



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2593456 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

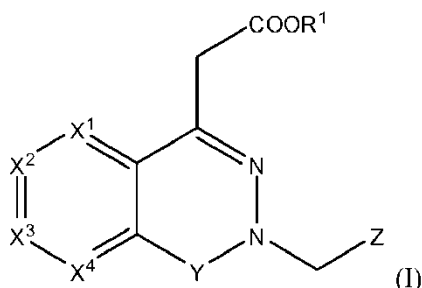
(21)	Translation Published	2017.03.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	11807523.3
(86)	European Filing Date	2011.07.14
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.22
(30)	Priority	2010.07.16, US, 365098 P
(84)	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
(73)	Proprietor	The Trustees of Columbia University in the City of New York, 412 Low Memorial Library 535 West 116th Street, New York, New York 10027, US-USA
(72)	Inventor	WASMUTH, Andrew, 530 84th Street, Brooklyn NY 11209, US-USA LANDRY, Donald, W., 29 Claremont Avenue, New York NY 10027, US-USA DENG, Shi, Xian, 34 Ogden Avenue, White Plains NY 10605, US-USA RAMASAMY, Ravichandran, 19 Kensington Road, Ardsley NY 10502, US-USA SCHMIDT, Ann Marie, 242 Haven Road, Franklin Lakes NJ 07417, US-USA MYLARI, Banavara, L., 27 Harvest Glen, East Lyme CT 06333, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 401 981 EP-A2- 0 222 576 US-A- 4 954 629 US-A- 5 304 557 MYLARI B L ET AL: "ORALLY ACTIVE ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS: INDAZOLEACETIC, OXOPYRIDAZINEACETIC, AND OXOPYRIDOPYRIDAZINEACETIC ACID DERIVATIVES", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 35, no. 12, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 2155-2162, XP008062107, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00090A002 MYLARI B L ET AL: "NOVEL, POTENT ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS : 3,4-DIHYDRO-4-OXO-3- (TRIFLUOROMETHYL)-2-BENZOTHAZOLYL 3/4 -1-PHTHALAZINE-ACETIC ACID (ZOPOLRESTAT) AND CONGENERS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 34, no. 1, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 108-122, XP000651681, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00105A018 HOHMAN ET AL.: 'Probing the inhibitor-binding site of aldose reductase with site-directed mutagenesis' EUR. J. BIOCHEM. vol. 256, 1998, pages 310 - 316, XP055072292

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. En forbindelse med formel (I)



5 hvor,

R¹ er H, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-hydroksyalkyl eller (C₁-C₆)-aminoalkyl;

X¹ er N eller CR³;

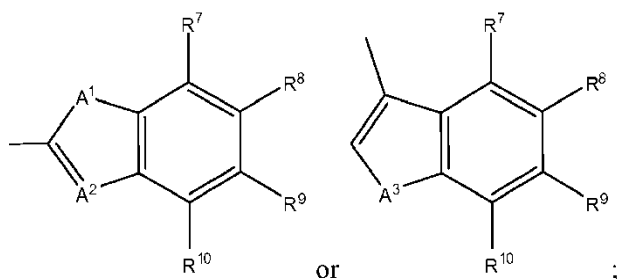
X² er N eller CR⁴;

X³ er N eller CR⁵;

10 X⁴ er N eller CR⁶; med det forbehold at to eller tre av X¹, X², X³ eller X⁴ er N;

Y er en binding, C=O, C=S, C=NH eller C=N(C₁-C₄)-alkyl;

Z er



A¹ er NR¹¹, O, S eller CH₂;

15 A² er N eller CH;

A³ er NR¹¹, O eller S;

R³ til og med R¹⁰ er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, acyl, halogenalkyl,

halogenalkoksy, halogenalkyltio, trifluoracetyl, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-

alkyltio, (C₁-C₄)-alkylsulfinyl eller (C₁-C₄)-alkylsulfonyl; eller to av R³ til og med R⁶

20 eller to av R⁷ til og med R¹⁰ tatt sammen er (C₁-C₄)-alkylenedioksy; og

R¹¹ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl eller C(O)O-(C₁-C₄)-alkyl; eller et farmasøytisk

akseptabelt salt eller solvat derav.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R¹ er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl;

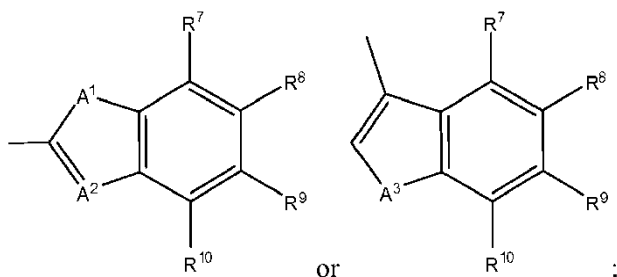
X¹ og X⁴ er N;

X² er CR⁴;

