



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3559010 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 7/18 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

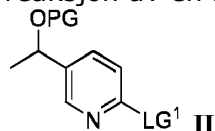
(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.08
(86)	European Application Nr.	17829042.5
(86)	European Filing Date	2017.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.30
(30)	Priority	2016.12.23, EP, 16382648
(84)	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	Minoryx Therapeutics S.L., Av. Ernest Lluch 32, 08302 Mataró, Barcelona, Spania
(72)	Inventor	GARCIA COLLAZO, Ana Maria, c/o Minoryx Therapeutics S.L. Av. Ernest Lluch 32, E-08302 Mataró Barcelona, Spania TEN HOEVE, Wolter, c/o Syncom B.V. Kadijk 3, 9747 AT Groningen, Nederland KOEK, Johannes Nicolaas, c/o Syncom B.V. Kadijk 3, 9747 AT Groningen, Nederland REWINKEL, Johannes B.M., c/o Chemconnection B.V. Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, Nederland DE WILDE, Sander, c/o Chemconnection B.V. Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING 5-[[4-[2-[5-(1-HYDROXYETHYL)-2-PYRIDINYL]ETHOXY]PHENYL]METHYL]-2,4-THIAZOLIDINEDIONE AND SALTS THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/150476 TAKASHI SOHDA ET AL: "Studies on antidiabetic agents. XII. Synthesis and activity of the metabolites of (+-)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]ben zyl]-2,4-thiazolidinedione (pioglitazone)", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 43, no. 12, 1995, pages 2168-2172, XP008057606, ISSN: 0009-2363 cited in the application STEVEN P. TANIS ET AL: "Synthesis and biological activity of metabolites of the antidiabetic, antihyperglycemic agent pioglitazone", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 26, 1996, pages 5053-5063, XP002336054, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM9605694 cited in the application

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/>

EP3559010

1

Patentkrav**1.** Fremgangsmåte omfattende:reaksjon av en forbindelse med formel **II**:

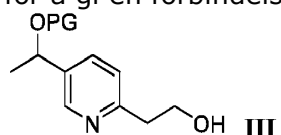
hvori PG er en beskyttelsesgruppe og LG¹ er en fraspaltelig gruppe, med etylenoksid i nærvær av

(a) et alkylitium og et kobber(I)salt; eller

(b) en alkylitium og en Lewis-syre, og

et løsemiddel,

for å gi en forbindelse med formel **III**:

**2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori PG er en beskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av en silylbeskyttelsesgruppe, tetrahydropyranyl,

metoksymetyl og benzyl; og foretrukket tilsettes etylenoksidet, alkylitiumet og kobber(I)saltet eller Lewis-syren til reaksjonsblandingen omfattende forbindelsen med formel **II** mens temperaturen til reaksjonsblandingen holdes under -20 °C;

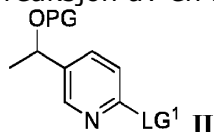
og mer foretrukket tilsettes etylenoksidet, alkylitiumet og kobber(I)saltet eller Lewis-syren mens temperaturen til reaksjonsblandingen holdes under -55 °C; og mer foretrukket tilsettes etylenoksidet til reaksjonsblandingen etter først tilsetning av alkylitium.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori reaksjonsblandingen tillates å varmes opp til romtemperatur etter tilsetningen av reagensene.**4.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori reaksjonen utføres i nærvær av et alkylitium og kobber(I)jodid; og foretrukket tilsettes alkylitiumet og kobber(I)jodidet mens reaksjonstemperaturen holdes under -55 °C.**5.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende

EP3559010

2

reaksjon av en forbindelse med formel **II**:

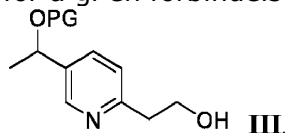


hvor PG er en beskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av en silylbeskyttelsesgruppe, tetrahydropyranyl og metoksymetyl, og LG¹ er en fraspaltelig gruppe,

med etylenoksid i nærvær av et alkylitium og kobber(I)jodid og et løsemiddel, hvori

reaksjonstemperaturen holdes under -20 °C når alkylitiumet og kobber(I)jodidet tilsettes i reaksjonsblandingen,

for å gi en forbindelse med formel **III**:

