



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2200606 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 409/10 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.25
(86)	European Application Nr.	08831144.4
(86)	European Filing Date	2008.09.09
(87)	The European Application's Publication Date	2010.06.30
(30)	Priority	2007.09.10, US, 971067 P 2008.01.03, US, 18822
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE-Belgia Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka 541-8505, JP-Japan
(72)	Inventor	ABDEL-MAGID, Ahmed F., 1383 Jasper Drive, Ambler Pennsylvania 19002, US-USA CHISHOLM, Maureen, 119 Arabian Road, Schwenksville Pennsylvania 19473, US-USA MEHRMAN, Steven, 1468 Sunflower Court, Quakertown Pennsylvania 18951, US-USA SCOTT, Lorraine, 135 Red Haven Drive, North Wales Pennsylvania 19454, US-USA WELLS, Kenneth M., 12 Norz Drive, Hillsborough New Jersey 08844, US-USA ZHANG-PLASKET, Fan, 1726 North Hills Avenue, Willow Grove Pennsylvania 19090, US-USA NOMURA, Sumihiro, 2-10 Dosho-machi 3-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, JP-Japan HONGU, Mitsuya, 2-10 Dosho-machi 3-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, JP-Japan KOGA, Yuichi, 2-10 Dosho-machi 3-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

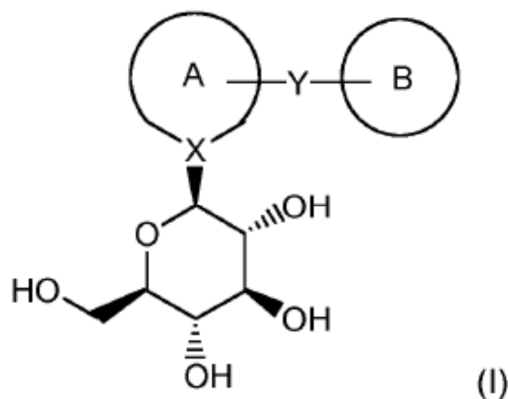
(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF SGLT
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/080990, WO-A1-2005/012326, WO-A2-2007/025943, T.W. GREENE ET AL:

"PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd Edition", 1999, JOHN WILEY & SONS, INC., New York, XP002670712, ISBN: 0-471-16019-9 pages 119-121, * page 120, method 6 *, US-A1- 2003 114 390, US-B2- 6 515 117, US-A- 5 945 533

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I)



hvor Ring A og Ring B er en av de følgende:

5 (1) Ring A er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring og Ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en eventuelt substituert umettet kondensert heterocyklisk ring eller en eventuelt substituert benzenring; eller

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

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

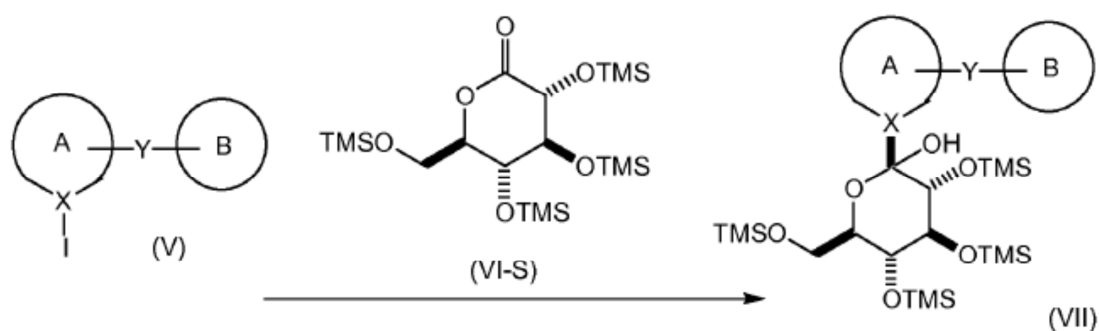
X er et karbonatom;

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

forutsatt at i Ring A er X en del av en umettet binding;

