



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3141542 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 35/00 (2006.01)
A61K 31/11 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
C07C 65/21 (2006.01)
C07C 65/30 (2006.01)
C07C 69/76 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	16194019.2
(86)	European Filing Date	2012.12.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.15
(30)	Priority	2011.12.28, US, 201161581053 P 2012.06.18, US, 201261661320 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
(62)	Divided application	EP2797416, 2012.12.28
(73)	Proprietor	Global Blood Therapeutics, Inc., 181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	METCALF, Brian, 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556, USA CHUANG, Chihyuan, 460 Bayview Avenue, Millbrae, CA 94030, USA WARRINGTON, Jeffrey, 1936 Playa Street, San Mateo, CA 94403, USA PAULVANNAN, Kumar, 6974 Blue Hill Drive, San Jose, CA 95129, USA

JACOBSON, Matthew, 370 Arkansas St., San Francisco, CA 94107, USA
 HUA, Lan, 2747 De Medio Ct.Apt 103B, Mountain View, CA 94040, USA
 MORGAN, Bradley, 120 Rimer Dr., Moraga, CA 94556, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **SUBSTITUTED BENZALDEHYDE COMPOUNDS AND METHODS FOR THEIR USE IN INCREASING TISSUE OXYGENATION**

(56) References

Cited:

US-A- 5 679 678

WO-A1-2005/047249

EP-A2- 0 365 328

EP-A1- 2 123 637

EP-A1- 0 637 586

EP-A1- 0 268 989

MILES CONGREVE ET AL: "Application of fragment screening by X-ray crystallography to the discovery of aminopyridines as inhibitors of .beta.-secretase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 50, no. 6, 22 March 2007 (2007-03-22) , pages 1124-1132, XP002575785, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM061197U [retrieved on 2007-02-22]

WILLIAM F. HOFFMAN ET AL: "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 2. Structural modification of 7-(substituted aryl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acids and their lactone derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 2, 1 February 1986 (1986-02-01), pages 159-169, XP055316415, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00152a001

SHETTY R ET AL: "Palladium catalyzed alpha-arylation of methyl isobutyrate and isobutyronitrile: an efficient synthesis of 2,5-disubstituted benzyl alcohol and amine intermediates", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 47, no. 46, 13 November 2006 (2006-11-13), pages 8021-8024, XP025003261, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2006.09.059 [retrieved on 2006-11-13]

NNAMANI I N ET AL: "Pyridyl derivatives of benzaldehyde as potential antisickling agents", CHEMISTRY & BIODIVERSITY, HELVETICA CHIMICA ACTA, ZUERICH, CH, vol. 5, no. 9, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1762-1769, XP002732217, ISSN: 1612-1872, DOI: 10.1002/CBDV.200890165 [retrieved on 2008-09-24]

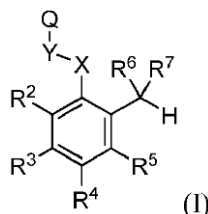
OSHEIZA ABDULMALIK ET AL: "Crystallographic analysis of human hemoglobin elucidates the structural basis of the potent and dual antisickling activity of pyridyl derivatives of vanillin", ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION D BIOLOGICAL CRYSTALLOGRAPHY, vol. 125, no. 11, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 788-928, XP055203573, ISSN: 0907-4449, DOI: 10.1107/S0907444911036353

CHRISTOPHER R. K. GLASSON ET AL: "Metal Template Synthesis of a Tripodal Tris(bipyridyl) Receptor that Encapsulates a Proton and an Iron(II) Centre in a Pseudo Cage", AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY: AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR CHEMICAL SCIENCE, vol. 65, no. 10, 1 January 2012 (2012-01-01), page 1371, XP055316443, AU ISSN: 0004-9425, DOI: 10.1071/CH11501

ROLAN P E ET AL: "The pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of tucaresol (589C80); 4[2-formyl-3-hydroxyphenoxyethyl] benzoic acid), a potential anti-sickling agent, following oral administration to healthy subjects", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL, GB, vol. 35, no. 4, 1 April 1993 (1993-04-01), pages 419-425, XP002000120, ISSN: 0306-5251

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/>

3141542

Patentkrav**1. Forbindelse med formel (I):**

5 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i
behandlingen av menneske- eller dyrekroppen,

hvor Q er pyridin-2-yl, pyridin-3-yl eller pyridin-4-yl, idet nevnte Q substitueres
med én til tre R^a , hvor i det minste én R^a er heteroaryl valgfritt substituert med
én til tre R^c ;

10 Y er $CR^{1a}R^{1b}$, hvor R^{1a} er H eller halo og R^{1b} er H eller halo, valgfritt hvor i
det minste én av R^{1a} og R^{1b} er F;

X er O;

15 R^2 , R^3 , R^4 og R^5 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halo,
 R^b , OR^d , $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$,
 NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$,
 $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ og N_3 ; eller R^5 er $-(CH_2)_pR^{5a}$, hvor p er 0 eller 1 og
 R^{5a} er OH;

R^6 og R^7 sammen tildanner okso;

20 hver R^a velges uavhengig fra gruppen bestående av halo, R^b , OR^d , $OC(O)R^e$,
 SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, $NR^dC(O)R^e$,
 $NR^dC(O)_2R^d$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$,
 N_3 , aryl valgfritt substituert med én til tre R^c , heteroaryl valgfritt substituert
med én til tre R^c , og heterosykloalkyl valgfritt substituert med én til tre R^c ;

3141542

hver R^b velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl og C_{2-8} -alkynyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre halo, OR^d eller NR^dR^d ;

5 hver R^c velges uavhengig fra gruppen bestående av halo, C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl, halo C_{2-8} -alkynyl, $(CH_2)_mOR^f$, $OC(O)R^g$, SR^f , CN , NO_2 , CO_2R^f , $CONR^fR^f$, $C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$ og N_3 , hvor m velges fra gruppen bestående av 0, 1, 2, 3, 4, 5 og 6;

10 hver R^d og R^f velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl og halo C_{2-8} -alkynyl; og

hver R^e og R^g velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl og halo C_{2-8} -alkynyl.

