



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3880654 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 279/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.29
(86)	European Application Nr.	19818401.2
(86)	European Filing Date	2019.11.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.22
(30)	Priority	2018.11.19, US, 201862769196 P 2019.03.20, US, 201962821314 P 2019.05.16, US, 201962848773 P 2019.08.06, US, 201962883313 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
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN

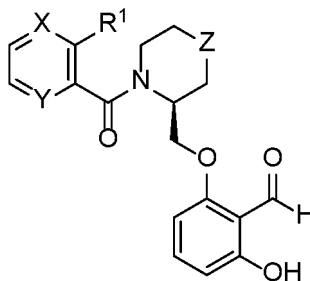
(73)	Proprietor	Global Blood Therapeutics, Inc., 181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	LI, Zhe, c/o Global Blood Therapeutics, Inc. 181 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	2-FORMYL-3-HYDROXYPHENYLOXYMETHYL COMPOUNDS CAPABLE OF MODULATING HEMOGLOBIN
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/150268

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. Forbindelse med formel I:



I,

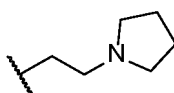
- 5 eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse, hvor:

X er CH eller N;

Y er CH eller N;

Z er fraværende, CH₂, O, eller S; og

- 10 R¹ er mono-hydroksy-(C₁₋₄-alkyl), di-hydroksy-(C₁₋₄-alkyl), -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN eller



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er CH.
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er N.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor Y er CH.
- 15 5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor Y er N.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor Z er fraværende, CH₂ eller O.

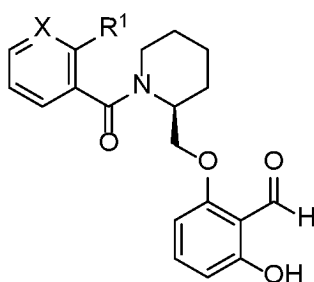
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor Z er fraværende.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor Z er CH₂.

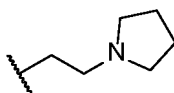
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor Z er O.

5 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor Z er S.

11. Forbindelse ifølge krav 1, med formel Ia:



12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor R¹ er -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, eller



10

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor R¹ er -CH₂OH eller -CH₂CH₂OH.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor R¹ er mono-hydroksy-(C₁₋₄-alkyl) eller di-hydroksy-(C₁₋₄-alkyl).

15 15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor R¹ er hydroksymetyl, 1-hydroksyetyl, 2-hydroksyetyl, 1,2-dihydroksyetyl, 2-hydroksypropyl, 3-hydroksypropyl eller 2-hydroksy-2-metylpropyl.

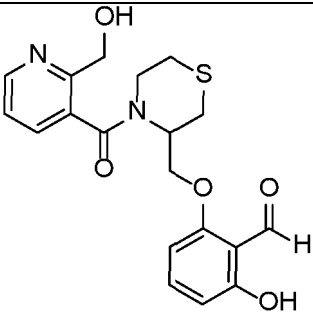
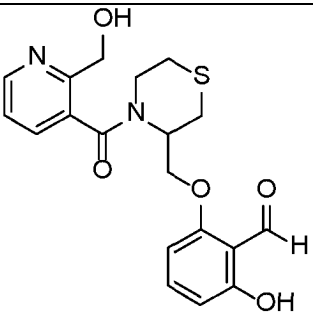
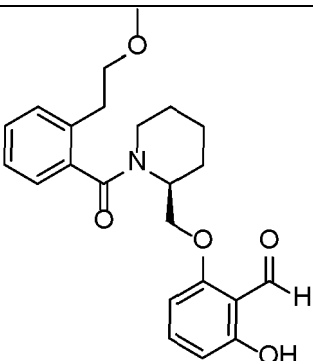
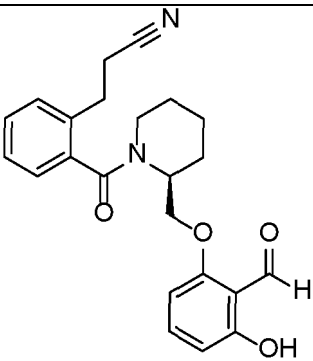
20 16. Forbindelse ifølge krav 1, eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse, valgt fra Tabell 1:

Tabell 1

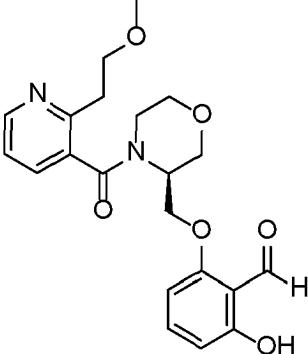
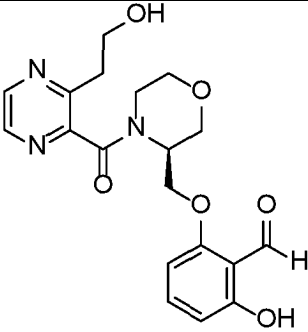
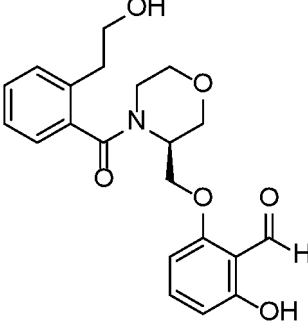
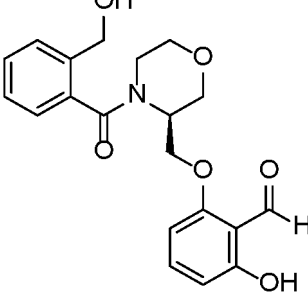
Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
1		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-hydroksy-etyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
2		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-metoksy-etyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
3		(S)-3-(3-(2-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)piperidin-1-karbonyl)-pyridin-2-yl)propannitril
4		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)-metoksy)benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
5		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(hydroksy-metyl)benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
6		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-hydroksy-etyl)benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
7		(S)-2-hydroksy-6-((1-(3-(2-hydroksy-etyl)pyrazin-2-karbonyl)piperidin-2-yl)-metoksy)benzaldehyd
8		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksy-etyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
9		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-hydroksyetyl)nikotinoyl)pyrrolidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
10 (Enantiomer 2)		2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksyetyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
10 (Enantiomer 1)		2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksyetyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
11		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(hydroksymetyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)benzaldehyd
12		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(hydroksymetyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
13 (Enantiomer 1)		2-hydroksy-6-(((4-(2-(hydroksymetyl)-nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
13 (Enantiomer 2)		2-hydroksy-6-(((4-(2-(hydroksymetyl)-nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
14		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-metoksy-etyl)benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
15		(S)-3-(2-(2-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)piperidin-1-karbonyl)-fenyl)propannitril

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
16		(S)-2-hydroksy-6-((1-(3-(2-hydroksy-ethyl)plikolinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
17		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzoyl)piperidin-2-yl)-metoksy)benzaldehyd
18		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(3-hydroksypropyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)benzaldehyd
19		(S)-2-hydroksy-6-((1-(3-(2-hydroksy-etyl)pyrazin-2-karbonyl)pyrrolidin-2-yl)-metoksy)benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
20		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-metoksy-etyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
21		(S)-2-hydroksy-6-((4-(3-(2-hydroksy-etyl)pyrazin-2-karbonyl)morfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd
22		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksy-etyl)benzoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
23		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(hydroksy-metyl)benzoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
24		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-metoksy-etyl)nikotinoyl)pyrrolidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
25		(S)-2-hydroksy-6-((1-(3-(2-metoksy-etyl)pyrazin-2-karbonyl)pyrrolidin-2-yl)-metoksy)benzaldehyd
26		(S)-2-hydroksy-6-((1-(2-(hydroksy-metyl)benzoyl)pyrrolidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd
27		(S)-2-hydroksy-6-((4-(3-(2-metoksy-etyl)pyrazin-2-karbonyl)morfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd

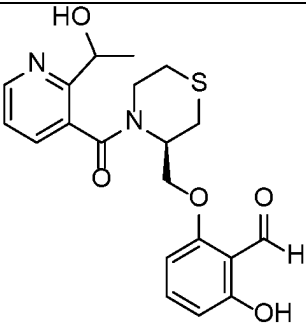
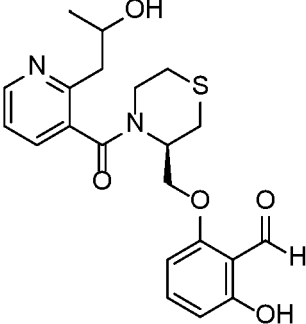
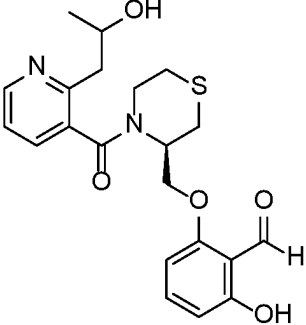
Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
28		(S)-3-(3-(3-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)morfolin-4-karbonyl)-pyridin-2-yl)propannitril
29		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-metoksy-etyl)benzoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
30		(S)-3-(3-(2-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-pyridin-2-yl)propannitril
31		(S)-3-(2-(3-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)morfolin-4-karbonyl)-fenyl)propannitril