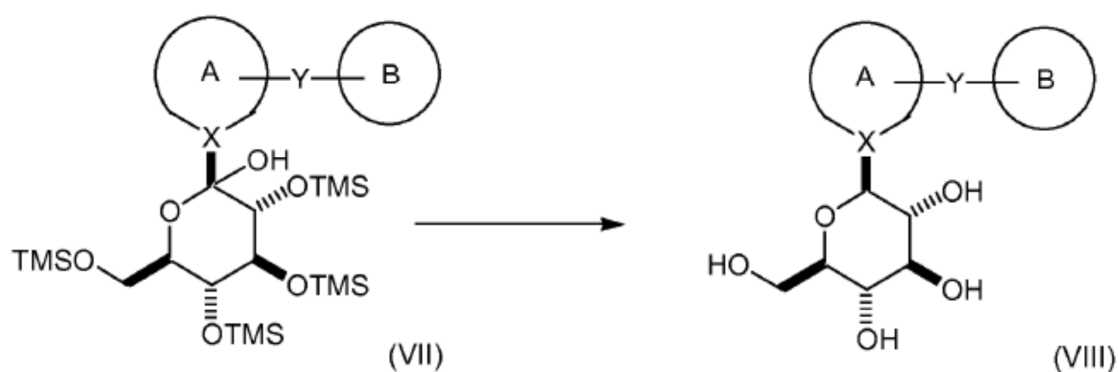
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

omfattende

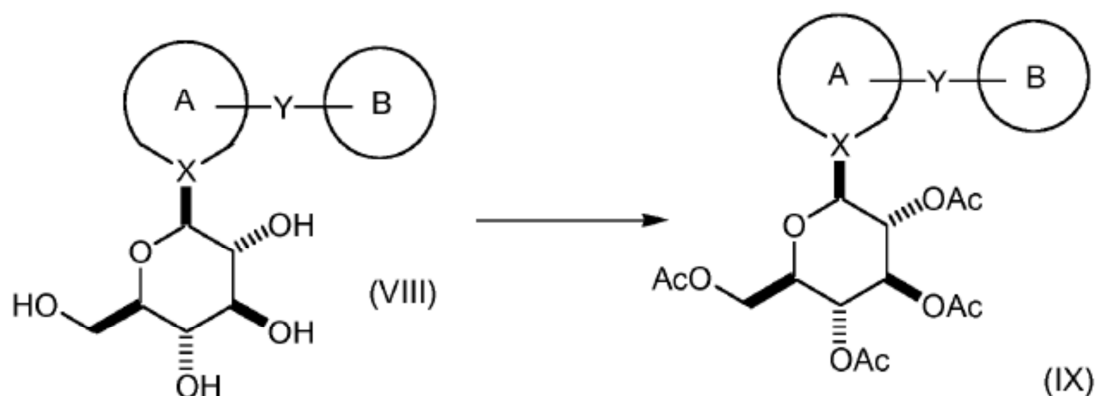


å omsette en forbindelse av formel (V) med en forbindelse av formel (VI-S) ved nærvær av et alkyl-litium valgt fra gruppen bestående av (trimetylsilyl)metyl-litium, 2,4,6-trimetylfneyllitium og (trietylsilyl)metyl-litium i et organisk
 5 oppløsningsmiddel ved en temperatur i området fra 0°C til -78°C for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (VII);

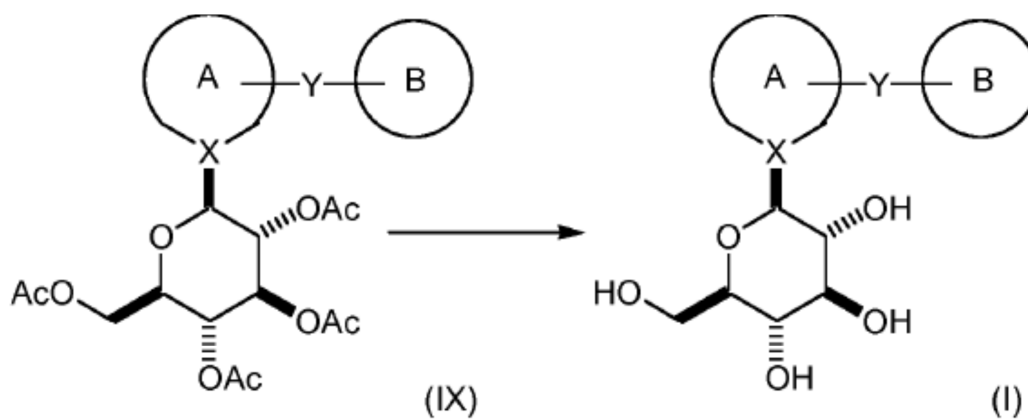
og hvor alkyl-litiumet tilsettes til en blanding av forbindelsen av formel (V) og forbindelsen av formel (VI-S)



