



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3454854 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/44 (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01)
C07C 47/56 (2006.01)
C07D 231/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.28
(86)	European Application Nr.	17796828.6
(86)	European Filing Date	2017.05.11
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.20
(30)	Priority	2016.05.12, US, 201662335583 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	Global Blood Therapeutics, Inc., 181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	LI, Zhe, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA GUZ, Nathan, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA SHAO, Yiyang, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA COCUZ, Julieana, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA FRIESER, Markus, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA YIANNIKOUROS, George, Petros, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA LIAO, Liang, c/o Global Blood Therapeutics, Inc.181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR SYNTHESIZING 2-HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)- PYRIDIN-3-YL)METHOXY)BENZALDEHYDE
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A1-2013/102142

WO-A1-98/09967

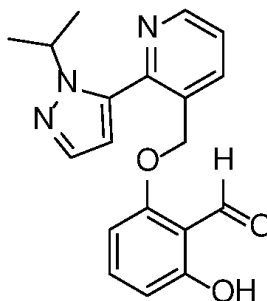
US-A1- 2016 024 127

VAN HALBEEK, H ET AL.: 'Sialic Acid in Permethylation Analysis: Preparation and Identification of Partially O-Methylated Derivatives of Methyl N-Acetyl-N-Methyl-beta-D-Neuraminate Methyl Glycoside' CARBOHYDRATE RESEARCH vol. 60, no. 1, January 1978, pages 51 - 62, XP055435955

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

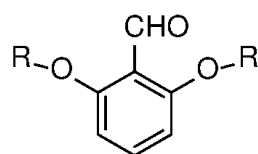
1. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelse (I):



(I)

hvilken fremgangsmåte omfatter å:

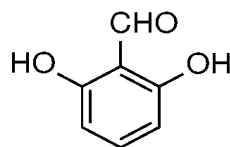
- 5 Trinn (i): behandle en forbindelse med formel (2):



(2)

hvor hver R er $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ eller tetrahydropyran-2-yl valgfritt substituert med én, to eller tre alkyl; og hvor R^1 er hydrogen eller alkyl, og R^2 er alkyl;

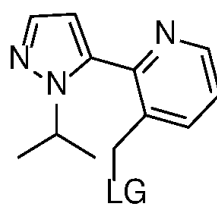
med en syre for å gi forbindelse (1):



(1)

Trinn (ii): omsette forbindelse (1) med en forbindelse med formel (3)

2



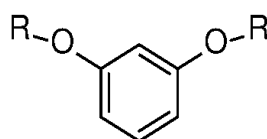
(3)

hvor LG er en utgående gruppe under alkylasjonsreaksjonsbetingelser for å gi forbindelse (I);

og

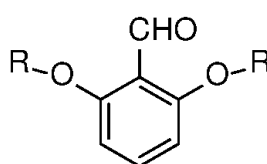
- 5 Trinn (iii): valgfritt krystallisere forbindelse (I) fra Trinn (ii) fra heptan og metyl-tert-butyleter ved $45^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ til $55^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å formylere en forbindelse med formel (4):



(4)

- 10 for å gi en forbindelse med formel (2):

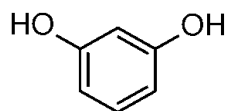


(2)

hvor hver R i forbindelsene med formel (2) og (4) er $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ eller tetrahydropyran-2-yl valgfritt substituert med én, to eller tre alkyl; og R^1 er hydrogen eller alkyl, og R^2 er alkyl.

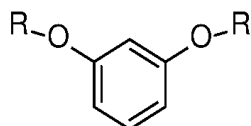
- 15 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, ytterligere omfattende å omsette forbindelse (5):

3



(5)

med en vinyleter med formel $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (hvor R^1 er hydrogen eller alkyl og R^2 er alkyl), eller 3,4-dihydro-2H-pyran valgfritt substituert med én, to eller tre alkyl, i nærvær av en svak syre, for å gi en forbindelse med formel (4):



(4)

5

hvor hver R er $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (hvor R^1 er hydrogen eller alkyl og R^2 er alkyl) eller tetrahydropyran-2-yl valgfritt substituert med én, to eller tre alkyl.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor forbindelse (4) behandles in situ med et formyleringsmiddel for å gi forbindelse (2).

10

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelse (2) behandles in situ med en syre for å gi forbindelse (1).

15

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor forbindelse (I) krystalliseres fra heptan og metyl-tert-butyleter ved $45^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ til $55^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ for å gi forbindelse (I) i det vesentlige i ren Form II kjennetegnet ved et XRPD-mønster omfattende en røntgenpulverdiffraksjonstopp (Cu K α -stråling) ved ett eller flere av $13,37^\circ 2\theta$, $14,37^\circ 2\theta$, $19,95^\circ 2\theta$ eller $23,92^\circ 2\theta$ (hver $\pm 0,2^\circ 2\theta$).

20

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor forbindelse (I) krystalliseres ved 45°C til 55°C for å gi forbindelse (I) hvor minst 95 vekt% av forbindelse (I) er Form II.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor LG er klor.

25

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor R er $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor syren for fjerning av R-gruppene er en uorganisk syre.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor syren er saltsyre.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor LG er klor, og alkylasjonsreaksjonen utføres i N-metyl-2-pyrrolidinon i nærvær av
5 natriumbikarbonat og en katalytisk mengde NaI.
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor LG er klor og alkylasjonsreaksjonen utføres i N-metyl-2-pyrrolidinon i nærvær av natriumbikarbonat og en katalytisk mengde NaI, og forbindelse (I) krystalliseres fra
10 reaksjonsblandingen ved tilsetning av vann ved 40°C til 50°C for å gi i det vesentlige ren Form I kjennetegnet ved et XRPD-mønster omfattende en røntgenpulverdiffraksjonstopp (Cu K α -stråling) ved ett eller flere av 12,82°2 θ , 15,74°2 θ , 16,03°2 θ , 16,63°2 θ , 17,60°2 θ , 25,14°2 θ , 25,82°2 θ og 26,44°2 θ (hver $\pm 0,2^\circ 2\theta$).
15
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor LG er klor og alkylasjonsreaksjonen utføres i N-metyl-2-pyrrolidinon i nærvær av natriumbikarbonat og en katalytisk mengde NaI, og forbindelse (I) krystalliseres fra reaksjonsblandingen ved tilsetning av vann ved 40°C til 46°C for å gi forbindelse (I)
20 som minst 95 vekt% Form I kjennetegnet ved et XRPD-mønster omfattende en røntgenpulverdiffraksjonstopp (Cu K α -stråling) ved ett eller flere av 12,82°2 θ , 15,74°2 θ , 16,03°2 θ , 16,63°2 θ , 17,60°2 θ , 25,14°2 θ , 25,82°2 θ og 26,44°2 θ (hver $\pm 0,2^\circ 2\theta$).
- 25 15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3-14, hvor den svake syre er pyridiniumtosylat.
16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2-15, hvor formyleringsmidlet er n-BuLi og DMF.