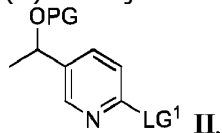


6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori etylenoksidet tilsettes til reaksjonsblandingen etter først tilsetning av alkylitium; og foretrukket tilsettes alkylitiumet og kobber(I)jodidet mens reaksjonstemperaturen holdes under -55 °C; og mer foretrukket hvori reaksjonsblandingen tillates å varmes opp til romtemperatur etter tilsetningen av reagensene.

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori løsemidlet er valgt fra gruppen bestående av et ikke-polart aprotisk organisk løsemiddel og et polart aprotisk organisk løsemiddel eller en blanding derav; og foretrukket løsemidlet er et ikke-polart aprotisk organisk løsemiddel; og mer foretrukket løsemidlet dietyleter eller tertbutylmetyleter eller en blanding derav.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten omfatter:

(a) reaksjon av forbindelsen med formel **II**:



med alkylitiumet i et første løsemiddel ved en temperatur for å gi en første reaksjonsblanding;

hvor:

EP3559010

3

temperaturen er under -20 °C;

PG er en beskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av en silylbeskyttelsesgruppe, tetrahydropyranyl, metoksymetyl og benzyl; og LG¹ er en fraspaltelig gruppe, og enten

5 (b) tilsetning av en løsning av etylenoksidet i et andre løsemiddel ved temperaturen til den første reaksjonsblandingen ved temperaturen for å gi en andre reaksjonsblanding; og

(c) tilsetning av kobber(I)saltet eller Lewis-syren til den andre reaksjonsblandingen ved temperaturen for å gi en tredje reaksjonsblanding

10 omfattende en forbindelse med formel **III**; eller

(b) tilsetning av kobber(I)saltet eller Lewis-syren til den første reaksjonsblandingen ved temperaturen for å gi en andre reaksjonsblanding; og

(c) tilsetning av en løsning av etylenoksidet i et andre løsemiddel ved temperaturen til den andre reaksjonsblandingen ved temperaturen for å gi en

15 tredje reaksjonsblanding omfattende en forbindelse som har formel **III**.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori temperaturen er under -55 °C.

20 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvori den tredje reaksjonsblandingen tillates å varmes opp til en temperatur på 20 °C-25 °C; og foretrukket den tredje reaksjonsblandingen holdes ved 20 °C-25 °C i minst 4 timer, i minst 6 timer, i minst 8 timer eller i minst 10 timer.

25 **11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10, hvori det første løsemidlet og det andre løsemidlet hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av et ikke-polart aprotisk organisk løsemiddel og et polart aprotisk organisk løsemiddel eller en blanding derav; og foretrukket det første løsemidlet og det andre løsemidlet er valgt fra gruppen bestående av dietyleter og metyl-tert-butyleter eller en blanding derav.

30

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-11, hvori fremgangsmåten omfatter kobber(I)jodid.

35 **13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori PG er valgt fra silylbeskyttelsesgrupper; og foretrukket PG er en alkyl- eller arylsilylgruppe eller en kombinasjon derav; og mer foretrukket PG er en

EP3559010

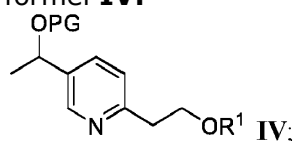
4

trialkylsilylgruppe; og mer foretrukket PG er TBDMS, TMS, TES, TIPS eller TBDPS; og mer foretrukket PG er tert-butyldimetylsilyl (TBDMS).

5 **14.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvori LG¹ er klorid, bromid, jodid eller fluorid; og foretrukket LG¹ er bromid; og hvori alkylittiumet er C₁₋₆ alkylittium; og foretrukket er alkylittium n-butyllittium.

10 **15.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, ytterligere omfattende isolering av forbindelsen med formel **III** og eventuelt rensing av den isolerte forbindelsen med formel **III**.

