



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3473621 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 407/04 (2006.01)**  
**C07D 307/78 (2006.01)**  
**C07D 409/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

- (45) Translation Published 2021.10.18
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.08.04
- (86) European Application Nr. 17813615.6
- (86) European Filing Date 2017.06.15
- (87) The European Application's Publication Date 2019.04.24
- (30) Priority 2016.06.17, KR, 20160075910
- (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
- (73) Proprietor Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-siGyeonggi-do 18623, Sør-Korea  
Green Cross Corporation, 107 Ihyeon-ro 30beon-gil Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 16924, Sør-Korea
- (72) Inventor YOON, Hee-kyoon, 208-110235 Yongjeong-roSangdang-gu, Cheongju-siChungcheongbuk-do 28748, Sør-Korea  
PARK, Se-Hwan, B-3069 Pogok-ro 132beon-gilPogok-eupCheoin-gu, Yongin-siGyeonggi-do 17027, Sør-Korea  
YOON, Ji-sung, 555-50120 Pureunsol-roSuji-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16899, Sør-Korea  
CHOI, Soongyu, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
SEO, Hee Jeong, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
PARK, Eun-Jung, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
KONG, Younggyu, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
SONG, Kwang-Seop, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
KIM, Min Ju, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea  
PARK, So Ok, 107 Ihyeon-ro 30beon-gilGiheung-gu, Yongin-siGyeonggi-do 16924, Sør-Korea

---

(54)	Title	<b>METHOD FOR PRODUCING DIPHENYLMETHANE DERIVATIVE</b>
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/165914 KR-A- 20140 114 304 WO-A1-2015/124877 WO-A1-2012/041898 KR-A- 20140 022 086 KANG, S. Y. et al.: "Glucosides with Cyclic Diarylpolyoid as Novel C-aryl Glucoside SGLT2 Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 21, no. 12, 2011, pages 3759-3763, XP028387842, BAIHUA XU ET AL: "-Aryl glucosides substituted at the 4-position as potent and selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 15, 2 June 2011 (2011-06-02), pages 4465-4470, XP028237575, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.06.032 [retrieved on 2011-06-16]

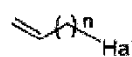
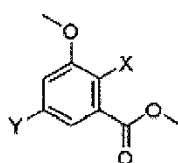
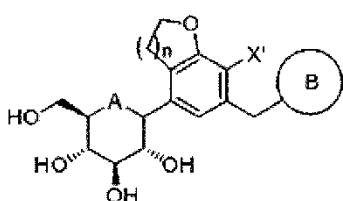
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 med den følgende formel 1a, idet metoden omfatter trinnene:

- 5 (1) omsetning av en forbindelse med den følgende formel 2 med en forbindelse med den følgende formel 3 og utsette den resulterende forbindelse for en sykliseringsreaksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 4;
- (2) utsette forbindelsen med formel 4 til aldehydatisering eller  
10 amidering, etterfulgt av omsetning av den resulterende forbindelsen med en forbindelse med den følgende formel 5 og reduksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 6; og
- (3) omsetning av forbindelsen med formel 6 med en forbindelse med den følgende formel 7 og utføre avbeskyttelse og reduksjon,  
15 hvor sykliseringsreaksjon er en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av et Vilsmeier-reagens, en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av en utgående gruppe, en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av et halogenid eller en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av en Mitsunobu-reaksjon,

20 [Formel 1a] [Formel 2] [Formel 3]

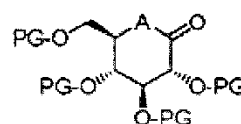
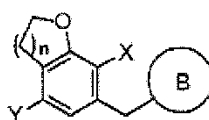
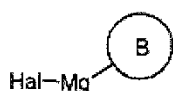
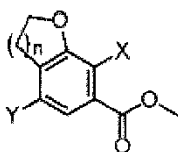


[Formel 4]

[Formel 5]

[Formel 6]

[Formel 7]



25 i formlene,

A er oksygen (O) eller svovel (S);

