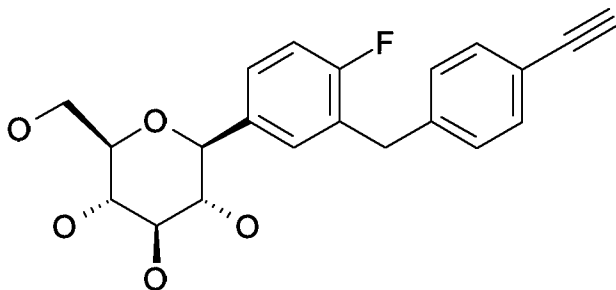
1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(piperidin-4-yloksy)-benzyl]-benzen

Til en løsning av 0,19 g 1-klor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-[4-(1-tert-butylloksykarbonylpiperidin-4-yloksy)-benzyl]-benzen i 4 mL diklormetan tilsettes 2 mL trifluoreddiksyre. Løsningen omrøres i 1,5 timer ved romtemperatur og fortynnes deretter med etylacetat og gjøres basisk med vandig kaliumkarbonatløsning. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase ekstraheres med etylacetat. De samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes fullstendig.

Utbytte: 0,060 g (38% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): m/z = 464/466 (Cl) [M+H]⁺

Referanseeksempel 14

1-fluor-4-(β-D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etynyl-benzyl)-benzen

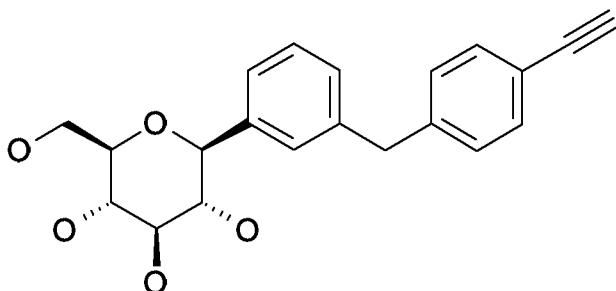
Til en løsning av 0,23 g 1-fluor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranos-
 5 1-yl)-2-(triisopropylsilyletynyl-benzyl)-benzen i 1,5 mL tetrahydrofuran tilsettes
 0,33 mL av en 1M løsning tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran. Løsningen
 omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes 1 mL metanol og 1,5 mL 4M
 kalilut og løsningen omrøres videre i 1 time ved romtemperatur. Løsningen
 nøytraliseres med 1M saltsyre, hvorpå metanolen fordampes. Residuet tilsettes
 10 vandig natriumkloridløsning og ekstraheres med etylacetat. De samlede organiske
 ekstraktene tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Residuet
 kromatograferes over kiselgel (diklormetan/metanol 19:1→2:1).

Utbytte: 0,060 g (49% av det teoretiske).

Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 390$ $[M+NH_4]^+$

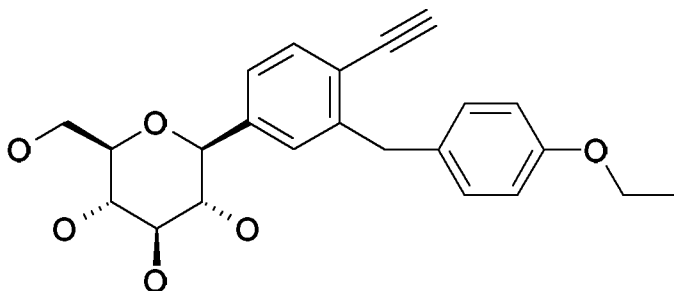
15 Analogt med Referanseeksempel 14 oppnås følgende forbindelser:

(Referanseeksempel 15) 1-(β-D-glukopyranos-1-yl)-3-(4-etynyl-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): $m/z = 372$ $[M+NH_4]^+$

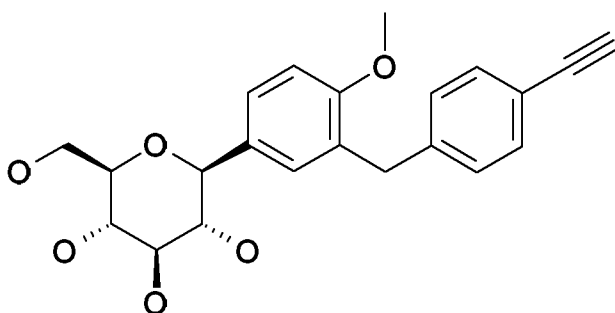
(Referanseeksempel 16) 1-etynyl-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etoksy-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 416 [M+NH₄]⁺

5

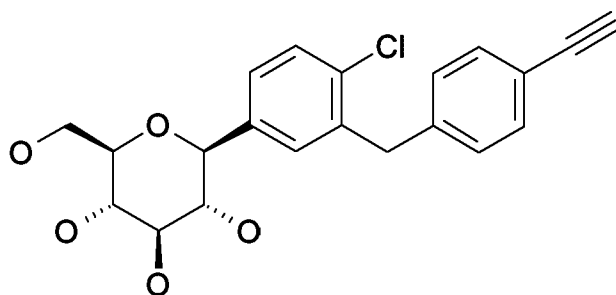
(Referanseeksempel 17) 1-metoksy-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etynyl-benzyl)-benzen