10 omsette forbindelsen av formel (VII) med BF_3OEt_2 ved nærvær av et trialkylsilan, i et organisk oppløsningsmiddel, for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (VIII);

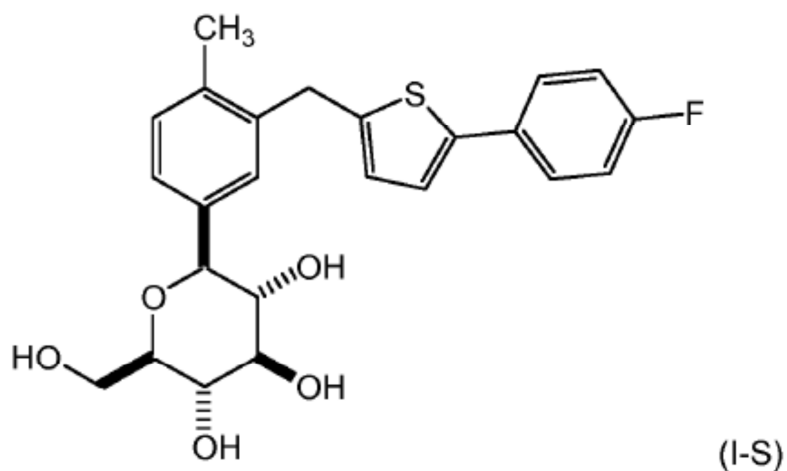


omsette forbindelsen av formel (VIII) med eddiksyreanhydrid eller acetylklorid ved nærvær av en organisk base alene eller i et organisk oppløsningsmiddel for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (IX); og

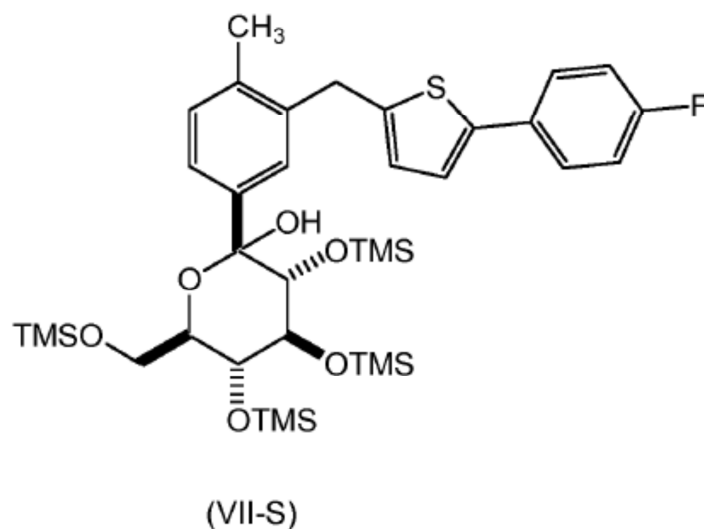
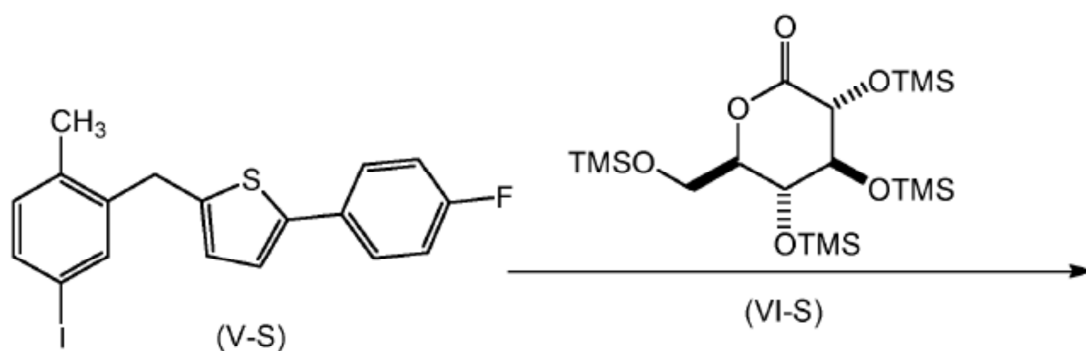


- 5 deblokkere forbindelsen av formel (IX) for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (I).

