



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2488515 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

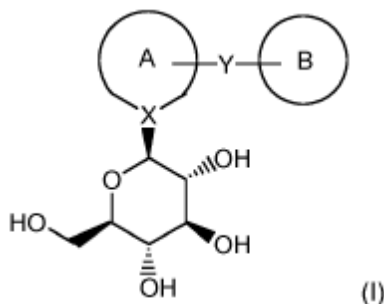
(21)	Translation Published	2017.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.04
(86)	European Application Nr.	10768162.9
(86)	European Filing Date	2010.10.14
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.22
(30)	Priority	2009.10.14, US, 251378 P
(84)	Designated Contracting States:	AL 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 RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE-Belgia
(72)	Inventor	FARINA, Vittorio, c/o Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia LEMAIRE, Sebastien, Francois Emmanuel, c/o Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia HOUPIS, Ioannis, N., c/o Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF SGLT2
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/034859 WO-A1-2008/069327 GONG, HEGUI ET AL: "Diastereoselective Ni-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Approach to Saturated, Fully Oxygenated C-Alkyl and C-Aryl Glycosides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, vol. 130, no. 36, 10 September 2008 (2008-09-10), XP002612364, DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHDANOV, YU. A. ET AL: "Application of organozinc compounds in the synthesis of carbon-carbon derivatives of sugars", XP002612365, retrieved from STN Database accession no. 1958:97550

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 med formel (I)



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

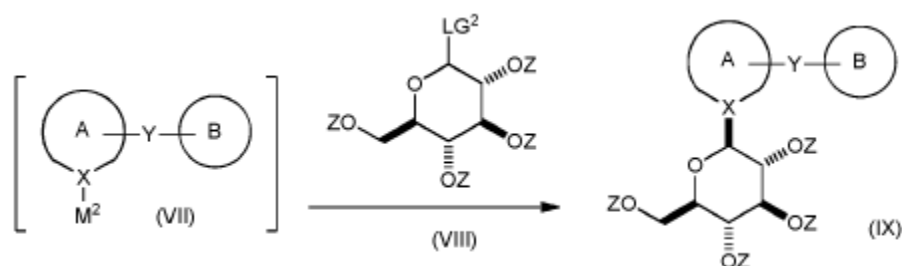
- 5 (1) Ring A er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en valgfritt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en valgfritt substituert benzenring; eller
- 10 (2) Ring A er en valgfritt substituert benzenring og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en valgfritt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring hvor Y er koblet til den heterocykliske ring av den kondenserte heterobicykliske ring; eller
- 15 (3) Ring A er en valgfritt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring hvor både sukkerenheten X-(sukker) og enheten -Y-(Ring B) er på den samme heterocykliske ring av den kondenserte heterobicykliske ring, og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en valgfritt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en valgfritt substituert benzenring;

X er et karbonatom;

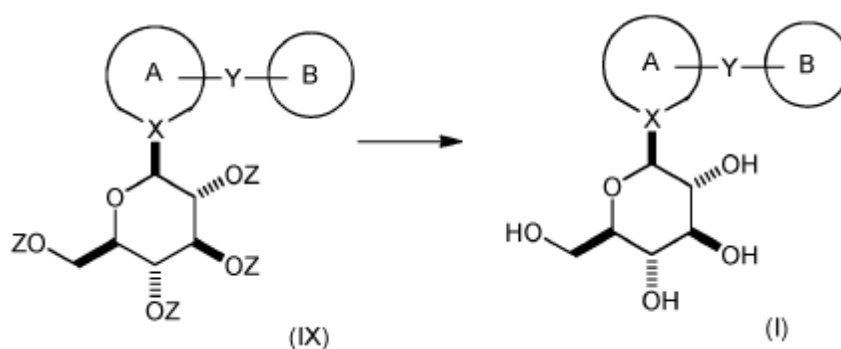
- 20 Y er $-(CH_2)_n-$ hvor n er 1 eller 2;

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

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; omfattende å

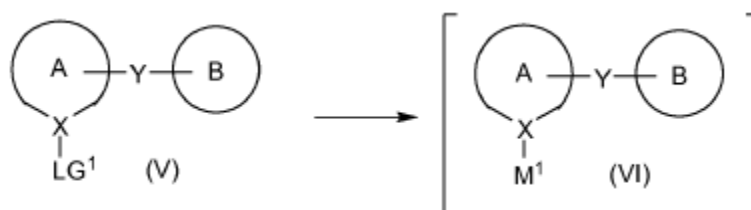


omsette en forbindelse med formel (VII), hvor M² er en sinkart, med en forbindelse med formel (VIII), hvor hver Z er en uafhængig valgt oxygenbeskyttende gruppe og hvor LG² er en utgående gruppe; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (IX);