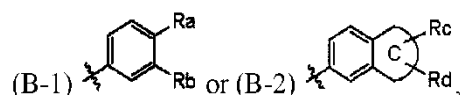
n er 1 eller 2;

PG er en beskyttelsesgruppe;

X' er halogen eller C<sub>1-7</sub> alkyl;

X, Y og Hal er hver uavhengig halogen;

5 B er



hvor Ra, Rb, Rc og Rd er hver uavhengig hydrogen, halogen, hydroksy, merkapt, cyano, nitro, amino, karboksy, okso, C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkyltio,

C<sub>2-7</sub> alkenyl, C<sub>2-7</sub> alkynyl, C<sub>1-7</sub> alkoksy, C<sub>1-7</sub> alkoksy-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>2-7</sub>

10 alkenyl-C<sub>1-7</sub> alkyloksy, C<sub>2-7</sub> alkynyl-C<sub>1-7</sub> alkyloksy, C<sub>3-10</sub> cykloalkyl, C<sub>3-7</sub>

cykloalkyltio, C<sub>5-10</sub> cykloalkenyl, C<sub>3-10</sub> cykloalkyloksy, C<sub>3-10</sub>

cykloalkyloksy-C<sub>1-7</sub> alkoksy, fenyl-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkyltio-fenyl, fenyl-C<sub>1-</sub>

7 alkoksy, mono- eller di-C<sub>1-7</sub> alkylamino, mono- eller di-C<sub>1-7</sub>

alkylamino-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkanoyl, C<sub>1-7</sub> alkanoylamino, C<sub>1-7</sub>

15 alkylkarbonyl, C<sub>1-7</sub> alkoksykarbonyl, karbarmoyl, mono- eller di-C<sub>1-7</sub>

alkylkarbamoyl, C<sub>1-7</sub> alkylsulfonlamino, fenylsulfonlamino, C<sub>1-7</sub>

alkylsulfinyll, C<sub>6-14</sub> arylsulfanyll, C<sub>6-14</sub> arylsulfonyll, C<sub>6-14</sub> aryll, 5- til 13-

leddet heteroaryll, 5- til 10-leddet heterocykloalkyll, 5- til 10-leddet

heterocykloalkyll-C<sub>1-7</sub> alkyl eller 5- til 10-leddet heterocykloalkyll-C<sub>1-7</sub>

20 alkoksy;

ring C er C<sub>3-10</sub> cykloalkyll, C<sub>5-10</sub> cykloalkenyll, C<sub>6-14</sub> aryll, 5- til 13-leddet heteroaryll eller 5- til 10-leddet heterocykloalkyll;

alkyll, alkenyll, alkynyll og alkoksy er hver uavhengig usubstituert eller har én eller flere substituentter valgt fra gruppen bestående av halogen,

25 hydroksy, cyano, nitro, amino, merkapt, C<sub>1-7</sub> alkyl og C<sub>2-7</sub> alkynyll;

cykloalkyll, cykloalkenyll, aryll, heteroaryll og heterocykloalkyll er hver

uavhengig usubstituert eller har én eller flere substituentter valgt fra

gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, nitro, amino,

merkapt, C<sub>1-4</sub> alkyl og C<sub>1-4</sub> alkoksy; og

heteroaryl og heterocykloalkyl hver uavhengig inneholder en eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, S og O.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

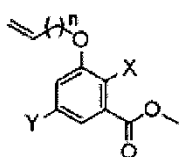
hvor trinnet (1) omfatter trinnene:

(i) omsetning av forbindelsen med formel 2 med forbindelsen med formel 3 for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 3a;

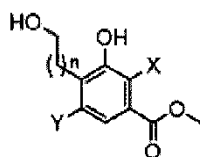
(ii) utsette en allylgruppe med forbindelsen med formel 3a for en omleiringsreaksjon og utsette den resulterende forbindelsen for en oksidasjons- eller ozoneringsreaksjon etterfulgt av reduksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 3d; og

(iii) utsette forbindelsen med formel 3d for en sykliseringsreaksjon, for å oppnå forbindelsen med formel 4,