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
32		(S)-3-(3-(3-((2-formyl-3-hydroksy-fenoksy)metyl)morfolin-4-karbonyl)-pyrazin-2-yl)propannitril
33		(S)-2-hydroksy-6-((4-(3-(hydroksy-metyl)pyrazin-2-karbonyl)morfolin-3-yl)metoksy)benzaldehyd
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihydroksyetyl)-benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd
34 (Diastereomer 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihydroksyetyl)-benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd
34 (Diastereomer 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihydroksyetyl)-benzoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
35 (Diastereomer 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihydroksyetyl)-benzoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd
35 (Diastereomer 2)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihydroksyetyl)-benzoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd
36		2-([(2S)-1-[2-(1,2-dihydroksyetyl)-pyridin-3-karbonyl]piperidin-2-yl]-metoksy)-6-hydroksybenzaldehyd
37		(R)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksyetyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
38		(R)-2-hydroksy-6-((1-(2-(2-hydroksyetyl)nikotinoyl)piperidin-2-yl)metoksy)-benzaldehyd

Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
39		(S)-2-hydroksy-6-((4-(2-(2-hydroksy-2-metylpropyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd
40		2-hydroksy-6-((4-(2-(hydroksymetyl)-benzoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
40 (Enantiomer 1)		2-hydroksy-6-((4-(2-(hydroksymetyl)-benzoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
40 (Enantiomer 2)		2-hydroksy-6-((4-(2-(hydroksymetyl)-benzoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
41 (Diastereomer 1)		2-hydroksy-6-(((3S)-4-(2-(1-hydroksy-etyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd

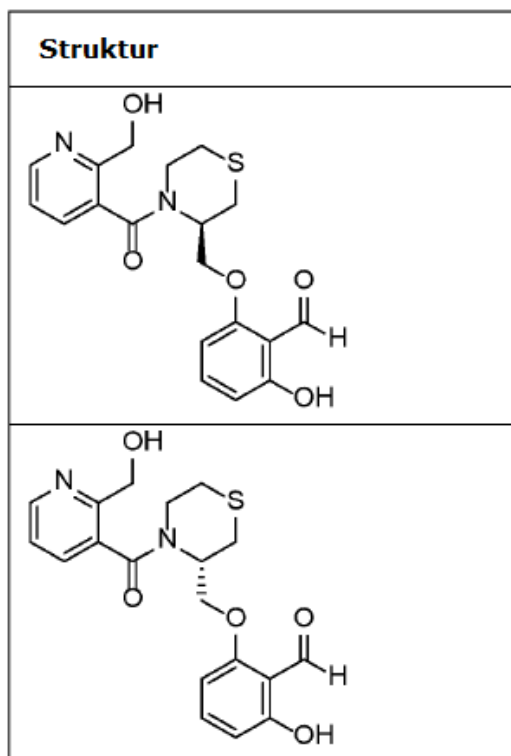
Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
41 (Diastereomer 2)		2-hydroksy-6-(((3S)-4-(2-(1-hydroksy-etyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)-benzaldehyd
42 (Diastereomer 1)		2-hydroksy-6-(((3S)-4-(2-(2-hydroksypropyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd
42 (Diastereomer 2)		2-hydroksy-6-(((3S)-4-(2-(2-hydroksypropyl)nikotinoyl)morfolin-3-yl)metoksy)benzaldehyd
43 (Diastereomer 1)		2-hydroksy-6-(((3R)-4-(2-(1-hydroksy-etyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd

