



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2455374 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 309/10 (2006.01)
C07C 1/00 (2006.01)
C07D 333/12 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01)
C07H 13/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.16
(86)	European Application Nr.	12156035.3
(86)	European Filing Date	2009.10.15
(87)	The European Application's Publication Date	2012.05.23
(30)	Priority	2008.10.17, US, 106231 P 2008.10.17, US, 106260 P 2009.10.14, US, 578934
(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
(62)	Divided application	EP2346888, 2009.10.15
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 2-6-18, Kitahama Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-8505, Japan
(72)	Inventor	Filliers, Walter Ferdinand Maria, c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia Nieste, Patrick Hubert J., c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B- 2340 Beerse, Belgia Hatsuda, Masanori, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-6-18, Kitahama Chuo-ku, Osaka, 541-8505, Japan Yoshinaga, Masahiko, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-6-18, Kitahama Chuo-ku, Osaka, 541-8505, Japan Yada, Mitsuhiro, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-6-18, Kitahama Chuo- ku, Osaka, 541-8505, Japan Teleha, Christopher, c/o Johnson and Johnson Pharmaceutical R&D Welsh and McKean Roads, Spring House, PA Pennsylvania 19477-0776, USA Broeckx, Rudy Laurent Maria, c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffssveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **Process for the Preparation of Compounds useful as inhibitors of SGLT**

(56) References

Cited:

US-A1- 2006 189 548

EP-A1- 1 845 095

WO-A1-2005/012326

WO-A1-2008/070609

WO-A1-2008/034859

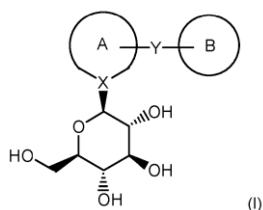
WO-A1-2008/069327

SROGL J ALLRED G D LIEBESKIND L S: "Sulfonium salts. Participants par excellence in metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 119, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 12376-12377, XP002955770, ISSN: 0002-7863, DOI: DOI:10.1021/JA9726926

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/>

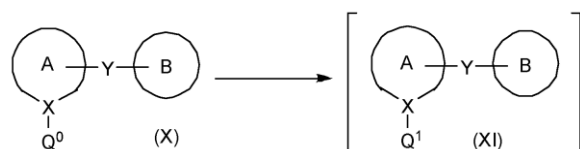
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel (I)

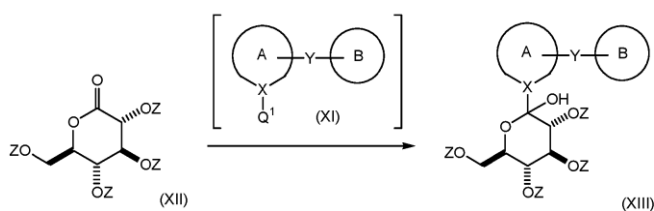


hvor Ring A og Ring B er en av de følgende:

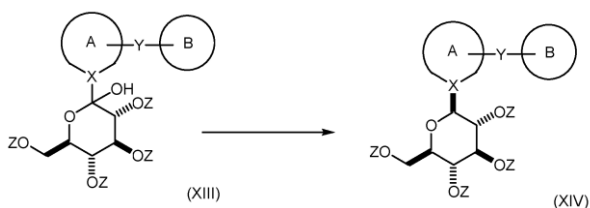
- 5 (1) Ring A er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring og ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en eventuelt substituert umettet kondensert heterocyklisk ring eller en eventuelt substituert benzenring eller
- (2) Ring A er en eventuelt substituert benzenring og Ring B er en 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
- 10 (3) Ring A er en eventuelt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring hvor sukkerenheten X-(sukker) og enheten -Y-(Ring B) begge er den samme heterocykliske ring av den kondenserte heterobicykliske ring og Ring B er en eventuelt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en eventuelt substituert umettet kondensert heterobicyklisk 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 eller solvat derav; omfattende



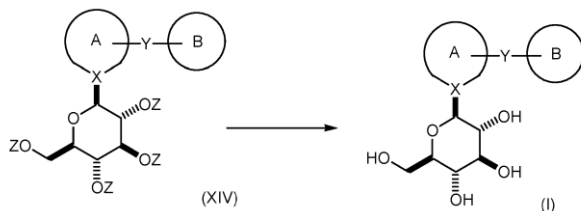
- 25 å omsette en forbindelse av formel (X) hvor Q^0 er brom eller jod med et kompleks av $di(C_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumbromid med litiumklorid; i et organisk oppløsningsmiddel eller en blanding derav; ved en temperatur i området fra omgivelsestemperatur til -78°C ; for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XI), hvor Q^1 er den tilsvarende $MgCl$ eller $MgBr$;



- omsette forbindelsen av formel (XI) med en forbindelse av formel (XII); hvor Z er en oksygen-beskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av acetyl og pivaloyl; i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav; ved en temperatur i området
- 5 fra omgivelsestemperatur til -78°C ; for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XIII);



- omsette forbindelsen av formel (XIII) med en Lewis-syre ved nærvær av et trialkylsilan; i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav; ved en
- 10 temperatur i området fra 0°C til tilbakebøp; for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XIV);



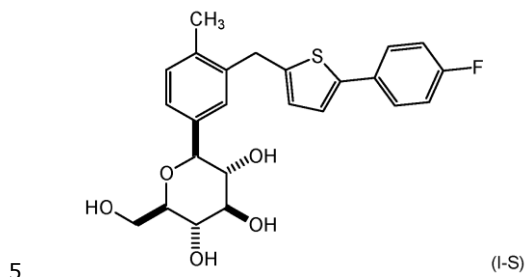
avbeskytte forbindelsen av formel (XIV) for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (I).