X^3 er CR^5 ;

Y er $C=O$;

Z er



5 A^1 er NR^{11} , O eller S;

A^2 er N;

A^3 er O eller S;

R^4 og R^5 er hydrogen;

10 R^7 til og med R^{10} er uafhængig hydrogen, halogen, cyano, acyl, halogenalkyl, halogenalkoksy, halogenalkyltio, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoksy, (C_1-C_4) -alkyltio, (C_1-C_4) -alkylsulfinyl eller (C_1-C_4) -alkylsulfonyl; og

R^{11} er hydrogen, C_1-C_4 alkyl eller $C(O)O-(C_1-C_4)$ -alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor R^1 er hydrogen eller tert-butyl;

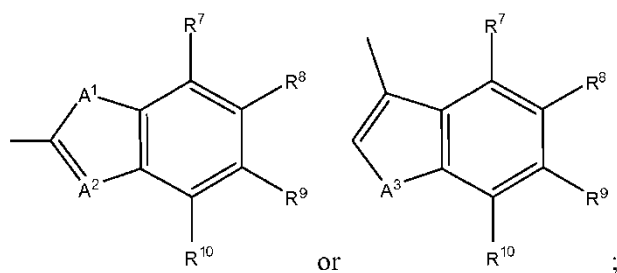
15 X^1 og X^4 er N;

X^2 er CR^4 ;

X^3 er CR^5 ;

Y er $C=O$;

Z er



20

A^1 er NR^{11} , O eller S;

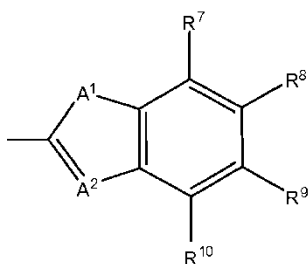
A^2 er N;

A^3 er O eller S;

R^4 og R^5 er hydrogen;

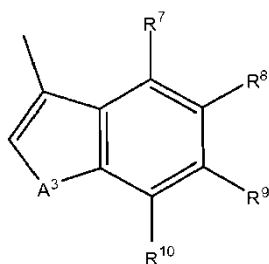
25 R^7 til og med R^{10} er uafhængig hydrogen, halogen eller halogenalkyl; og R^{11} er hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl eller $C(O)O$ -tert-butyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Z er



- 5 5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R^1 er hydrogen eller (C_1-C_6) -alkyl;
 X^1 og X^4 er N;
 X^2 er CR^4 ;
 X^3 er CR^5 ;
Y er $C=O$;
- 10 A^1 er NR^{11} , O eller S;
 A^2 er N;
 R^4 og R^5 er hydrogen;
 R^7 til og med R^{10} er uafhængig hydrogen, halogen, cyano, acyl, halogenalkyl,
halogenalkoxy, halogenalkyltio, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_4) -alkyltio, $(C_1-$
15 $C_4)$ -alkylsulfinyl eller (C_1-C_4) -alkylsulfonyl; og
 R^{11} er hydrogen, C_1-C_4 alkyl eller $C(O)O-(C_1-C_4)$ -alkyl; og/eller eventuelt hvor R^1 er
hydrogen eller tert-butyl;
 X^1 og X^4 er N;
 X^2 er CR^4 ;
- 20 X^3 er CR^5 ;
Y er $C=O$;
 A^1 er NR^{11} , O eller S;
 A^2 er N;
 R^4 og R^5 er hydrogen;
- 25 R^7 til og med R^{10} er uafhængig hydrogen, halogen eller halogenalkyl; og
 R^{11} er hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl eller $C(O)O$ -tert-butyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Z er



5 7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R¹ er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl;

X¹ og X⁴ er N;

X² er CR⁴;

X³ er CR⁵;

Y er C=O;

10 A³ er NR¹¹, O eller S;

R⁴ og R⁵ er hydrogen;

R⁷ til og med R¹⁰ er uafhængig hydrogen, halogen, cyano, acyl, halogenalkyl, halogenalkoksy, halogenalkyltio, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-alkyltio, (C₁-C₄)-alkylsulfinyl eller (C₁-C₄)-alkylsulfonyl; og

15 R¹¹ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl eller C(O)O-(C₁-C₄)-alkyl; og/eller eventuelt hvor R¹ er hydrogen eller tert-butyl;

X¹ og X⁴ er N;

X² er CR⁴;

X³ er CR⁵;

20 Y er C=O;

A³ er NR¹¹, O eller S;