2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I-S)

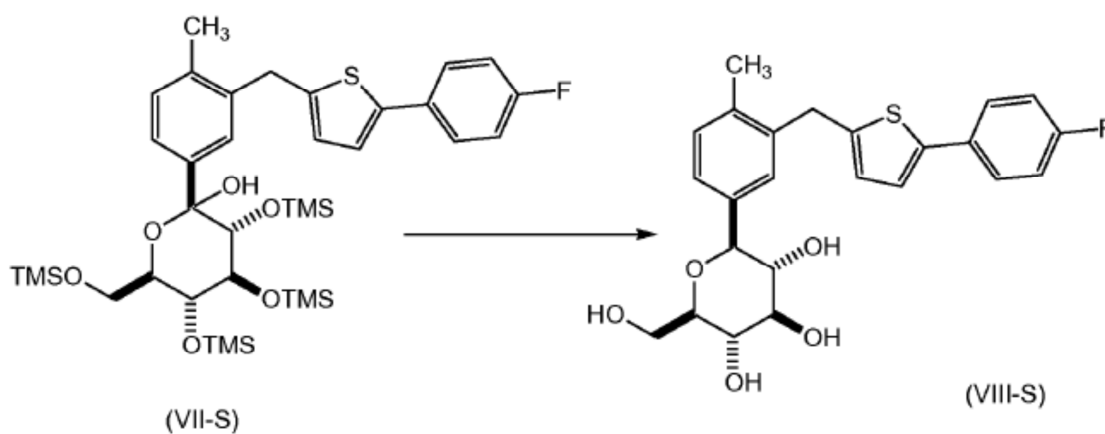


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
omfattende

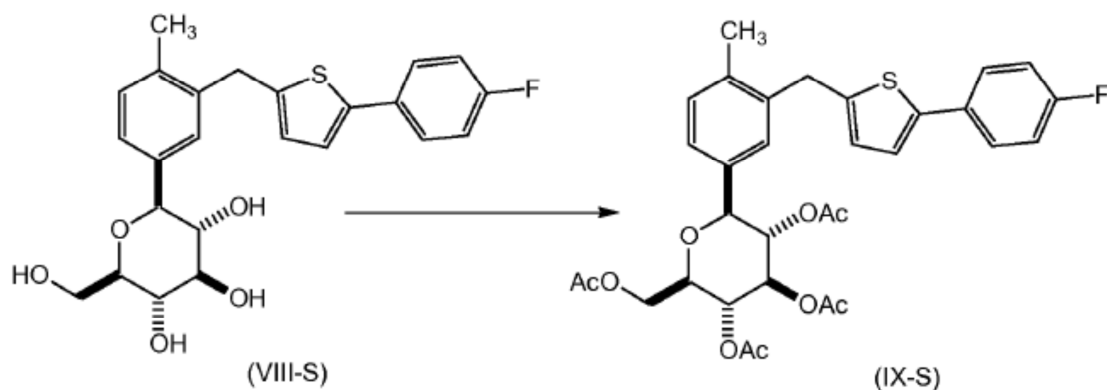


5 å omsette en forbindelse v formel (V-S) med en forbindelse av formel (VI-S) ved nærvær av et alkylitium valgt fra gruppen bestående av (trimetylsilyl)metyllitium, 2,4,6-trimetylfenyllitium og (trietylsilyl)metyllitium i et organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur i området fra 0°C til -78°C for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (VII-S);

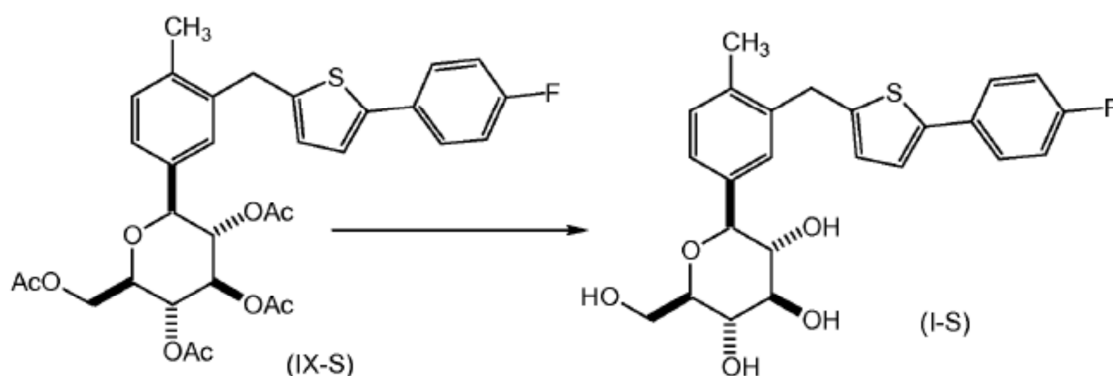
og hvor alkylitiumet tilsettes til en blanding av forbindelsen av formel (V-S) og forbindelsen av formel (VI-S);