- 15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor X er et karbonatom; Ring A er valgt fra gruppen bestående av 4-metylfenyl og 4-klorfenyl; Y er $-\text{CH}_2-$ og er bundet ved 3-posisjonen av Ring A og Ring B er valgt fra gruppen bestående av 2-(5-(4-fluorfenyl)-tienyl) og 2-(5-(6-fluoro-pyrid-3-yl)-tienyl).
- 20

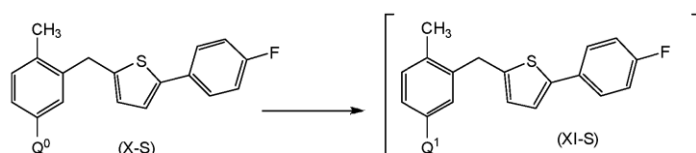
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (X) omsettes med et kompleks av $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid og hvor komplekset av $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ magnesium med litiumklorid er et kompleks av $\text{di}(\text{sec-}$

butyl)magnesium med litiumklorid, for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XI) hvor Q^1 er MgCl.

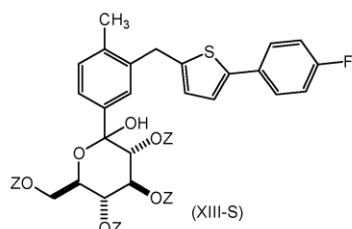
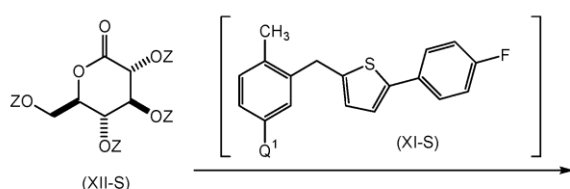
4. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I-S)



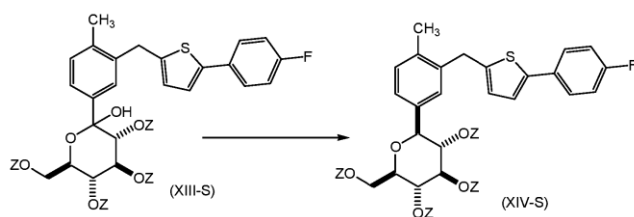
eller solvat derav, omfattende



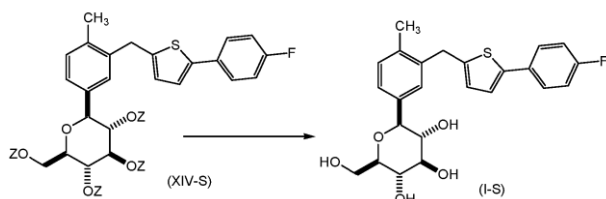
- 10 å omsette en forbindelse av formel (X-S) hvor Q^0 er brom eller jod, med et kompleks av di(C_{1-4} alkyl)magnesium med litiumklorid eller kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumklorid med litiumklorid eller et kompleks av C_{1-4} alkyl magnesiumbromid med litiumklorid; i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav, ved en temperatur i området fra omgivelsestemperatur til -78°C , for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XI-S), hvor Q^1 er det tilsvarende MgCl eller MgBr;



- 15 omsette forbindelsen av formel (XI-S) med en forbindelse av formel (XII-S), hvor Z er en oksygen-beskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av acetyl og pivaloyl; i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav; ved en temperatur i området fra omgivelsestemperatur til -78°C ; for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (XIII-S);



- omsette forbindelsen av formel (XIII-S) med en Lewis-syre ved nærvær av en silan-reagens i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav ved en temperatur i området fra 0°C til tilbakeløp for å gi den tilsvarende forbindelsen av formel (XIV-S)



avbeskytte forbindelsen av formel (XIV-S) for å gi den tilsvarende forbindelse av formel (I-S).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor komplekset av di(C₁₋₄ alkyl)magnesium med litiumklorid eller komplekset av C₁₋₄ alkyl magnesiumklorid med litiumklorid eller komplekset av C₁₋₄ alkyl magnesiumbromid med litiumklorid er til stede i en mengde i området fra 1,0 til 1,5 molarekvivalenter.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen av formel (X-S) omsettes med et kompleks av di(C₁₋₄ alkyl)magnesium med litiumklorid og hvor komplekset av di(C₁₋₄ alkyl)magnesium med litiumklorid er et kompleks av di(sec-butyl)magnesium med litiumklorid, for å gi den tilsvarende forbindelsen av formel (XI-S) hvor Q¹ er MgCl.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor komplekset av di(sec-butyl)magnesium med litiumklorid er til stede i en mengde i området fra 1,0 til 1,5 molarekvivalenter.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor Z er acetyl.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen av formel (XII-S) er til stede i en mengde i området fra 1,0 til 2,0 molarekvivalenter.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor, når forbindelsen av formel (XI-S) er nådd med forbindelsen av formel (XII-S), tilsettes forbindelsen av formel (XI-S) til

en blanding av forbindelsen av formel (XII-S) i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor Lewis-syren er valgt fra gruppen
5 bestående av $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, aluminiumklorid, sinkklorid og jernklorid og hvor silanet er valgt fra gruppen bestående av trietylsilan, triisopropylsilan og tetrametyldisiloksan.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor Lewis-syren er aluminiumklorid og hvor
10 aluminiumkloridet er til stede i en mengde i området fra 0,5 til 2,5 molarekvivalenter.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor silanreagensen er tetrametyldisiloksan
og hvor tetrametylsiloksanet er til stede i en mengde fra 1,0 til 2,5
15 molarekvivalenter.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor Lewis-syren er aluminiumklorid; hvor silanreagensen er tetrametyldisiloksan og hvor molarforholdet mellom aluminiumklorid og tetrametyldisiloksan er 1:1,25.