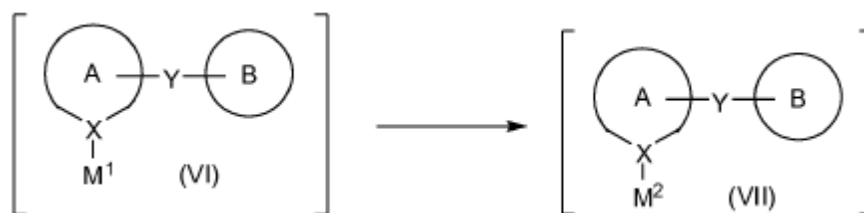
avbeskytte forbindelsen med formel (IX); for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (I).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å



10

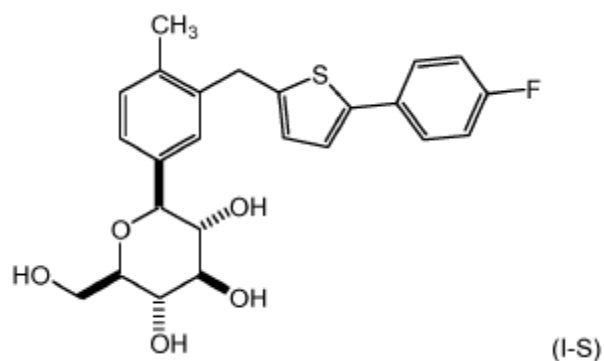
omsette en forbindelse med formel (V), hvor LG¹ er en utgående gruppe, med et organolitium-reagensmiddel; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (VI), hvor M¹ er litium;



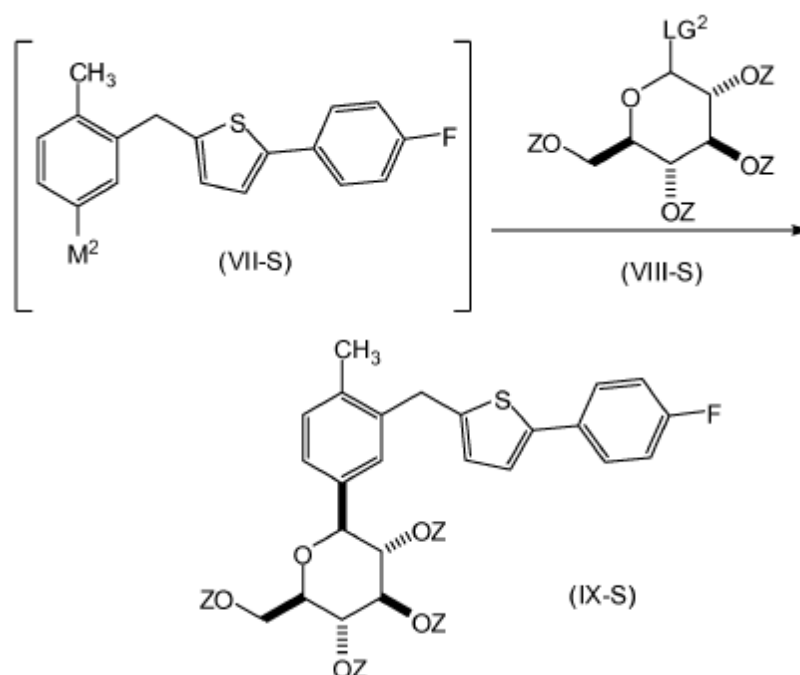
omsette forbindelsen med formel (VI) med et sinksalt eller et aminkompleks av sinkhalogenid; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (VII).

- 5 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor M^2 er ZnBr, Z er pivaloyl og LG^2 er brom.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel (VIII) foreligger i en mengde i området fra ca. 1,0 til ca. 1,1 molare ekvivalenter.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor organolitium-reagensmidlet er n-heksyllitium; og hvor n-heksyllitiumet foreligger i en mengde i området fra ca. 1,0
10 til ca. 1,2 molare ekvivalenter.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen med formel (VI) omsettes med et sinksalt; hvor sinksaltet er sinkdibromid og hvor sinkdibromidet foreligger i en mengde i området fra ca. 0,33 til ca. 1,0 molare ekvivalenter.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
15 X er et karbonatom;
Ring A er valgt fra gruppen bestående av 4-metylphenyl og 4-klorphenyl;
Y er $-\text{CH}_2-$ og er bundet til 3-posisjon av Ring A; og
Ring B er valgt fra gruppen bestående av 2-(5-(4-fluorphenyl)tienyl) og 2-(5-(6-fluorpyrid-3-yl)tienyl).
- 20 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor X er et karbonatom; Ring A er 4-metylphenyl; Y er $-\text{CH}_2-$ og er bundet til 3-posisjon av Ring A; og Ring B er 5-(4-fluorphenyl)tien-2-yl.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel (I-S)