å omsette forbindelsen av formel (VII-S) med BF_3OEt_2 ved nærvær av et trialkylsilan i et organisk oppløsningsmiddel for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (VIII-S);

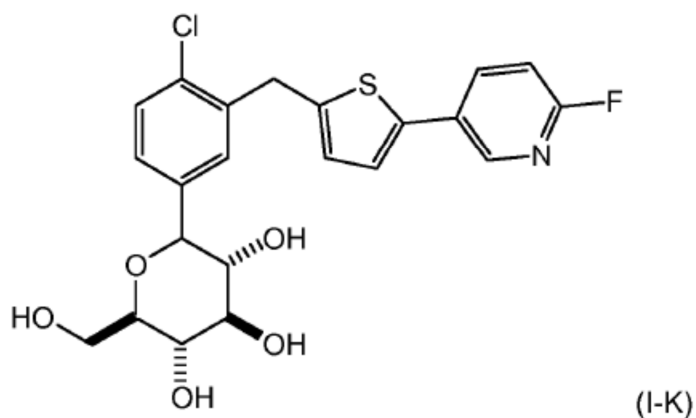


- 5 å omsette forbindelsen av formel (VIII-S) med eddiksyreanhydrid eller acetylchlorid ved nærvær av en organisk base alene eller i et organisk oppløsningsmiddel for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (IX-S); og

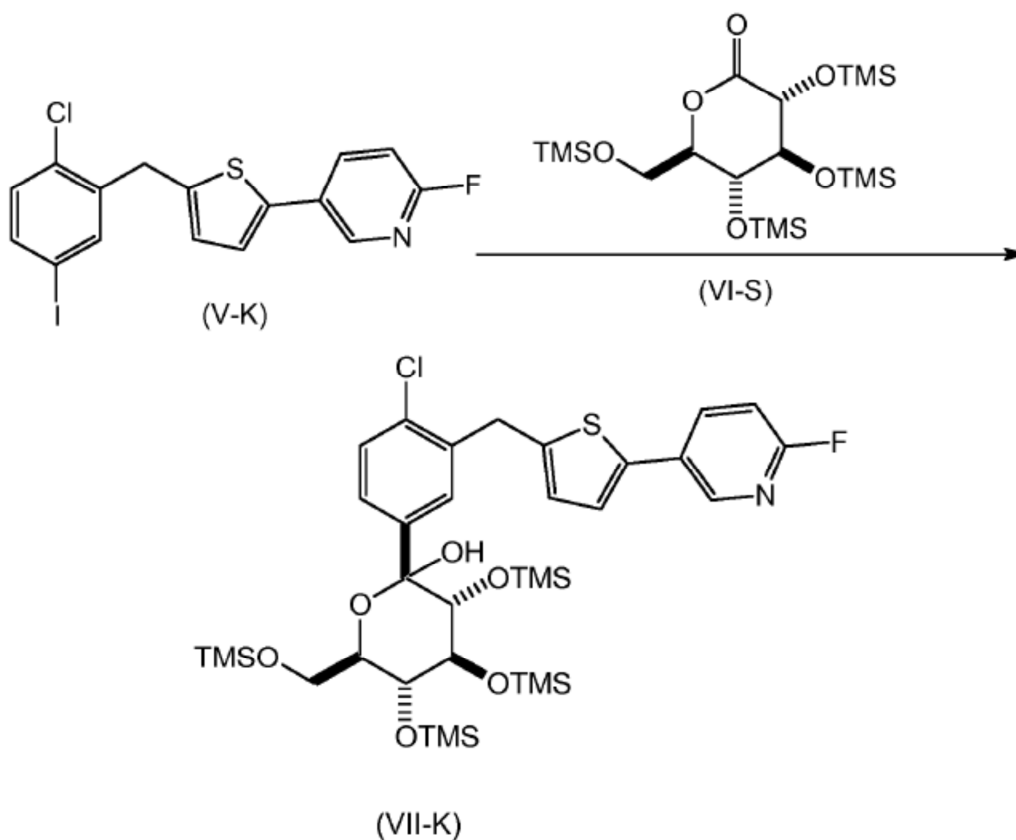


- 10 deblokkere forbindelsen av formel (IX-S) for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (I-S).