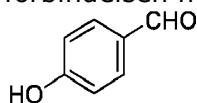
15 **16.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, ytterligere omfattende reagering av forbindelsen med formel **III** med R¹-Cl, hvori R¹ er et organosulfonat, i nærvær av en første base for å gi en forbindelse med formel **IV**:



20 og foretrukket organosulfonatet er en tosylgruppe (Ts) eller en mesylgruppe (Ms); og mer foretrukket organosulfonatet er en tosylgruppe; og mer foretrukket er den første basen én eller flere av et amin, et kvaternært ammoniumsalt i kombinasjon med en vannløsning av et alkalimetallhydroksid, tetrabutylammoniumhydroksid eller et alkalimetallhydroksid; og mer foretrukket er den første basen et kvaternært ammoniumsalt i kombinasjon med en vannløsning av et alkalimetallhydroksid; og mer foretrukket den første basen er tetra-n-butylammoniumbromid i vandig NaOH.

25 **17.** Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori reaksjonen utføres i nærvær av et løsemiddel.

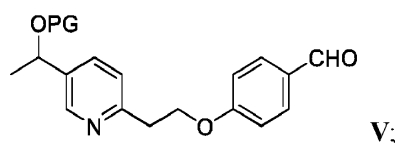
30 **18.** Fremgangsmåten ifølge krav 16 eller 17, ytterligere omfattende reagering av forbindelsen med formel **IV** med 4-hydroksybenzaldehyd:



i nærvær av en andre base og et løsemiddel for å gi en forbindelse med formel **V**:

EP3559010

5

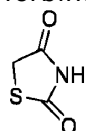


og

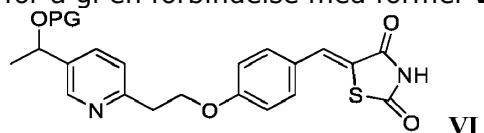
foretrukket den andre basen er et alkalimetallkarbonat, et trialkylamin eller et alkalimetallalkoksid; og mer foretrukket er den andre basen K_2CO_3 ; og mer foretrukket løsemidlet er valgt fra gruppen bestående av toluen, etanol, 2-propanol, THF, 2-MeTHF og vann eller en blanding derav; og mer foretrukket løsemidlet er en blanding av toluen og etanol.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 18, ytterligere omfattende tilsetning av vann til reaksjonsblandingen; og foretrukket er mengden av tilsatt vann fra 2 % til 7 % v/v; og foretrukket ytterligere omfattende isolering og rensing av forbindelsen med formel **V**; og foretrukket omfatter rensingen ekstrahering med en vandig bisulfittløsning.

20. Fremgangsmåten ifølge krav 18 eller 19, ytterligere omfattende reagering av forbindelsen med formel **V** med 2,4-tiazolidindion:



i nærvær av piperidin og eventuelt et løsemiddel, og eventuelt en organisk syre, for å gi en forbindelse med formel **VI**:



21. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori reaksjonen utføres i nærvær av løsemidlet; og foretrukket løsemidlet er valgt fra gruppen bestående av toluen, en lavere alkohol, heksan og sykloheksan eller en blanding derav; og mer foretrukket løsemidlet er toluen eller metanol eller en blanding derav.

22. Fremgangsmåten ifølge krav 20 eller 21, hvori reaksjonen utføres i nærvær av den organiske syren; og foretrukket den organiske syren er eddiksyre eller maursyre.

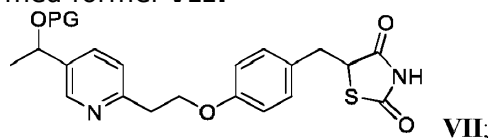
30

EP3559010

6

23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 20-22, hvori reaksjonen utføres ved en temperatur på fra 45 °C til 80 °C; og foretrukket løsemidlet er metanol og fremgangsmåten utføres ved 47 °C.