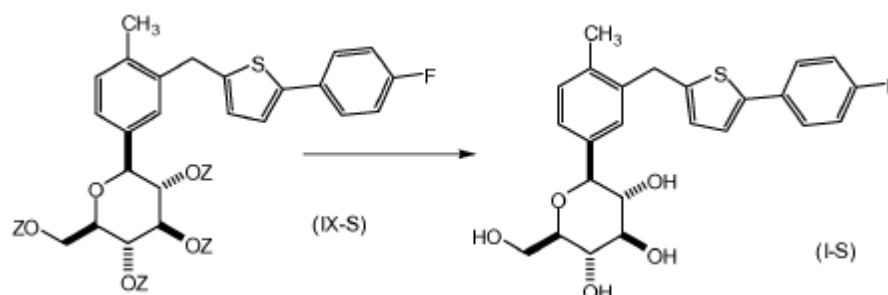


eller et solvat derav; omfattende å



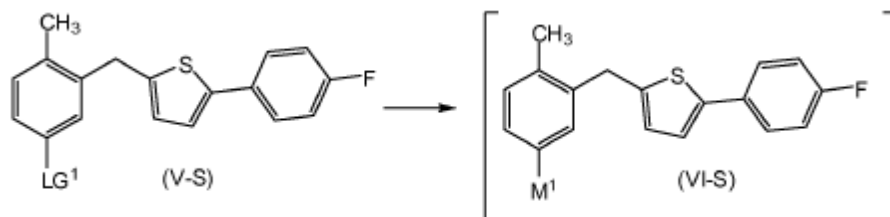
5

- omsette en forbindelse med formel (VII-S), hvor M^2 er en sinkart, med en forbindelse med formel (VIII-S), hvor hver Z er en uavhengig valgt oksygenbeskyttende gruppe og hvor LG^2 er en utgående gruppe; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (IX-S);
- 10



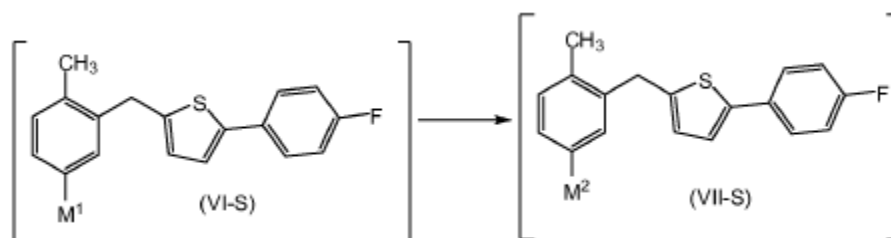
avbeskytte forbindelsen med formel (IX-S); for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (I-S).

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor M^2 er ZnBr.
- 5 11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor hver Z er pivaloyl og hvor LG^2 er brom.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor forbindelsen med formel (VIII-S) foreligger i en mengde i området fra ca. 0,8 til ca. 1,25 molare ekvivalenter.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor forbindelsen med formel (VIII-S) foreligger i en mengde i området fra ca. 1,0 til ca. 1,1 molare ekvivalenter.
- 10 14. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor forbindelsen med formel (VIII-S) i en oppløsning av hydrokarbon-løsemidlet tilsettes til forbindelsen med formel (VII-S) i en oppløsning av eter-løsemidlet.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor forbindelsen med formel (VII-S) omsettes med forbindelsen med formel (VIII-S) ved en temperatur i området fra
15 ca. 60°C til ca. 95°C.
16. Fremgangsmåte ifølge krav 9, ytterligere omfattende å



omsette en forbindelse med formel (V-S), hvor LG^1 er en utgående gruppe; med et organolitium-reagensmiddel; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (VI-S), hvor M^1 er litium;

5



omsette forbindelsen med formel (VI-S) med et sinksalt eller et aminkompleks av sinkhalogenid; i en blanding av et eter-løsemiddel og et hydrokarbon-løsemiddel; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (VII-S).