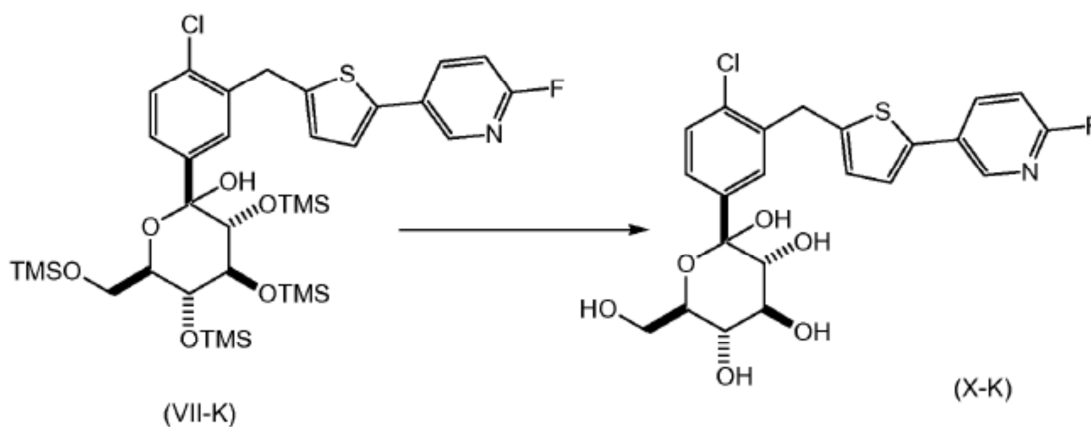
3. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I-K)



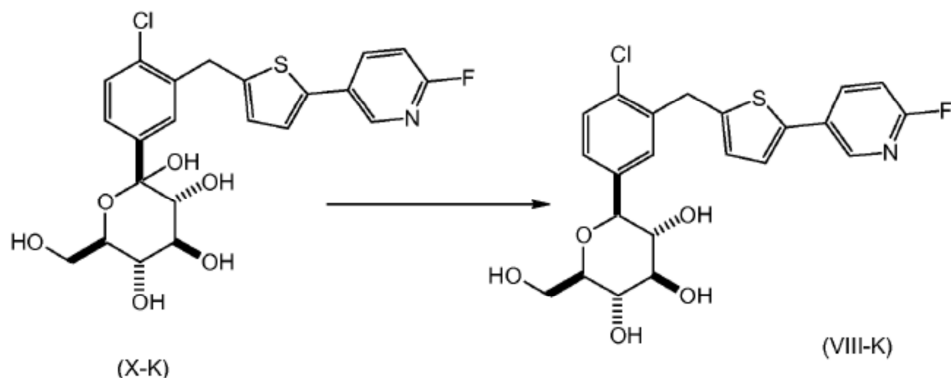
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; omfattende



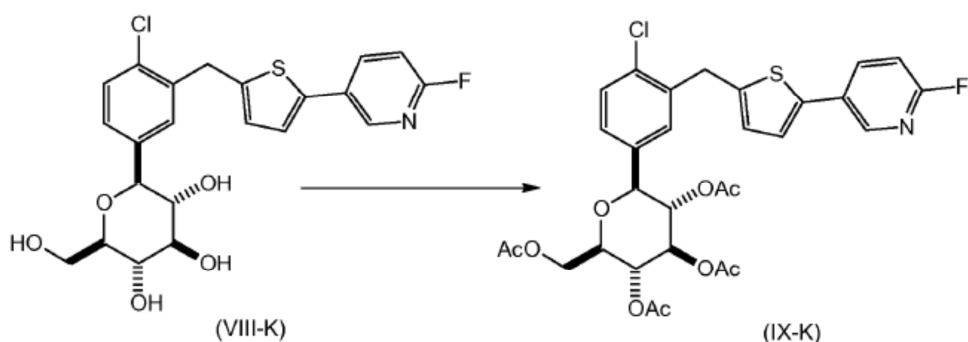
- å omsette en forbindelse av formel (V-K) med en forbindelse av formel (VI-S) ved nærvær av et alkyl-litium valgt fra gruppen bestående av
- 5 (trimetylsilyl)metyllitium, 2,4,6-trimetylfenyl-litium og (trietylsilyl)metyllitium, i et organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur i området fra 0°C til -78°C, for å gi den tilsvarende forbindelsen av formel (VII-K);
- og hvor alkylitiumet tilsettes til en blanding av forbindelsen av formel (V-K) og forbindelsen av formel (VI-S):