Massespektrum (ESI⁺): m/z = 402 [M+NH₄]⁺

10

Forbindelsen ifølge Referanseeksempel (12) (1-klor-4-(β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etynyl-benzyl)-benzen) kan også syntetiseres analogt med Referanseeksempel 14. Eventuelt kan mellomtrinnet, 1-klor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranos-1-yl)-2-(4-etynyl-benzyl)-benzen, som oppnås etter desilylering med tetrabutylammoniumfluorid, renses ved omkrystallisering fra

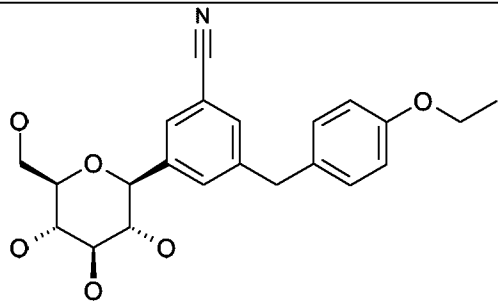
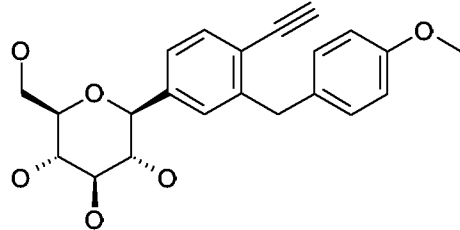
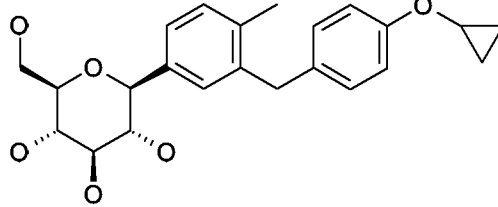
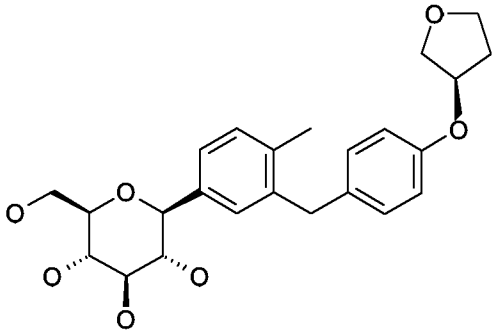
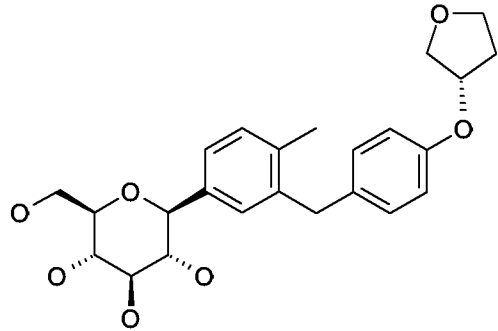
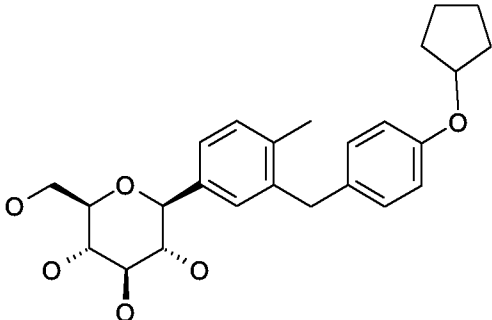
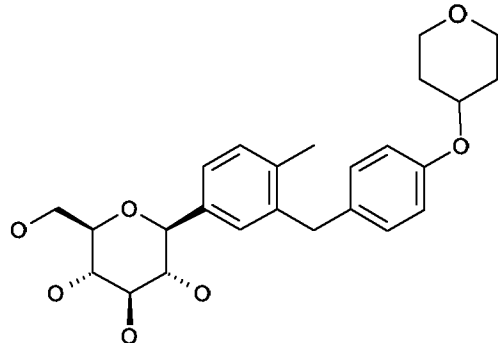
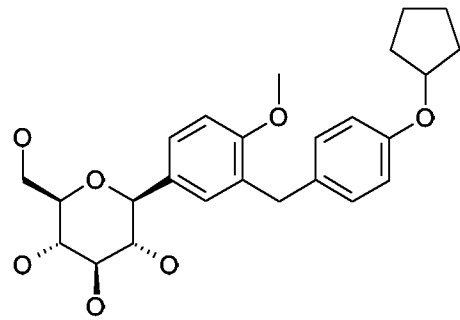