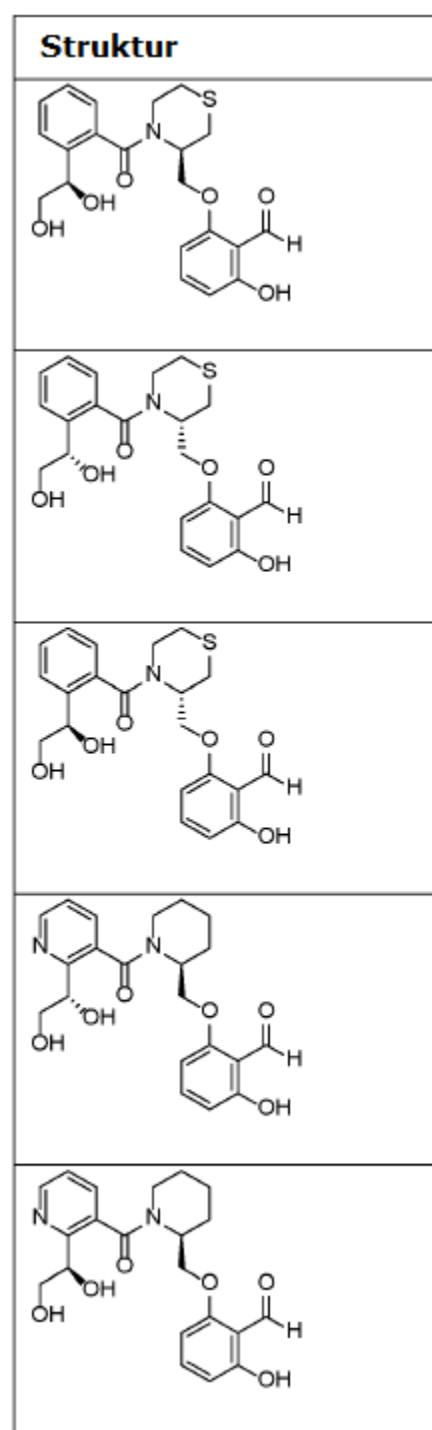
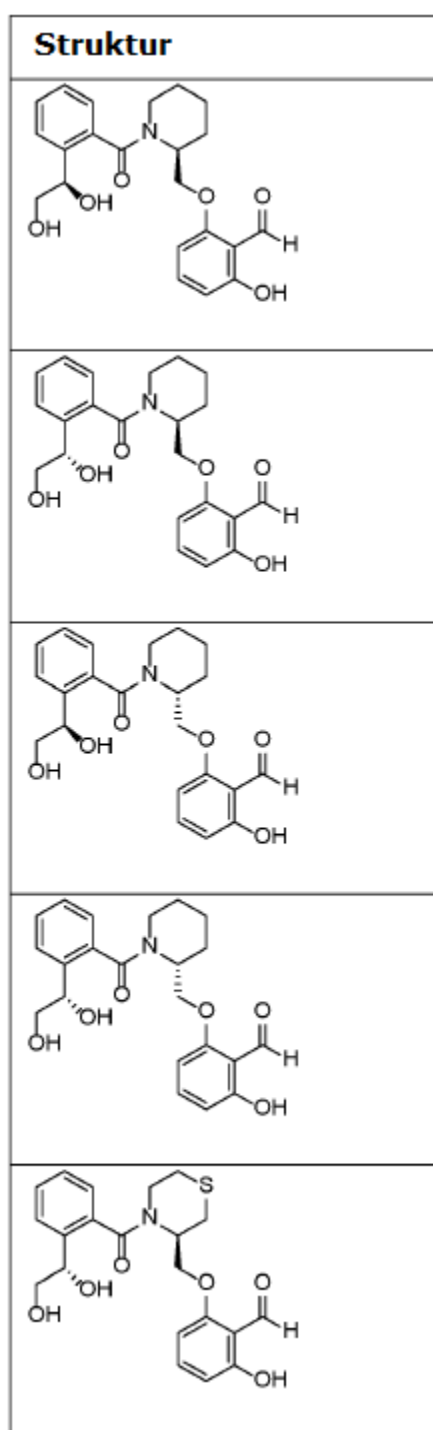
Forbindelse nr.	Struktur	IUPAC-navn
43 (Diastereomer 2)		2-hydroksy-6-(((3R)-4-(2-(1-hydroksy-etyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)-metoksy)benzaldehyd
44 (Diastereomer 1)		2-hydroksy-6-(((3R)-4-(2-(2-hydroksypropyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)benzaldehyd
44 (Diastereomer 2)		2-hydroksy-6-(((3R)-4-(2-(2-hydroksypropyl)nikotinoyl)tiomorfolin-3-yl)metoksy)benzaldehyd