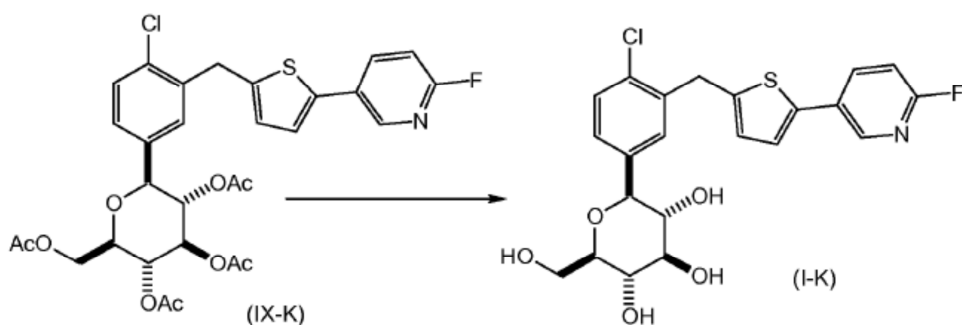
deblokkere forbindelsen av formel (VII-K) for å gi den tilsvarende forbindelsen av formel (X-K);



omsette forbindelsen av formel (X-K) med BF_3OEt_2 ved nærvær av et
5 trialkylsilan, i et organisk oppløsningsmiddel, for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (VIII-K);



omsette forbindelsen av formel (VIII-K) med eddiksyreanhydrid eller
acetylchlorid, ved nærvær av en organisk base, alene eller i et organisk
10 oppløsningsmiddel, for å gi den tilsvarende den tilsvarende forbindelsen av formel (I-K); og



deblokkere forbindelsen av formel (IX-K) for å gi den tilsvarende forbindelsen av formel (I-K).

- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, krav 2 eller krav 3, hvor forbindelsen av formel (VI-S) er til stede i en mengde i området fra 1,0 til 1,25 molarekvivalenter.
- 5.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, krav 2 eller krav 3, hvor alkylitiumet er (trimetylsilyl)metyllitium og hvor alkylitiumet er til stede i en mengde innen
5 området fra 2,0 til 2,5 molarekvivalenter.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, krav 2 eller krav 3, hvor BF_3OEt_2 er til stede i en mengde innen området fra 2,0 til 6,0 molarekvivalenter og hvor trialkylsilanet er Et_3SiH og er til stede i en mengde innen området fra 2,0 til 6,0 molarekvivalenter.
- 10 **7.** Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor molarforholdet av BF_3OEt_2 : Et_3SiH er 1:1.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, krav 2 eller krav 3, hvor den organiske basen er NMM.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (VIII) omsettes
15 med eddiksyreanhydrid og hvor eddiksyreanhydridet er til stede i en mengde innen området fra 4,5 til 5,0 molarekvivalenter.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (VIII) omsettes med eddiksyreanhydrid ved nærvær av en katalytisk mengde av DMAP.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (IX) deblokkeres
20 ved omsetning med en base.
- 12.** Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (VIII-S) omsettes med eddiksyreanhydrid og hvor eddiksyreanhydridet er til stede i en mengde innen området fra 4,5 til 5,0 molarekvivalenter.
- 13.** Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (VIII-S) omsettes
25 med eddiksyreanhydrid ved nærvær av en katalytisk mengde av DMAP.
- 14.** Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (IX-S) deblokkeres ved omsetning med en base.

- 15.** Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen av formel (IX-S) deblokkeres ved omsetning med en base.
- 16.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor forbindelsen av formel (VIII-K) omsettes med eddiksyreanhydrid og hvor eddiksyreanhydridet er til stede i en mengde innen
5 området fra 4,5 til 5, molarekvivalenter.
- 17.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor forbindelsen av formel (VIII-K) omsettes med eddiksyreanhydrid ved nærvær av en katalytisk mengde av DMAP.
- 18.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor forbindelsen av formel (IX-K) deblokkeres ved omsetning med en base.