15 **2.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q substitueres med én til tre R^a , hvor i det minste én R^a er heteroaryl valgfritt substituert med én til tre R^c , og hvor nevnte heteroaryldel er festet til Q på det ringatom som er naboliggende det ringatom som bærer Y.

20 **3.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q substitueres med heteroaryl som har ett til to nitrogenringatomer.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

25 Q er pyridin-3-yl substituert med én til tre R^a ;

Y er $CR^{1a}R^{1b}$, hvor R^{1a} er H og R^{1b} er H;

3141542

R^2 , R^3 , R^4 og R^5 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halo og OR^d ;

i det minste én R^a er heteroaryl valgfritt substituert med én til tre R^c ; og

5 hver R^c velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{1-4} -alkyl og halo C_{1-4} -alkyl.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q substitueres med heteroaryl som har ett til to nitrogenringatomer.

10 **6.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4 eller 5 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i det minste én R^a er festet til Q på det ringatom som er naboliggende det ringatom som bærer Y.

15 **7.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-6 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i det minste én R^a er heteroaryl substituert med i det minste ett C_{1-4} -alkyl.

20 **8.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i det minste én R^a er pyrazolyl substituert med i det minste ett C_{1-4} -alkyl.

9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4, valgt fra gruppen bestående av:

2-hydroksy-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)benzaldehyd,

25 2-hydroksy-6-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)benzaldehyd,

2-fluor-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)benzaldehyd,

3141542

2-fluor-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)benzaldehyd, og

2-fluor-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)benzaldehyd,

eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte heteroaryl velges fra gruppen bestående av en imidazopyridinylgruppe, en pyrrolopyridinylgruppe, en pyrazolopyridinylgruppe, en triazolopyridinylgruppe, en pyrazolopyrazinylgruppe, en pyridinylgruppe, en pyrazinylgruppe, en oksazolylgruppe, en imidazolylgruppe, en triazolylgruppe, en tetrazolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en kinolinyllgruppe, en isokinolinyllgruppe, en indazolylgruppe, en benzooksazolylgruppe, en naftyridinylgruppe og en kinoksalinylgruppe.

11. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er for anvendelse i en fremgangsmåte for forhøyning av vevsoksygenering.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lidelse forbundet med oksygenmangel.

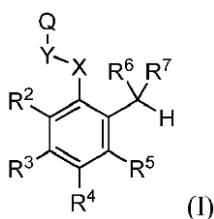
13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 12 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor tilstanden velges fra gruppen bestående av kreft, en lungelidelse, et slaganfall, en høydellidelse, en ulcus, en trykkulcus, Alzheimers sykdom, akutt lungesviktsyndrom og et sår.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av sigdcellesykdom.

3141542

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor tilstanden er en lungelidelse.

16. Forbindelse med formel (I):



5

eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

Q er pyridin-2-yl, pyridin-3-yl eller pyridin-4-yl, idet nevnte Q substitueres med én til tre R^a , hvor i det minste én R^a er heteroaryl valgfritt substituert med én til tre R^c ;

10 Y er $CR^{1a}R^{1b}$, hvor R^{1a} er H eller halo og R^{1b} er H eller halo, valgfritt hvor i det minste én av R^{1a} og R^{1b} er F;

X er O;

15 R^2 , R^3 , R^4 og R^5 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halo, R^b , OR^d , $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ og N_3 ; eller R^5 er $-(CH_2)_pR^{5a}$, hvor p er 0 eller 1 og R^{5a} er OH;

R^6 og R^7 sammen tildanner okso;

20 hver R^a velges uavhengig fra gruppen bestående av halo, R^b , OR^d , $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^d$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$, N_3 , aryl valgfritt substituert med én til tre R^c , heteroaryl valgfritt substituert med én til tre R^c , og heterosykloalkyl valgfritt substituert med én til tre R^c ;

3141542

hver R^b velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl og C_{2-8} -alkynyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre halo, OR^d eller NR^dR^d ;

5 hver R^c velges uavhengig fra gruppen bestående av halo, C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl, halo C_{2-8} -alkynyl, $(CH_2)_mOR^f$, $OC(O)R^g$, SR^f , CN , NO_2 , CO_2R^f , $CONR^fR^f$, $C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$ og N_3 , hvor m velges fra gruppen bestående av 0, 1, 2, 3, 4, 5 og 6;

10 hver R^d og R^f velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl og halo C_{2-8} -alkynyl; og

hver R^e og R^g velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{1-8} -alkyl, halo C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, halo C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl og halo C_{2-8} -alkynyl,

15 forutsatt at forbindelsen er en annen enn 2-((5'-metyl-[2,2'-bipyridin]-5-yl)metoksy)benzaldehyd.

17. Forbindelse ifølge krav 16 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a og R^c er som definert i et hvilket som helst
20 av kravene 2-10.

18. Farmasøytisk akseptabel sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16 eller 17 eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabelt eksipiens.