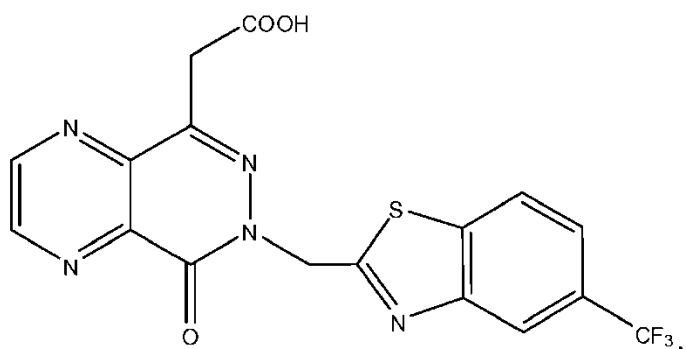
R⁴ og R⁵ er hydrogen;

R⁷ til og med R¹⁰ er uafhængig hydrogen, halogen eller halogenalkyl; og

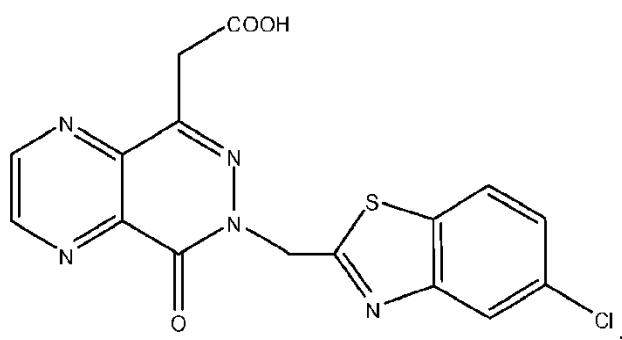
R¹¹ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl eller C(O)O-tert-butyl.

5

8. Forbindelse ifølge krav 1, representert ved formelen



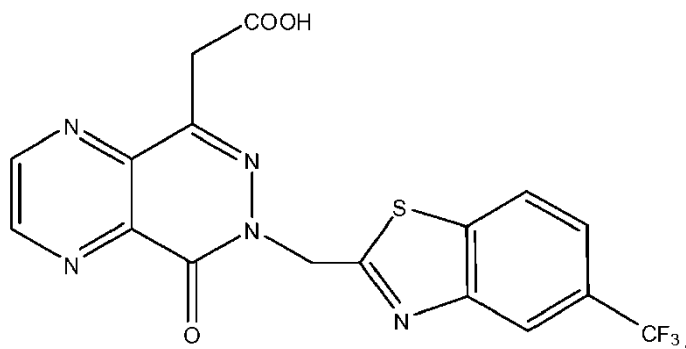
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; eller representert ved formelen



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

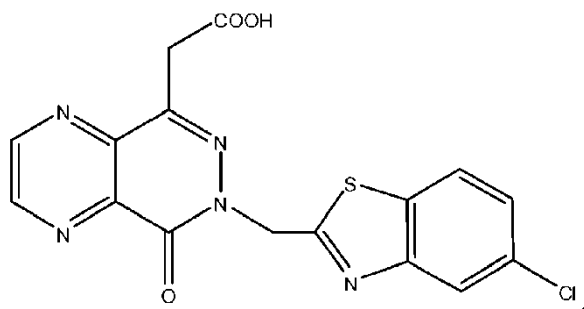
9. Forbindelse ifølge krav 1 representert ved formelen



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse ifølge krav 1 representert ved formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Et farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen ifølge kravene 1-10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

12. Forbindelse ifølge kravene 1-10 eller preparat ifølge krav 11 for anvendelse som et medikament.

10

13. Forbindelse ifølge kravene 1-10 eller preparat ifølge krav 11, for anvendelse ved behandling av en lidelse i et individ,

hvor lidelsen er aterosklerose; eller hvor lidelsen er diabetisk nefropati; eller hvor lidelsen er diabetisk nevropati; eller hvor lidelsen er diabetisk retinopati; eller hvor lidelsen er kardiovaskulær sykdom; eller hvor lidelsen er perifer vaskulær sykdom; eller hvor lidelsen er en angiogenese lidelse; eller hvor lidelsen er vevskade; eller hvor lidelsen er en komplikasjon som oppstår fra diabetes; eller hvor lidelsen er slag; eller hvor lidelsen er kreft; eller hvor lidelsen er en nyre- lidelse.

15

20

14. Forbindelse eller preparat for anvendelse ifølge krav 13, hvor individet er diabetisk; og/eller eventuelt hvor individet er et menneske.

25

15. En metode for å fremme frisk aldring av hud, omfattende tilføring til et dermalt substrat en effektiv mengde av forbindelsen ifølge kravene 1-10 eller preparatet ifølge krav 11, til et individ med behov for dette; og eventuelt hvor det dermale substratet er human hud.

30

16. Forbindelse ifølge kravene 1-10 eller preparat ifølge krav 11, for anvendelse for å behandle en hudlidelse, idet anvendelsen omfatter påføring til et dermalt substrat en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen til et individ med behov for dette; og eventuelt hvor det dermale substratet er human hud.

17. Forbindelse ifølge kravene 1-10 eller preparat ifølge krav 11, for anvendelse for behandling av et individ med utviklet myokardialt infarkt.