[Formel 3a]



[Formel 3d]

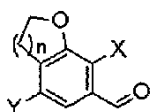


i formlene er n, X og Y er som definert i krav 1.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

hvor trinnet (2) omfatter å utsette forbindelsen med formel 4 til aldehydatisering, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 4a og deretter omsetning av forbindelsen med formel 4a med forbindelsen med formel 5,

[Formel 4a]

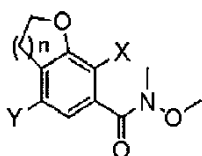


i formelen, n, X og Y er som definert i krav 1.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

hvor trinnet (2) omfatter å utsette forbindelsen med formel 4 for amidering, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 4b og deretter omsetning av forbindelsen med formel 4b med forbindelsen med formel 5,

[Formel 4b]



hvor n, X og Y er som definert i krav 1.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

hvor metoden videre omfatter en alkyleringsreaksjon etter trinnet (3) og X' er C<sub>1-7</sub> alkyl.

6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1, hvor trinnet (3) videre omfatter isolering av kun en forbindelse hvor glukose er i en β-form, etter eller under avbeskyttelses- og reduksjonsreaksjonen.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

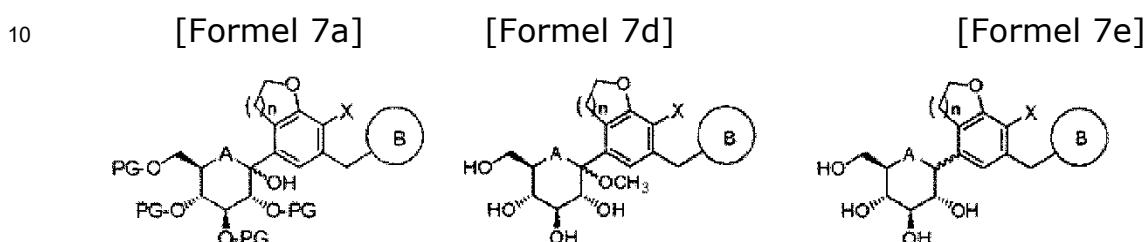
hvor trinnet (3) blir utført ved idet metoden omfatter trinnene:

(3a-1) omsetning av forbindelsen med formel 6 med forbindelsen med formel 7 i nærvær av n-butyllitium, sek-butyllitium, t-butyllitium eller i-propylmagnesiumklorid, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7a;

(3a-2) utsette forbindelsen med formel 7a for avbeskyttelses- og metyleringsreaksjoner under sure betingelser i nærvær av metanol, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7d;

(3b) reduksjon av forbindelsen med formel 7d for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7e; og

(3c) innføring en beskyttelsesgruppe i forbindelsen med formel 7e, oppvarming av den resulterende forbindelse i alkohol, etylacetat eller diklormetan og isolering av og avbeskyttelse av det resulterende utfelte stoff, for å oppnå kun en  $\beta$ -form,



i formlene er PG er en beskyttelsesgruppe; og A, B, n og X er som definert i krav 1.

15                    8. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

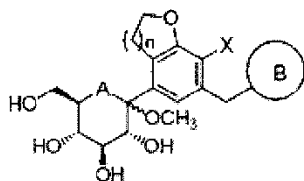
hvor trinnet (3) utføres ved metoden som omfatter trinnene:

(3a') omsetning av forbindelsen med formel 6 med forbindelsen med formel 7 i nærvær av n-butyllitium, sek-butyllitium, t-butyllitium eller i-propylmagnesiumklorid og utsette den resulterende forbindelse for avbeskyttelse og metyleringsreaksjoner under sure betingelser i nærvær av metanol uten en separat rensning for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7d;

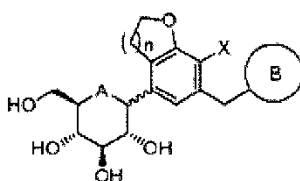
(3b') reduksjon av forbindelsen med formel 7d for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7e; og

(3c') innføring av en beskyttelsesgruppe i forbindelsen med formel 7e for å isolere kun en  $\beta$ -form og utføre avbeskyttelse,

[Formel 7d]



[Formel 7e]



i formlene er A, B, n og X er som definert i krav 1.