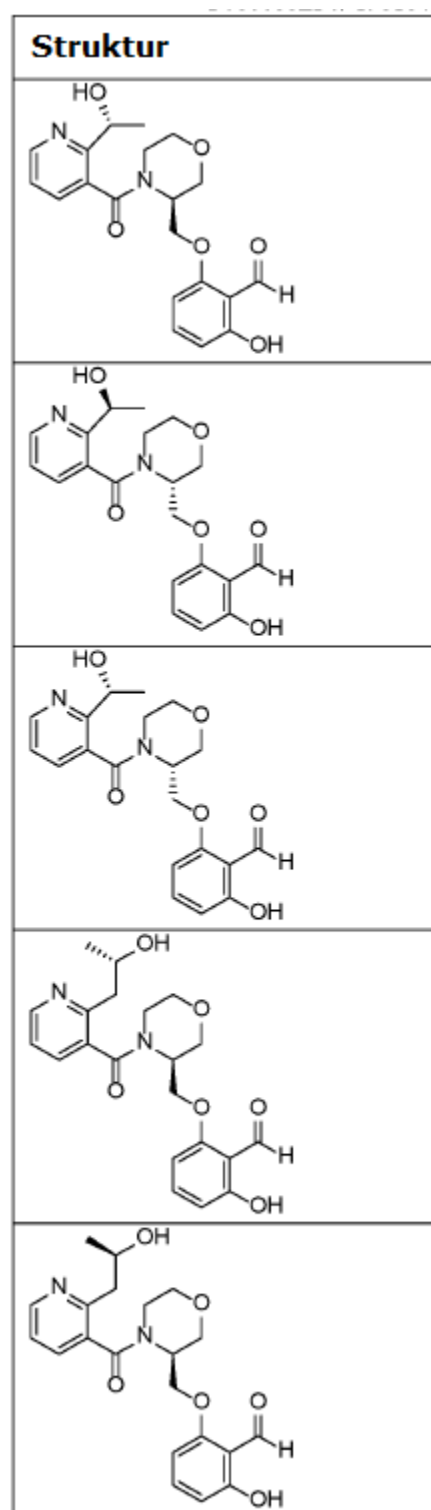
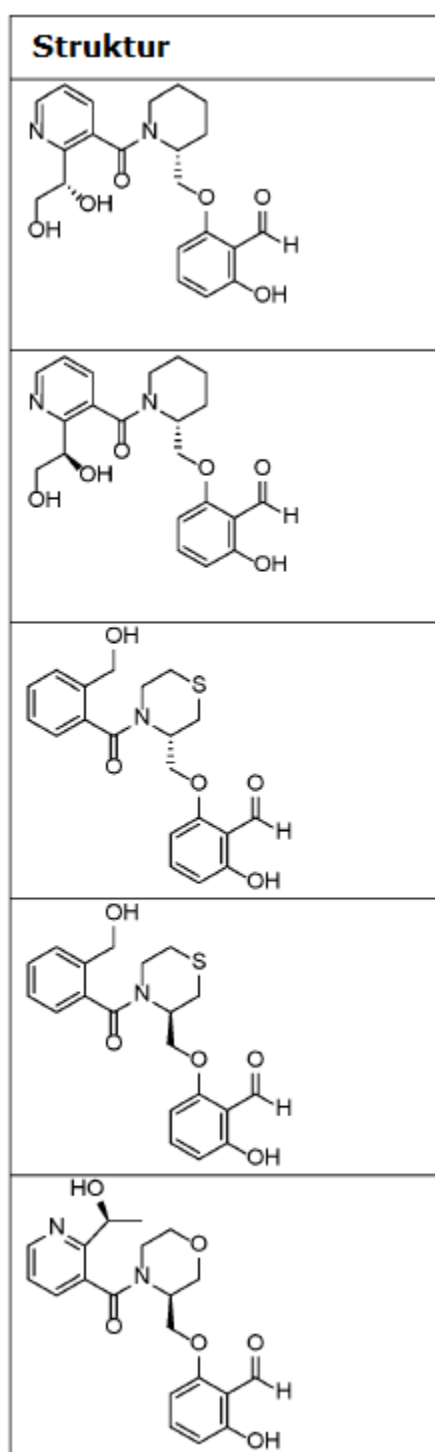
17. Forbindelse ifølge krav 16, valgt fra Tabell 1.

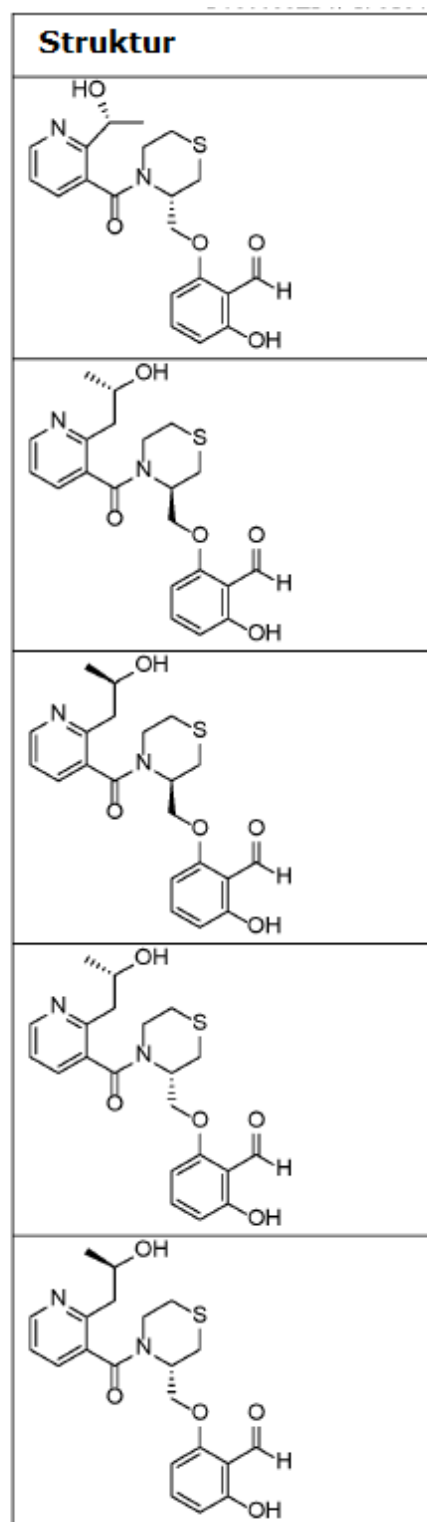
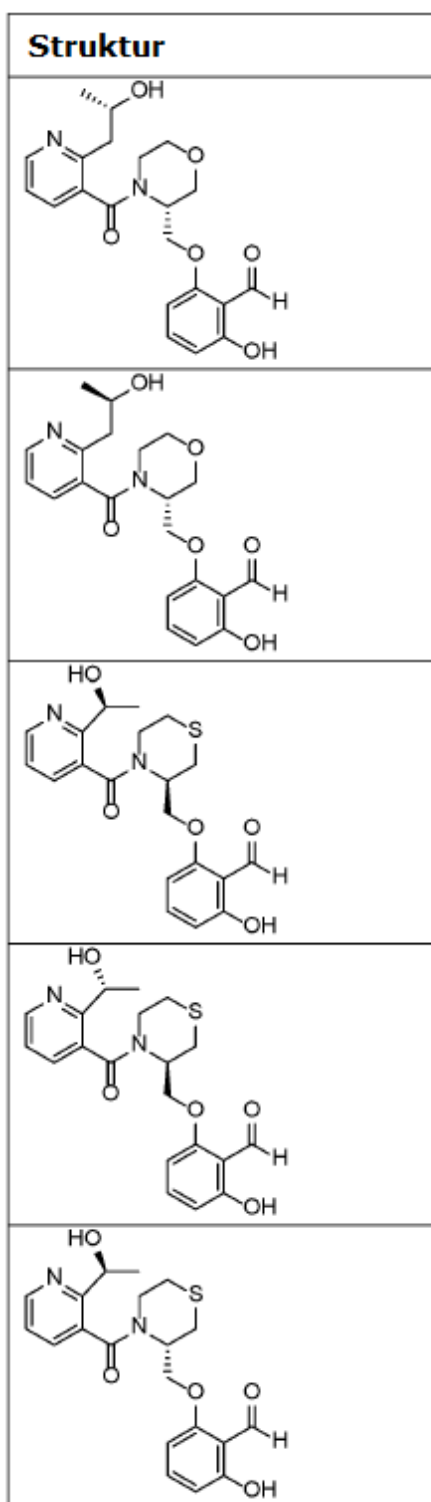
18. Forbindelse ifølge krav 1, eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse,