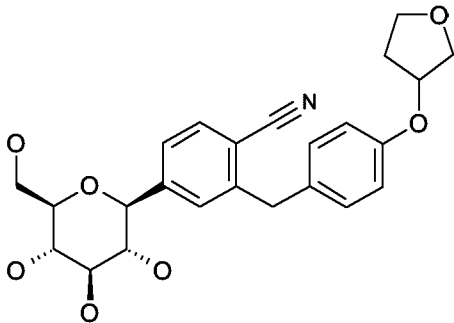
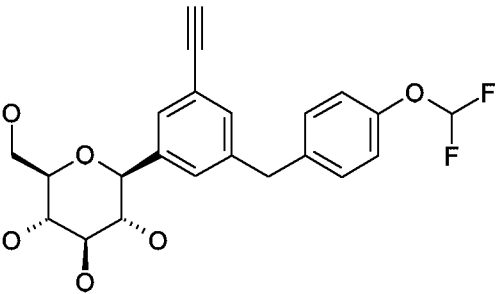
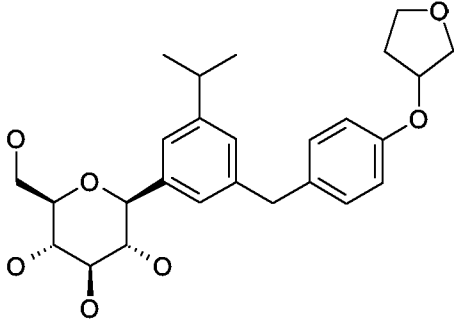
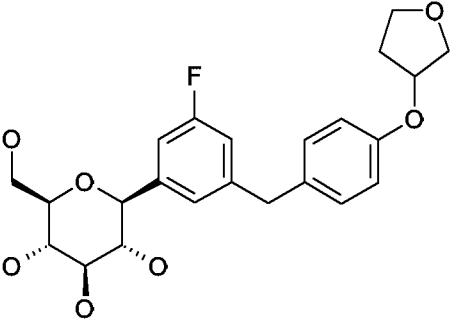
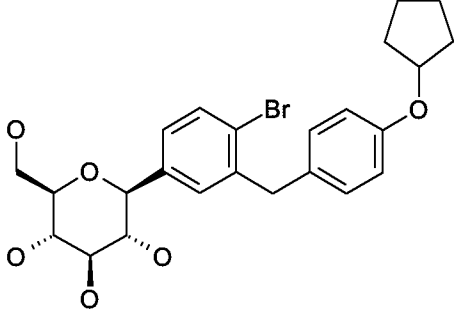
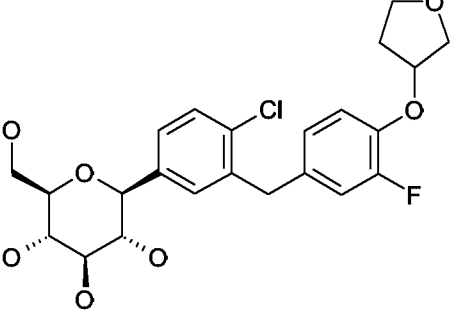
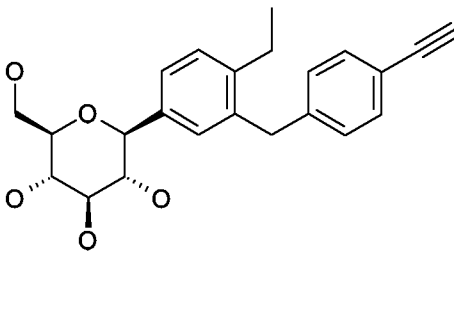
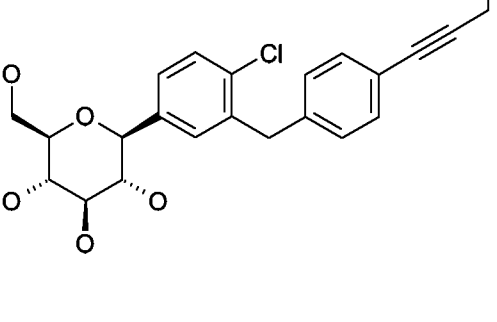
15

