



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2324002 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 309/10 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.05
(86)	European Application Nr.	09808859.4
(86)	European Filing Date	2009.08.21
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.25
(30)	Priority	2008.08.22, US, 91248 P
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Theracos Sub, LLC, 225 Cedar Hill Street, Suite 200, Marlborough, MA 01752, US-USA
(72)	Inventor	LIOU, Jason, 11836 Caneridge Road, San DiegoCA 92128, US-USA WU, Yuelin, Room 502No. 2169Pudong South Road, Shanghai 201203, CN-Kina LI, Shengbin, Room 303, No. 282000 NongLingshan RoadPudong District, Shanghai 200136, CN-Kina XU, Ge, Room 301, Building 36, No. 1155Guang Lan RoadZhang jiang TownPudong New District, Shanghai 201203, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Jesper Levin A/S, Postboks 40, DK-2900 HELLERUP, Danmark

(54) Title **PROCESSES FOR THE PREPARATION OF SGLT2 INHIBITORS**

(56) References
Cited:

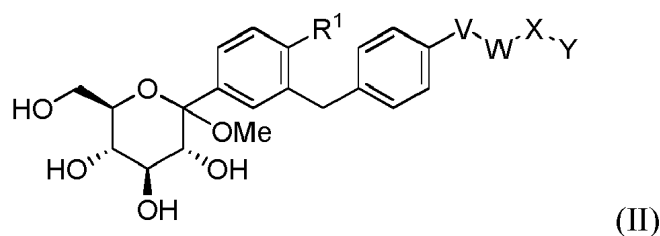
WO-A1-2007/114475
WO-A1-2008/002824
WO-A1-2009/026537
US-A1- 2003 064 935
US-A1- 2004 138 439
US-A1- 2007 161 787

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/>

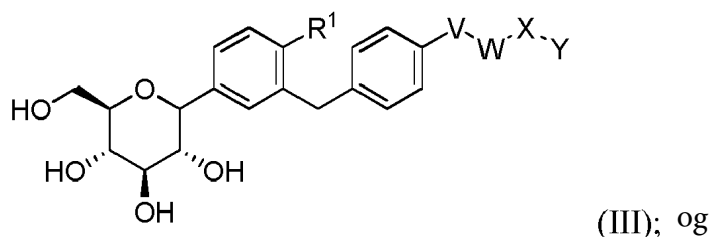
erstattet uavhengig av hverandre av O, S, CO, SO, SO₂ eller NR^b, og én eller to metyngupper er opsjonelt erstattet av N;

- 30 R^a er et element uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl og (C₁-C₄-alkyl)karbonyl, der alkyl- og sykloalkylgrupper eller deler er opsjonelt delvis eller fullstendig fluorert; hver R^b er et element uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁-C₄-alkyl og (C₁-C₄-alkyl)karbonyl, der alkylgrupper eller deler er opsjonelt
35 delvis eller fullstendig fluorert; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette; som omfatter:

(a) å få en forbindelse på formelen II



til å reagere med et reduksjonsmiddel i nærvær av en aktiveringsgruppe, slik at det dannes en forbindelse på formelen III



(b) å sette forbindelsen på formelen III i kontakt med en aminosyre for å danne komplekset på formelen IA;

- 50 der trinnene (a) og (b) utføres uten rensing av forbindelsen på formelen III, og der trinnene (a) og (b) utføres sekvensielt uten et mellomgående beskyttelses- eller avbeskyttelsestrinn.

- 55 **2.** Framgangsmåte ifølge krav 1, der framgangsmåten utføres i én enkelt reaksjonsbeholder.
- 60 **3.** Framgangsmåte ifølge krav 2, der komplekset på formelen IA er isolert som et krystallint faststoff.
- 65 **4.** Framgangsmåte ifølge krav 1, der reduksjonsmiddelet er et alkylsilylhydrid og aktiveringsmiddelet er en lewissyre.
- 70 **5.** Framgangsmåte ifølge krav 4, der reduksjonsmiddelet er trietylsilan og lewissyren er $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
- 75 **6.** Framgangsmåte ifølge krav 1, der trinn (a) utføres i et løsemiddel eller en løsemiddelblanding som omfatter et element valgt fra gruppen som består av acetonitril og diklormetan.
- 80 **7.** Framgangsmåte ifølge krav 1, der trinn (b) utføres i et løsemiddel eller en løsemiddelblanding som omfatter et element valgt fra gruppen som består av etanol, vann og heksan.
- 80 **8.** Framgangsmåte ifølge krav 1, der komplekset på formelen IA er et aminosyrekompleks av en forbindelse valgt fra gruppen som består av:
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-(2-metoksyetoksy)etoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;

- 85 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(allyloksy)etoksy)benzyl)-4-klorfenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-(prop-2-ynyloksy)etoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(1-(prop-2-ynyloksy)propan-2-yloksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 90 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(4-hydroksybut-2-ynyloksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(4-metoksybut-2-ynyloksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 95 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-(syklopentyloksy)etoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(3-syklopropylprop-2-ynyloksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-(difluormetoksy)etyl)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 100 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; og
 105 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-((E)-3-syklopropylallyloksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

9. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 8, der aminosyren er valgt fra gruppen som består av prolin og fenylalanin.

10. Framgangsmåte ifølge krav 9, der aminosyren er prolin og indeksen n er 2.

11. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 8, der komplekset på formelen IA er isotopisk merket.

120 **12.** Krystallin form av (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6- (hydroksymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol, bis(*L*-prolin)-kompleks k a r a k t e r i s e r t v e d et røntgenavbøyningsmønster i pulver som omfatter topper ved 4,08, 17,19 og 21,12 grader 2θ (± 0,05 grader 2θ), der røntgenavbøyningsmønsteret i pulver er
125 laget ved hjelp av CuK_{α1}-stråling.

13. Krystallin form ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d

130 (i) et røntgenavbøyningsmønster i pulver som omfatter topper ved 4,08, 6,04, 17,19, 19,86 og 21,12 grader 2θ (± 0,05 grader 2θ); eller
(ii) et røntgenavbøyningsmønster i pulver som omfatter topper ved 4,08, 6,04, 14,23, 16,45, 17,19, 17,89, 19,86, 20,61 og 21,12 grader 2θ (± 0,05 grader 2θ).
135

14. Krystallin form ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d et røntgenavbøyningsmønster i pulver som omfatter topper ved 4,08, 6,04, 7,50, 9,88, 12,31, 14,23, 16,45, 17,19, 17,89, 18,47, 18,97, 19,86, 20,61 og 21,12
140 grader 2θ (± 0,05 grader 2θ).

15. Krystallin form av (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6- (hydroksymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol, bis(*L*-prolin)-kompleks k a r a k t e r i s e r t v e d et smeltepunkt på ca. 151 °C ± 1 °C, som bestemt ved differensialtermoanalyse med oppvarming fra 50 °C til 200 °C ved en hastighet på 10 °C/min.
145