5 valgt fra Tabell 2:

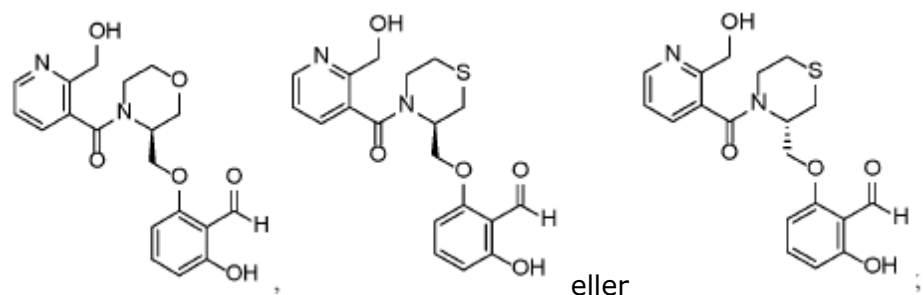
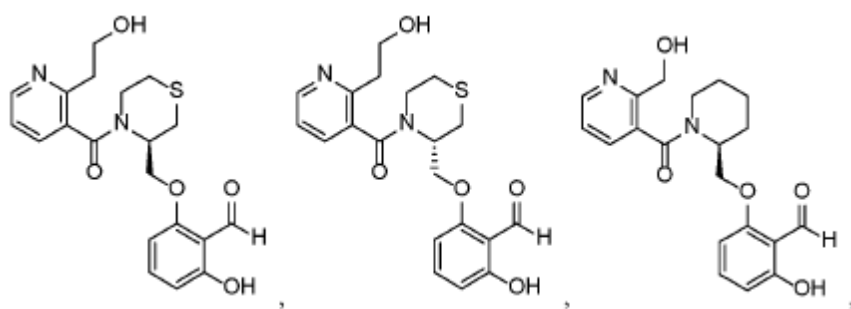
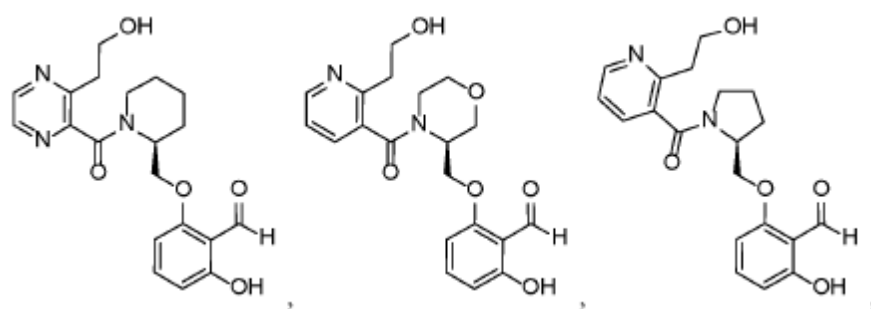
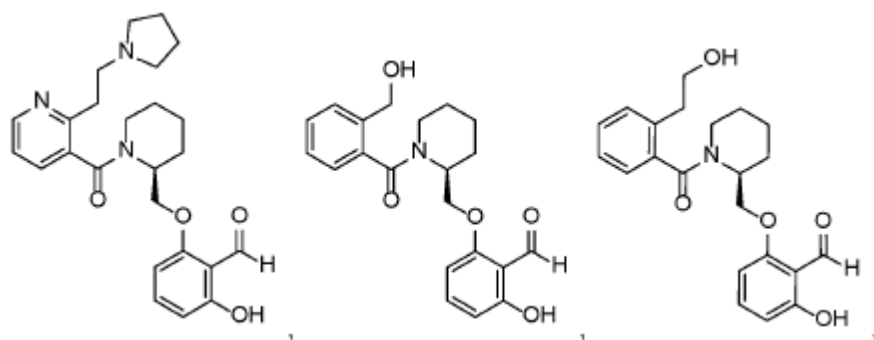
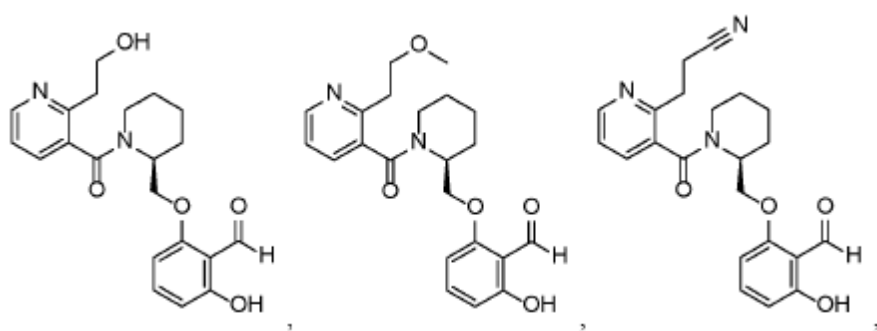
[illegible]