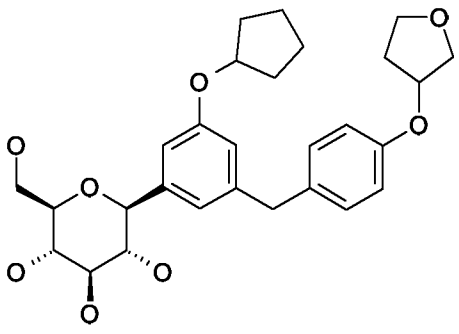
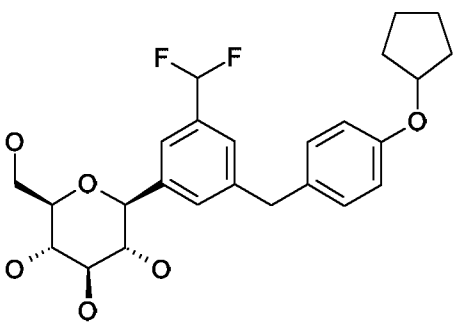
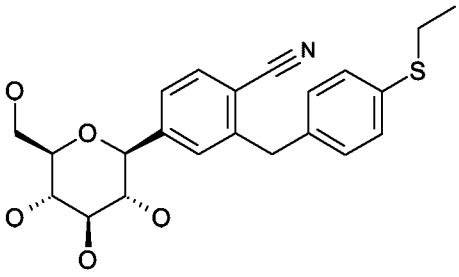
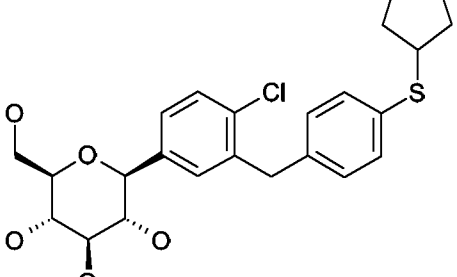
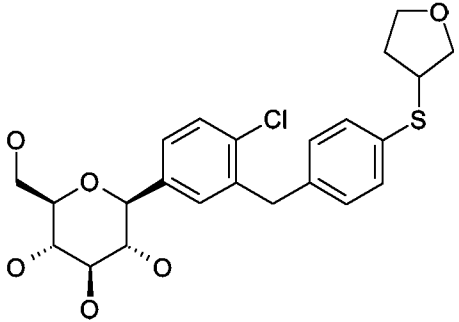
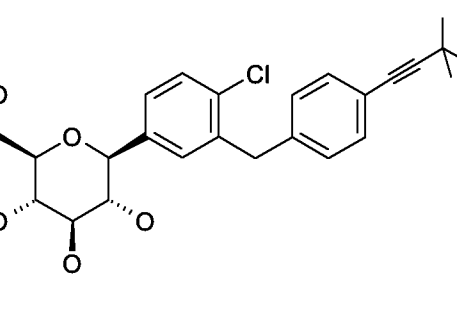
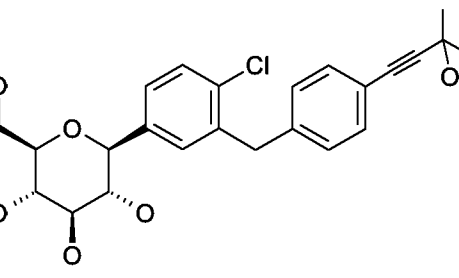
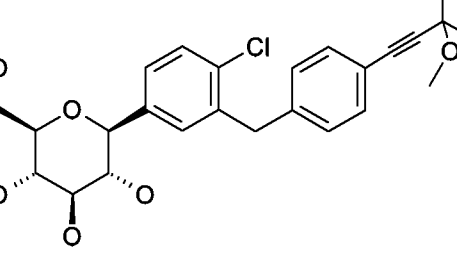
etanol.

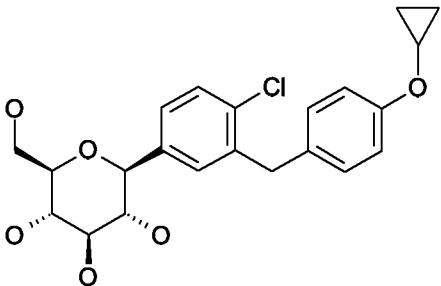
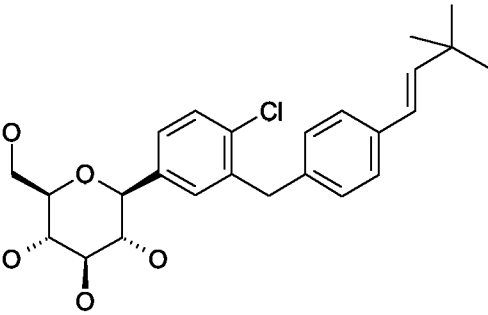
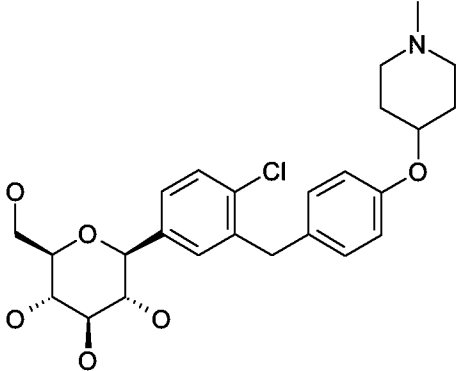
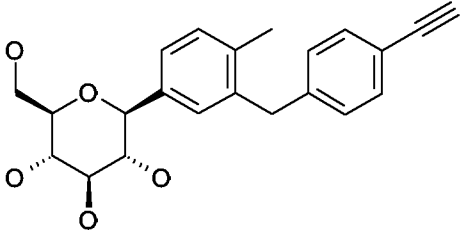
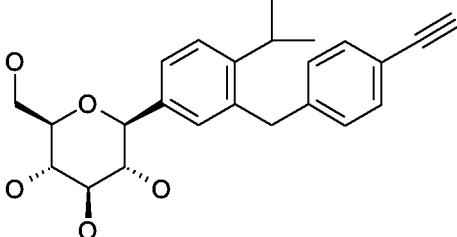
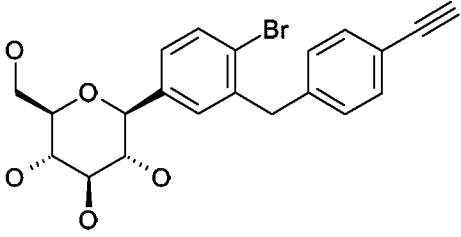
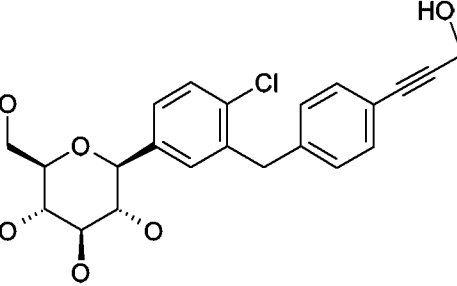
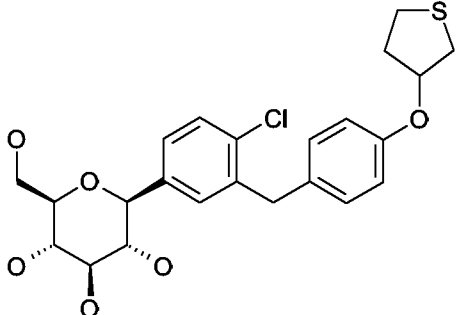
Massespektrum (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH₄]⁺