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor organolitium-reagensmidlet er n-heksyllitium.
18. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor organolitium-reagensmidlet foreligger i en mengde i området fra ca. 0,5 til ca. 2,0 molare ekvivalenter.
19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor organolitium-reagensmidlet foreligger i en mengde i området fra ca. 1,0 til ca. 1,2 molare ekvivalenter.
20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 9 eller 16, hvor eter-løsemidlet er di-n-butyleter eller cyklopentylmetyleter og hvor hydrokarbon-løsemidlet er toluen.
21. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor forbindelsen med formel (V-S) omsettes med organolitium-reagensmidlet ved en temperatur i området fra ca. -78°C til ca. romtemperatur.
22. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 16, hvor sinksaltet er valgt fra gruppen bestående av sinkdibromid (ZnBr_2), sinkdijodid (ZnI_2) og sinkditriflat; og hvor aminkomplekset av sinkhalogenid er valgt fra gruppen bestående av pyridin/sinkbromid-kompleks og N-metylmorfolin/sinkbromid-kompleks.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor forbindelsen med formel (VI-S) omsettes med et sinksalt; og hvor sinksaltet er sinkdibromid.

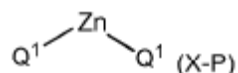
24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvor sinkdibromidet foreligger i en mengde i området fra ca. 0,33 til ca. 1,0 molare ekvivalenter.

5 25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor sinkdibromidet foreligger i en mengde på ca. 0,5 molare ekvivalenter.

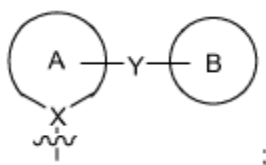
26. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor forbindelsen med formel (VI-S) omsettes med et sinksalt i nærvær av et amin- eller litiumsalt.

10 27. Fremgangsmåte ifølge krav 26, hvor amin- eller litiumsaltet er valgt fra gruppen bestående av litumbromid, litumjodid, pyridin, N-metylmorfolin, 2,6-lutidin og TMEDA; og hvor amin- eller litiumsaltet fortrinnsvis foreligger i en mengde i området fra ca. 1,0 til ca. 2,0 molare ekvivalenter.

28. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (X-P)



15 hvor begge Q¹-grupper er like og er



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

20 (1) Ring A er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring, en valgfritt substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring eller en valgfritt substituert benzenring; eller

(2) Ring A er en valgfritt substituert benzenring og Ring B er en valgfritt substituert umettet monocyklisk heterocyklisk ring eller en valgfritt

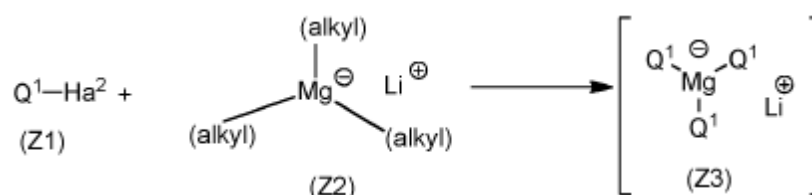
substituert umettet kondensert heterobicyklisk ring, hvor Y er koblet til den heterocykliske ring av den kondenserte heterobicykliske ring; eller

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

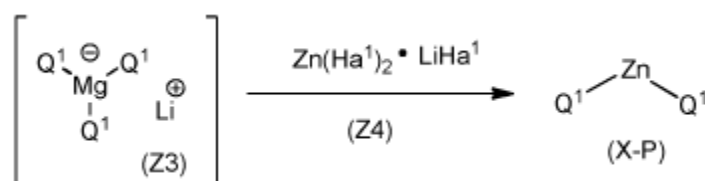
X er et karbonatom;

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

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



- omsette en forbindelse med formel (Z1), hvor Ha^2 er et halogen, med et litium-trialkylmagnesat, en forbindelse med formel (Z2); i et egnet valgt vannfritt organisk løsemiddel eller en blanding eller vannfrie organiske løsemidler; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Z3);



- omsette forbindelsen med formel (Z3) med et sinkhalogenid/litiumhalogenid-kompleks, en forbindelse med formel (Z4), hvor Ha^1 er et halogen; i et egnet valgt vannfritt organisk løsemiddel eller en blanding eller vannfrie organiske løsemidler; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (X-P).

29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor forbindelsen med formel (Z2) er litium-dibutylheksylmagnesat; og hvor forbindelsen med formel (Z4) er sinkbromid/litium-bromid-kompleks.

30. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor forbindelsen med formel (X-P) er en
5 forbindelse med formel (X-S)