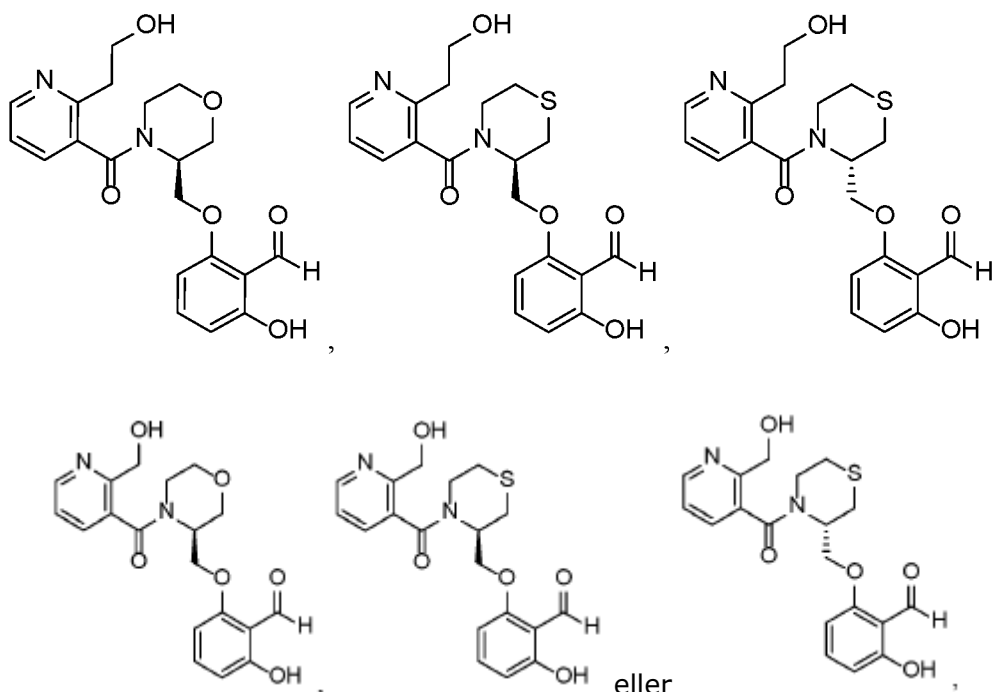


19. Forbindelse ifølge krav 1, med formel:



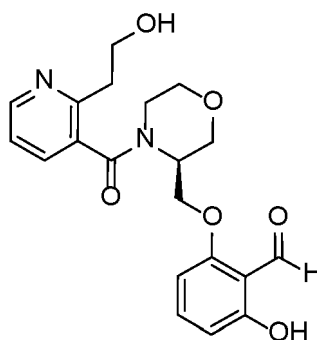
eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse.