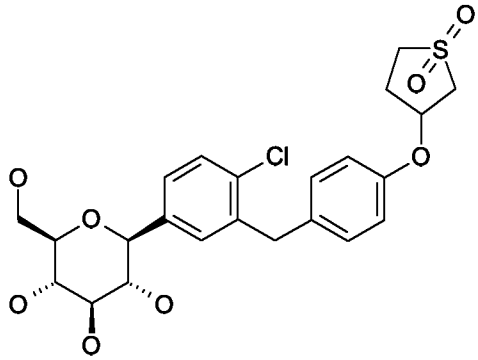
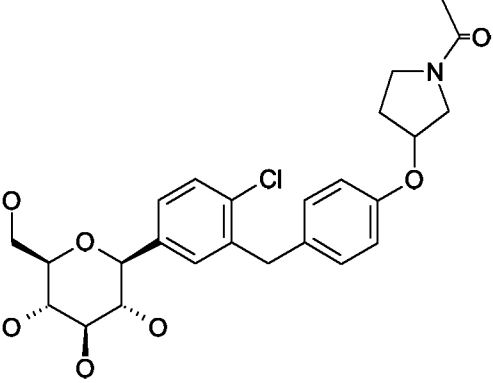
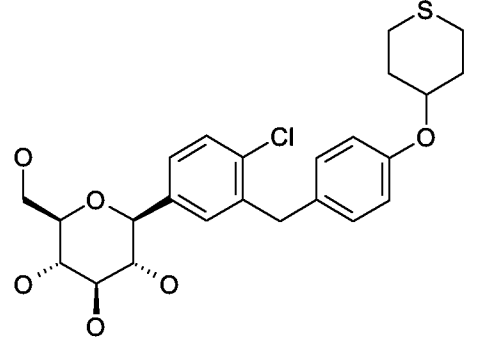
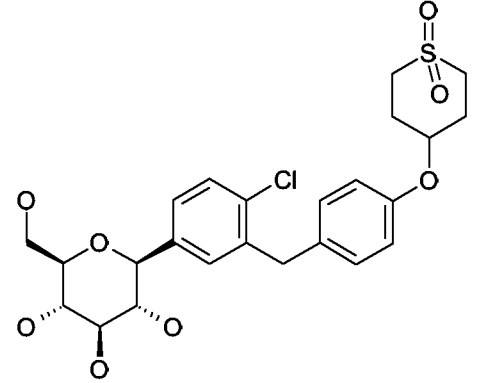
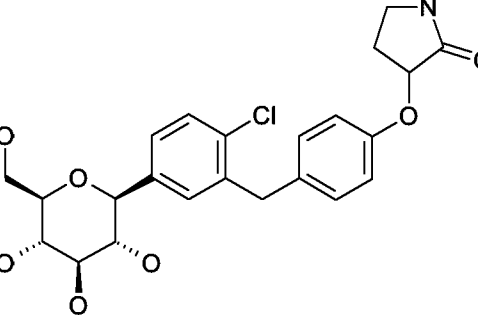
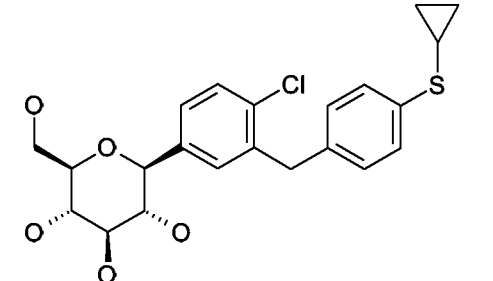
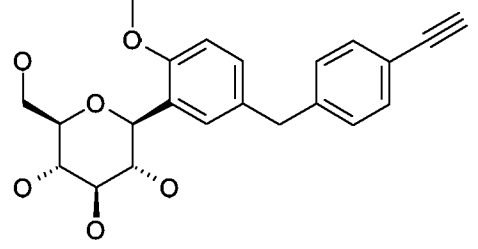
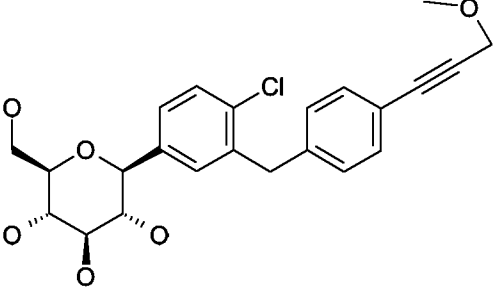
Analogt med de ovenfor nevnte eksempler og andre kjente fremgangsmåter kjent fra litteraturen, fremstilles også følgende forbindelser:

Eks.	Struktur	Eks.	Struktur
(18) Ref		(19) Ref	
(20) Ref		(21)	
(22)		(23) Ref	
(24) Ref		(25) Ref	

(26) Ref		(27) Ref	
(28) Ref		(29) Ref	
(30) Ref		(31) Ref	
(32) Ref		(33) Ref	

(34) Ref		(35) Ref	
(36) Ref		(37) Ref	
(38) Ref		(39) Ref	
(40) Ref		(41) Ref	

(42) Ref		(43) Ref	
(44) Ref		(45) Ref	
(46) Ref		(47) Ref	
(48) Ref		(49) Ref	

(50) Ref		(51) Ref	
(52) Ref		(53) Ref	
(54) Ref		(55) Ref	
(56) Ref		(57) Ref	

I det etterfølgende beskrives eksempler på administrasjonsformer, hvor betegnelsen "virkestoff" betyr én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen, inklusivt deres salter. Dersom en av de beskrevne kombinasjoner omfatter ett eller flere ytterligere virkestoffer, omfatter begrepet "virkestoff" også de ytterligere virkestoffene.

Eksempel A

Tabletter med 100 mg virkestoff

Sammensetning:

1 tablett inneholder:

Virkestoff	100,0 mg
Melkesukker	80,0 mg
Maisstivelse	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Fremstillingsmåte:

Virkestoff, melkesukker og stivelse blandes og fuktes jevnt med en vandig løsning av polyvinylpyrrolidonet. Etter sikting av den fuktige masse (2,0 mm maskevidde) og tørking i en risttørker ved 50°C, siktes på nytt (1,5 mm maskevidde) og smøremidlet blandes inn. Den pressferdige blanding bearbeides til tabletter.

Tablettvekt: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplane med dobbeltsidig facett og deleskår på den ene siden.

Eksempel B

Tabletter med 150 mg virkestoff

Sammensetning:

5	1 tablett inneholder:	
	Virkestoff	150,0 mg
	Pulverisert melkesukker	89,0 mg
	Maisstivelse	40,0 mg
	Kolloidal kiselsyre	10,0 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
		300,0 mg

Fremstilling:

Virkestoffet blandet melkesukker, maisstivelse og kiselsyre fuktes med en
 15 20% vandig polyvinylpyrrolidonløsning og siktes gjennom en sikt med 1,5 mm
 maskevidde.

Granulatet tørket ved 45°C, gnis igjen gjennom den samme sikt og blandes
 med den angitte mengde magnesiumstearat. Av blandingen presses tabletter.

Tablettvekt: 300 mg

20 Stempel: 10 mm, plant

Eksempel C

Hårdgelatin-kapsler med 150 mg virkestoff

Sammensetning:

25	1 kapsel inneholder:	
	Virkestoff	150,0 mg
	Maisstivelse, tørket	ca. 180,0 mg
	Pulverisert melkesukker	ca. 87,0 mg
30	Magnesiumstearat	3,0 mg
	ca.	420,0 mg

Fremstilling:

Virkestoffet blandes med hjelpestoffene, siktes gjennom en sikt med 0,75 mm maskevidde og blandes homogent i et egnet apparat.

Sluttblandingen fylles over i hårdgelatin-kapsler av størrelse 1.

5 Kapselfylling: ca. 320 mg

Kapselskall: Hårdgelatin-kapsler størrelse 1.

Eksempel D

Suppositorier med 150 mg virkestoff

10

Sammensetning:

1 stikkpille inneholder:

Virkestoff	150,0 mg
Polyetylenglykol 1500	550,0 mg
15 Polyetylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoksyetylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2000,0 mg

Fremstilling:

20 Etter smelting av suppositoriemassen fordeles virkestoffet homogent i denne og smelten helles i på forhånd avkjølte former.

Eksempel E

Ampuller med 10 mg virkestoff

25

Sammensetning:

Virkestoff	10,0 mg
0,01 n saltsyre s.q.	
Aqua bidest ad	2,0 mL

30

Fremstilling:

Virkestoffet løses i den nødvendige mengde 0,01 n HCl, gjøres isotonisk med koksalt, sterilfiltreres og fylles over på 2 mL ampuller.

Eksempel FAmpuller med 50 mg virkestoff

Sammensetning:

5	Virkestoff	50,0 mg
	0,01 n saltsyre s.q.	
	Aqua bidest	ad 10,0 mL

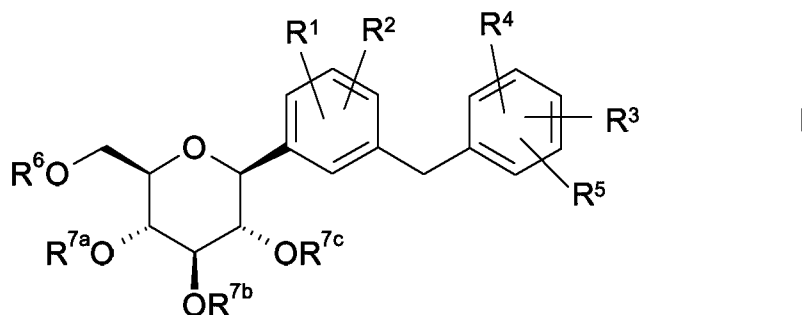
Fremstilling:

- 10 Virkestoffet løses i den nødvendige mængde 0,01 n HCl, gøres isotonisk med koksalt, sterilfiltreres og fylles over på 10 mL ampuller.