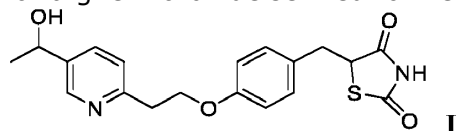
- 5 **24.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 20-23, ytterligere omfattende redusering av forbindelsen med formel **VI** for å gi en forbindelse med formel **VII**:



og foretrukket

- 10 reduksjonen utføres ved å tillate forbindelsen med formel **VI** å reagere med et reduseringsmiddel i nærvær av et metallion og et kompleksdannende middel for metallionet; og mer foretrukket reduseringsmidlet er NaBH₄, metallionet er Co²⁺ og liganden er dimetylglyksim; og mer foretrukket pH-en i reaksjonsblandingen holdes ved pH 9,5 til 10,5; og mer foretrukket reduksjonen utføres under en
- 15 inert atmosfære; og mer foretrukket reduksjonen utføres under en nitrogenatmosfære.

- 25.** Fremgangsmåten ifølge krav 24, ytterligere omfattende avbeskyttelse av forbindelsen med formel **VII**, og eventuelt ytterligere behandling med en syre, for å gi en forbindelse med formel **I**:



- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og foretrukket utføres avbeskyttelsen av forbindelsen med formel **VII** og saltdannelsen samtidig; og mer foretrukket ytterligere omfatter utfelling av forbindelsen med formel **I** eller
- 25 et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og mer foretrukket utføres utfellingen ved å behandle reaksjonsblandingen med et polart aprotisk løsemiddel ved en forhøyet temperatur og deretter tillate at reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur; og mer foretrukket det polare aprotiske løsemidlet er acetonitril.
- 30 **26.** Fremgangsmåten ifølge krav 25, ytterligere omfattende isolering av utfellingen omfattende forbindelsen med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og foretrukket isoleres utfellingen ved filtrering for å

EP3559010

7

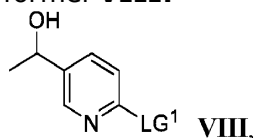
oppnå en isolert utfelling; og mer foretrukket vaskes den isolerte utfellingen med acetonitril og/eller en blanding av acetonitril og vann; og mer foretrukket omfatter fremgangsmåten ytterligere rensing av den isolerte utfellingen.

5 **27.** Fremgangsmåten ifølge krav 25 eller 26, hvori forbindelsen med formel **I** isoleres som dens farmasøytisk akseptable salt.

10 **28.** Fremgangsmåten ifølge krav 25 eller 26, hvori forbindelsen med formel **I** er 5-[[4-[2-[5-(1-hydroksyetyl)-2-pyridinyl]etoksy]fenyl]metyl]-2,4-tiazolidindion-hydrokloridsalt.

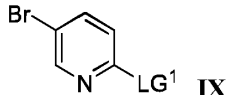
15 **29.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 25-28, ytterligere omfattende deuterering av forbindelsen med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **30.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 8, hvori forbindelsen med formel **II** fremstilles ved å beskytte hydroksylgruppen av en forbindelse med formel **VIII**:



25 hvori LG¹ er en fraspaltelig gruppe med en beskyttelsesgruppe PG, hvori PG er valgt fra gruppen bestående av en silylbeskyttelsesgruppe, tetrahydropyranyl, metoksymetyl og benzyl for å gi forbindelsen med formel **II**; og foretrukket forbindelsen med formel **VIII** reagert med et silylchlorid valgt fra gruppen bestående av TBDMS-Cl, TMS-Cl, TBDPS-Cl og TIPS-Cl og imidazol i høy konsentrasjon i DMF.

30 **31.** Fremgangsmåten ifølge krav 30, hvori forbindelsen med formel **VIII** fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formel **IX**:

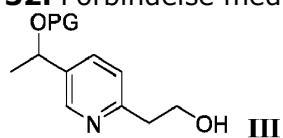


35 hvori LG¹ er en fraspaltelig gruppe med CH₃CHO i nærvær av et alkylmagnesiumhalid og et løsemiddel for å gi forbindelsen med formel **VIII**.

EP3559010

8

32. Forbindelse med formel **III**:



hvor PG er en beskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av en silylbeskyttelsesgruppe, og benzyl fremstilt ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15.

5