20. Forbindelse ifølge krav 1, med formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse.

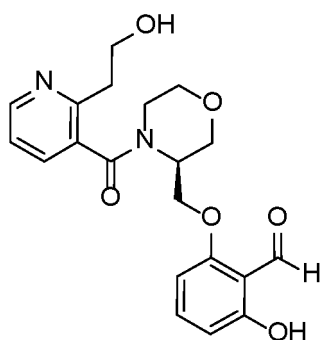
21. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:



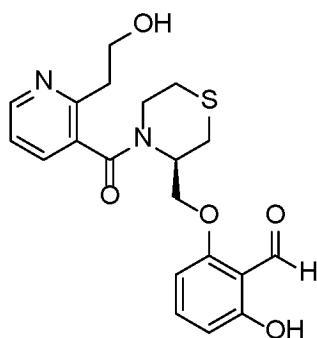
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 22. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

22

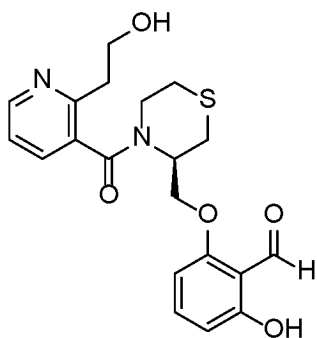


23. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:



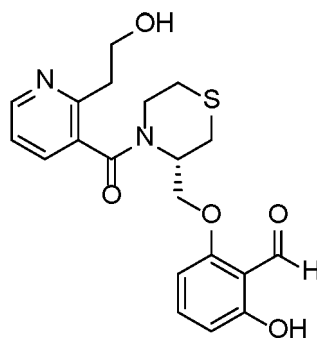
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 24. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:



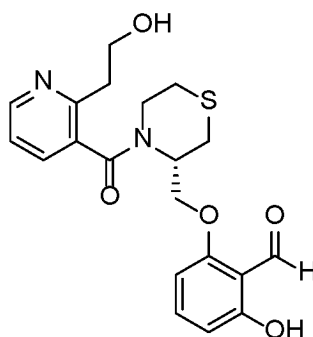
25. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

23

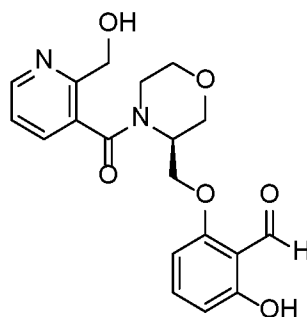


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

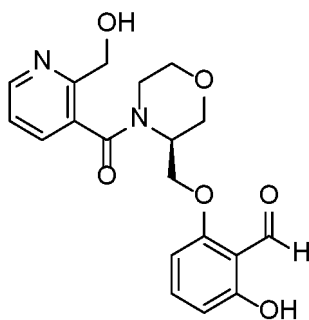


5 27. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

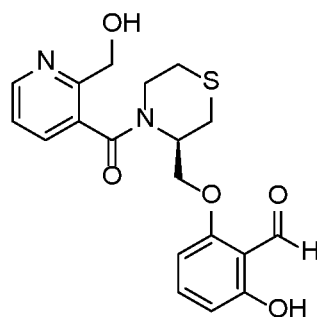


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

28. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

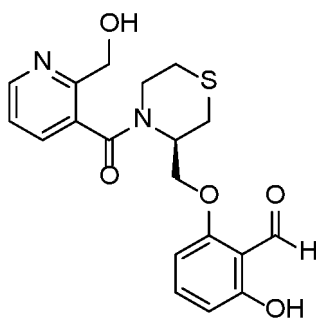


29. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

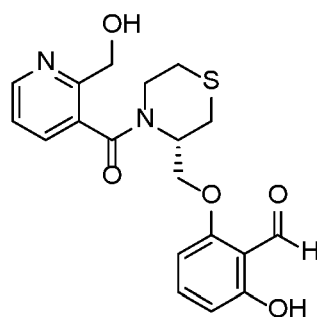


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 30. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:

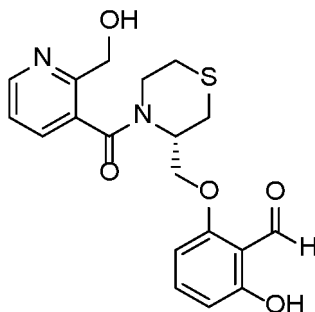


31. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

32. Forbindelse ifølge krav 20, hvor forbindelsen er:



33. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
5 som helst av de forutgående krav, eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

34. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 33, omfattende en forbindelse ifølge krav 17 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

10 35. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-32, eller en isotonisk anriket analog, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hver av disse, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 33, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av sigdcellesykdom, i et individ som har behov for det.

15 36. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 35, hvor forbindelsen for anvendelse er en forbindelse ifølge krav 17, eller den farmasøytiske sammensetning for anvendelse er en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 34.