P a t e n t k r a v

1. Glucopyranosyl-substituerede benzenderivater k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel I

5



hvor

R^1 er valgt blandt betydningene metyl og klor,

10

R^2 betyr hydrogen og

R^3 er tetrahydrofuran-3-yloksy,

15

R^4, R^5 betyr hydrogen,

R^6 betyr hydrogen,

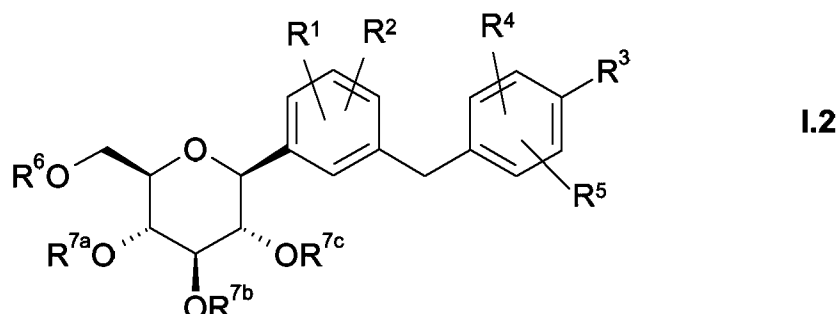
$R^{7a},$

20

R^{7b}, R^{7c} betyr hydrogen,

tautomerene, stereoisomerene derav, blandingene derav og saltene derav.

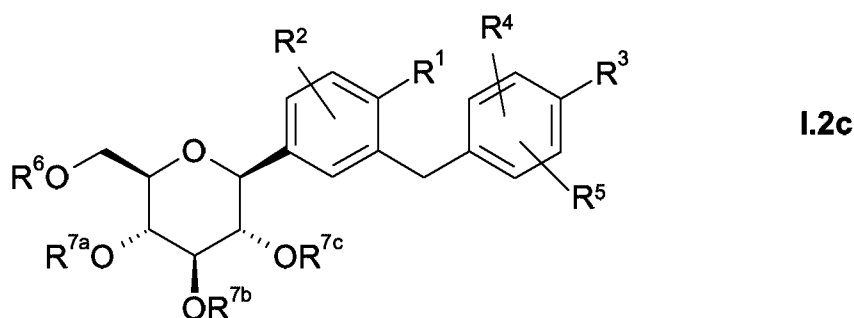
2. Glucopyranosyl-substituerede benzenderivater ifølge krav 1 med den generelle formel I.2



5

hvor gruppene R^1 til R^6 og R^{7a} , R^{7b} og R^{7c} er defineret som i krav 1.

3. Glucopyranosyl-substituerede benzenderivater ifølge krav 1 med den generelle formel I.2c



10

hvor gruppene R^1 til R^6 og R^{7a} , R^{7b} og R^{7c} er defineret som i krav 1.

4. Glucopyranosyl-substituerede benzenderivater ifølge krav 1, 2 eller 3 valgt blandt forbindelsene (2), (3) og (10):

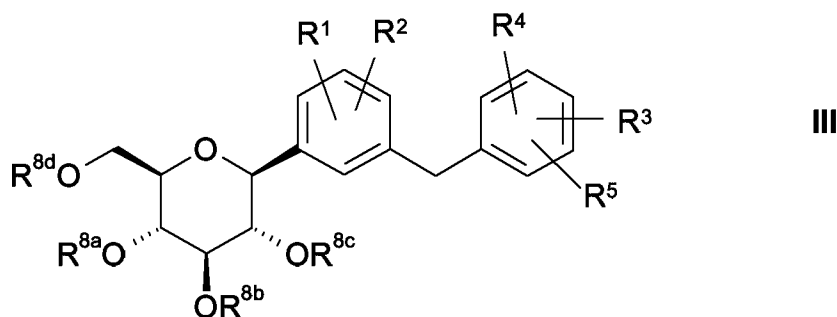
15

- (2) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen
- (3) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen
- (10) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-metyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-

benzyl]-benzen.

5. Glucopyranosyl-substituert benzenderivat ifølge krav 4, karakterisert ved at det glucopyranosyl-substituerte benzenderivatet er forbindelsen (2):
 - (2) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen.
- 5 6. Glucopyranosyl-substituert benzenderivat ifølge krav 4, karakterisert ved at det glucopyranosyl-substituerte benzenderivatet er forbindelsen (3):
 - (3) 1-klor-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen.
7. Fysiologisk akseptable salter av forbindelsene ifølge minst ett av kravene 1 til 6 med uorganiske eller organiske syrer.
- 10 8. Farmasøytisk preparat, inneholdende en forbindelse ifølge minst ett av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt ifølge krav 7, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.
- 15 9. Anvendelse av minst én forbindelse ifølge minst ett av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament egnet for behandling eller forebygging av metabolske lidelser valgt blant type 1 og type 2 diabetes mellitus, komplikasjoner ved diabetes, metabolsk acidose eller ketose, reaktiv hypoglykemi,
 - 20 hyperinsulinemi, glukose-stoffskifteforstyrrelser, insulinresistens, metabolsk syndrom, dyslipidaemier av ulik opprinnelse, aterosklerose og beslektede sykdommer, fedme, høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt, ødemer og hyperurikemi.
- 25 10. Anvendelse ifølge krav 9, karakterisert ved at den metabolske lidelsen er valgt blant type 1 og type 2 diabetes mellitus og komplikasjoner ved diabetes.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med den generelle formel I ifølge kravene 1 til 6, hvor R^6 betyr hydrogen, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel III