5 9. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1,

hvor trinnet (3) utføres ved metoden som omfatter trinnene:

(3a") omsetning av forbindelsen med formel 6 med forbindelsen med formel 7 i nærvær av n-butyllitium, sek-butyllitium, t-butyllitium eller i-

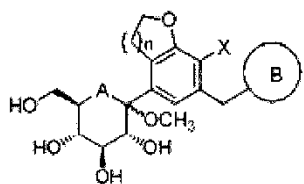
10 propylmagnesiumklorid og utsette den resulterende forbindelse for til avbeskyttelses- og metyleringsreaksjoner under en sure betingelser i nærvær av metanol uten separat rensning, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7d;

(3b") innføring av en beskyttelsesgruppe i forbindelsen med formel 7d

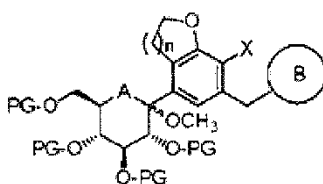
15 for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 7f; og

(3c") isolering av kun en  $\beta$ -form av forbindelsen med formel 7f og utføre reduksjon og deretter avbeskyttelse,

[Formel 7d]



[Formel 7f]



20 i formlene er PG er en beskyttelsesgruppe; og A, B, n og X er som definert i krav 1.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 8 eller 9, hvor hver av forbindelsen med formel 7 og n-

25 butyllitium brukes i en mengde på 1,5 til 2,5 ekvivalenter i forhold til 1



ekvivalent av forbindelsen med formel 6.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel 1a ifølge krav 1, hvor metoden videre omfatter et trinn med utførelse av  
5 krystallisering ved anvendelse av et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av toluen, etylacetat, diklormetan, en blanding av tetrahydrofuran og diklormetan og en blanding av tetrahydrofuran og n-heksan, etter trinn (3), eller  
hvor n er 1, eller  
10 hvor A er oksygen;  
n er 1;  
X' er halogen; og  
B er fenyl som er usubstituert eller substituert med én eller to  
substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano,  
15 nitro, amino, merkaptogruppe, C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>3-10</sub> cykloalkyl og C<sub>1-7</sub> alkoksy.

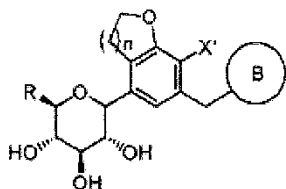
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den følgende formel 1b, hvor metoden omfatter trinnene:  
(1) omsetning av en forbindelse med den følgende formel 2 med en  
20 forbindelse med den følgende formel 3 og utsette den resulterende forbindelse for en sykliseringsreaksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 4;  
(2) utsette forbindelsen med formel 4 for aldehydatisering eller amidering, etterfulgt av omsetning av den resulterende med  
25 forbindelsen med formel 5 og utføre reduksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 6;  
(3) omsetning av forbindelsen med formel 6 med en forbindelse med den følgende formel 8 og deretter utføre reduksjon, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 9;  
30 (4) omdanne en furanosering av forbindelsen med formel 9 til en pyranosering under sure betingelser og deretter innføring av en

beskyttelsesgruppe, for å oppnå en forbindelse med den følgende formel 10; og

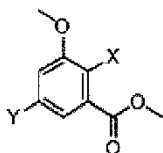
(5) behandling av forbindelsen med formel 10 med tiourinstoff, omsetning av den resulterende forbindelsen med C<sub>1-7</sub> alkylhalogenid og deretter utføre reduksjon,

hvor sykliseringsreaksjonen er en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av et Vilsmeier reagens, en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av en utgående gruppe, en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av et halogenid eller en sykliseringsreaksjon ved anvendelse av en Mitsunobu-reaksjon,

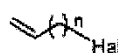
[Formel 1b]



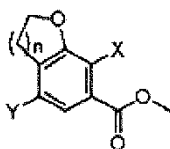
[Formel 2]