hvor

R^{8a} , R^{8b} ,

R^{8c} , R^{8d}

uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, (C_{1-18} -alkyl)karbonyl, (C_{1-18} -alkyl)oksykarbonyl, arylkarbonyl og aryl- (C_{1-3} -alkyl)-karbonyl, men hvor minst én av gruppene R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} ikke betyr hydrogen eller betyr en benzylgruppe eller en $R^a R^b R^c Si$ gruppe eller et ketal eller en acetalgruppe, hvor hver to nabostilte grupper R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} kan danne et cyklisk ketal eller en acetalgruppe eller en 1,2-di(C_{1-3} -alkoksy)-1,2-di(C_{1-3} -alkyl)-etylen bro, hvor den nevnte etylenbro sammen med to oksygenatomer og de to tilhørende karbonatomer i pyranoseringen danner en substituert dioksanring og hvor alkyl-, aryl- og/eller benzylgruppene kan være mono- eller polysubstituert med halogen eller C_{1-3} -alkoksy og hvor benzylgruppene også kan være substituert med en di- (C_{1-3} -alkyl)aminogruppe; og

R^a , R^b , R^c uavhengig av hverandre representerer C_{1-4} -alkyl, aryl eller aryl- C_{1-3} -alkyl, hvor alkyl- eller arylgruppene kan være mono- eller

polysubstituert med halogen;

hvor det med arylgruppene som er nevnt i definisjonen av gruppene ovenfor menes fenylgrupper;

5

og R^1 til R^5 har betydningene gitt i kravene 1 til 6,

hydrolyseres og

10

hvis nødvendig kan hvilken som helst beskyttende gruppe anvendt i reaksjonene beskrevet ovenfor spaltes og/eller

om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd oppløses i dens stereoisomerer og/eller

15

om ønsket kan en forbindelse med den generelle formel I således oppnådd omdannes til saltene derav.

20

25

30

12. Farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt fra blant inhibitorer av protein tyrosinfosfatase 1, substanser som påvirker deregulert glukoseproduksjon i leveren, så som f.eks. inhibitorer av glukose-6-fosfatase eller fruktose-1,6-bisfosfatase, glykogen-fosforylase, glukagonreseptorantagonister og inhibitorer av fosfoenol pyruvat karboksykinase, glykogen syntase kinase eller pyruvat dehydrokinase, lipidnedsettende midler så som for eksempel HMG-CoA-reduktase inhibitorer, fibrater, nikotinsyre og derivatene derav, PPAR-alfa agonister, PPAR-delta agonister, ACAT inhibitorer eller kolesterol absorpsjonsinhibitorer, gallesyre-bindingssubstanser, inhibitorer av ileac gallesyrettransport, HDL-økende forbindelser så som CETP inhibitorer eller ABC1 regulatorer eller aktive substanser for behandling av fedme, så som sibutramin eller tetrahydrolipostatin, dexfenfluramin, axokin, antagonister av cannabinoid1 reseptoren, MCH-1 reseptorantagonister, MC4 reseptor-agonister, NPY5 eller NPY2 antagonister eller

β3-agonister og agonister av 5HT2c reseptoren, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

5 13. Farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant medikamenter for påvirkning av høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt eller aterosklerose så som f.eks. A-II antagonist eller ACE inhibitorer, ECE inhibitorer, diuretika, β-blokkere, Ca-antagonister, sentraltvirkende antihypertensiva, antagonist av alfa-2-adrenergreseptoren, inhibitorer av nøytral endopeptidase og trombocyt aggregeringsinhibitorer eller kombinasjoner derav, 10 eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

14. Farmasøytisk preparat ifølge krav 13, karakterisert ved at den aktive substans er valgt blant angiotensin II reseptorantagonister som er valgt blant 15 candesartan cilexetil, kalium losartan, eprosartan mesylat, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoksomil, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701.

20 15. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant urinsyresynteseinhibitorer og urikosurika eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

25 16. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 eller et fysiologisk akseptabelt salt av en slik forbindelse og minst én aktiv substans valgt blant GABA-reseptorantagonister, Na-kanalblokkere, topiramat, protein-kinase C inhibitorer, avansert "glycation" sluttproduktsinhibitorer og aldosereduktase inhibitorer, eventuelt sammen med én eller flere inerte bærere og/eller fortynningsmidler.

30 17. Farmasøytisk preparat ifølge ett av kravene 12 til 16, karakterisert ved at forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et fysiologisk akseptabelt salt derav og den

ytterligere aktive substans kombineres og er begge til stede sammen i én formulering eller separat i to like eller forskjellige formuleringer.