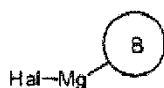
[Formel 3]



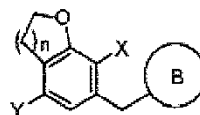
[Formel 4]



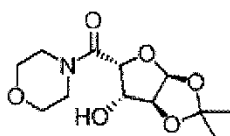
[Formel 5]



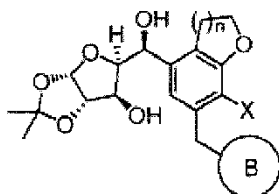
[Formel 6]



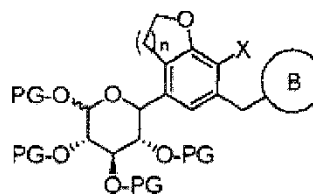
[Formel 8]



[Formel 9]



[Formel 10]



i formlene,

R er C<sub>1-7</sub> alkyltio;

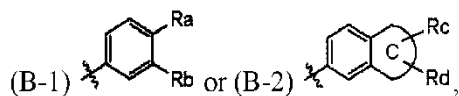
n er 1 eller 2;

PG er en beskyttelsesgruppe;

X' er halogen eller C<sub>1-7</sub> alkyl;

X, Y og Hal er hver uavhengig halogen;

B er



5 hvor Ra, Rb, Rc og Rd er hver uavhengig hydrogen, halogen, hydroksy, merkpto, cyano, nitro, amino, karboksy, okso, C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkyltio, C<sub>2-7</sub> alkenyl, C<sub>2-7</sub> alkynyl, C<sub>1-7</sub> alkoksy, C<sub>1-7</sub> alkoksy-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>2-7</sub> alkenyl-C<sub>1-7</sub> alkyloksy, C<sub>2-7</sub> alkynyl-C<sub>1-7</sub> alkyloksy, C<sub>3-10</sub> cykloalkyl, C<sub>3-7</sub> cykloalkyltio, C<sub>5-10</sub> cykloalkenyl, C<sub>3-10</sub> cykloalkyloksy, C<sub>3-10</sub> cykloalkyloksy-C<sub>1-7</sub> alkoksy, fenyl-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkyltio-fenyl, fenyl-C<sub>1-7</sub> alkoksy, mono- eller di-C<sub>1-7</sub> alkylamino, mono- eller di-C<sub>1-7</sub> alkylamino-C<sub>1-7</sub> alkyl, C<sub>1-7</sub> alkanoyl, C<sub>1-7</sub> alkanoylamino, C<sub>1-7</sub> alkylkarbonyl, C<sub>1-7</sub> alkoksykarbonyl, karbarmoyl, mono- eller di-C<sub>1-7</sub> alkylkarbamoyl, C<sub>1-7</sub> alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C<sub>1-7</sub> alkylsulfinyl, C<sub>6-14</sub> arylsulfanyl, C<sub>6-14</sub> arylsulfonyl, C<sub>6-14</sub> aryl, 5- til 13-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heterocykloalkyl, 5- til 10-leddet heterocykloalkyl-C<sub>1-7</sub> alkyl eller 5- til 10-leddet heterocykloalkyl-C<sub>1-7</sub> alkoksy;

10 ring C er C<sub>3-10</sub> cykloalkyl, C<sub>5-10</sub> cykloalkenyl, C<sub>6-14</sub> aryl, 5- til 13-leddet heteroaryl eller 5- til 10-leddet heterocykloalkyl;

15 alkyl, alkenyl, alkynyl og alkoksy er hver uavhengig usubstituert eller har én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, nitro, amino, merkpto, C<sub>1-7</sub> alkyl og C<sub>2-7</sub> alkynyl; cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl og heterocykloalkyl er hver uavhengig usubstituert eller har én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, nitro, amino, merkpto, C<sub>1-4</sub> alkyl og C<sub>1-4</sub> alkoksy; og

20 heteroaryl og heterocykloalkyl hver uavhengig inneholder ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, S og O.

25