



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2895484 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 453/02 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.23
(86)	European Application Nr.	13765893.6
(86)	European Filing Date	2013.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2012.09.11, US, 201261699714 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	Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	BOURQUE, Elyse, 728 Georgia Street, Blaine, Washington 98230, USA CABRERA-SALAZAR, Mario, A., c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA CELATKA, Cassandra, 13 Ocean Avenue, Hull, Massachusetts 02045, USA CHENG, Seng, H., c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505a, Bridgewater, New Jersey 08807, USA HIRTH, Bradford, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA GOOD, Andrew, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA JANCSICS, Katherine, 32 Hopkins, Wilmington, Massachusetts 01887, USA MARSHALL, John, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA METZ, Markus, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA SCHEULE, Ronald, K., c/o Sanofi 55 Corporate Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA SKERLJ, Renato, 13 Crocker Circle, Newton, Massachusetts 02465, USA XIANG, Yibin, 24 Marshall Path, Acton, Massachusetts 01720, USA ZHAO, Zhong, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA

LEONARD, John, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater,
New Jersey 08807, USA
 NATOLI, Thomas, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater,
New Jersey 08807, USA
 MAKINO, Elina, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater,
New Jersey 08807, USA
 HUSSON, Herve, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A, Bridgewater,
New Jersey 08807, USA
 BESKROVNAYA, Oxana, c/o Sanofi 55 Corporate Drive Mail Stop: 55A-505A,
Bridgewater, New Jersey 08807, USA

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,
Storbritannia

(54) Title **GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS**

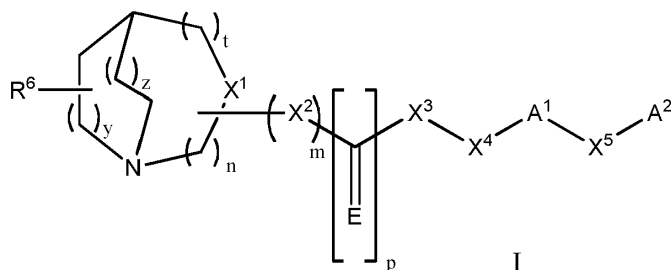
(56) References

Cited:

EP-A1- 0 747 355
 EP-A1- 2 119 716
 WO-A1-97/30998
 WO-A1-2007/038367
 WO-A1-2007/083978
 WO-A1-2010/091104
 WO-A1-2010/091164
 WO-A1-2010/121963
 WO-A1-2011/006074
 WO-A1-2011/073263
 WO-A2-2012/129084
 US-A- 4 593 034
 US-A- 5 468 875
 US-A1- 2004 002 513
 US-A1- 2005 154 045
 US-A1- 2009 131 470
 MAZUROV A ET AL: "2-(Arylmethyl)-3-substituted quinuclidines as selective alpha7 nicotinic
 receptor ligands", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol.
 15, no. 8, 15 April 2005 (2005-04-15) , pages 2073-2077, XP027801786, ISSN: 0960-894X
 [retrieved on 2005-04-15]

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/>

1. Forbindelse til bruk for å behandle en lysosomal lagringssykdom hos et individ som er diagnostisert til å ha sykdommen, som omfatter å administrere en effektiv mengde av forbindelsen til individet, og eventuelt ytterligere omfatter trinnet med å administrere en terapeutisk effektiv mengde av et lysosomalt enzym til individet, der forbindelsen er representert ved følgende strukturformel,



A² er (C₆–C₁₂)aryl eller (C₂–C₉)heteroaryl som er substituert med én eller flere substituenter valgt fra gruppen som består av: (C₂–C₉)heterosykloalkyl; R⁸R⁹N–CO–, der R⁸ og R⁹ hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen og (C₁–C₆)alkyl, eller R⁸ og R⁹ kan tas sammen med nitrogenet de er bundet til, for å danne en (C₂–C₉)heterosykloalkylgruppe som eventuelt er substituert med én til tre halogengrupper;

(C₁-C₆)alkylsulfonyl som eventuelt er substituert med én eller to grupper valgt blant (C₁-C₆)alkoksy og (C₃-C₁₀)sykloalkyl; (C₁-C₆)alkyl som er substituert med én til fire substituenten valgt fra gruppen som består av hydroksy, (C₁-C₆)alkoksy, (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkoksy, (C₂-C₉)heterosykloalkyl og (C₂-C₉)heteroaryl; og (C₁-C₆)alkyloksy som er substituert med én til fire substituenten valgt fra gruppen som består av cyan, (C₁-C₆)alkoksy, (C₂-C₉)heterosykloalkyl og (C₂-C₉)heteroaryl.

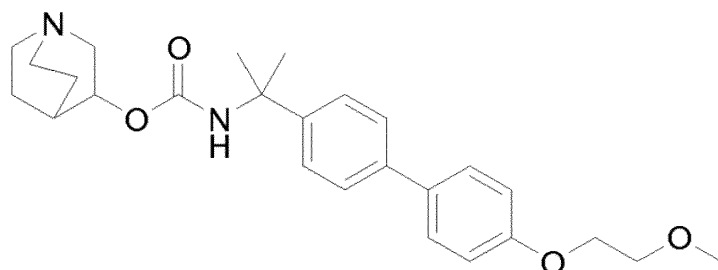
2. Forbindelse til bruk ifølge krav 1, der n er 1; t er 0; y er 1 og z er 1.

3. Forbindelse til bruk ifølge krav 1 eller krav 2, der R⁶ er H.

4. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1 til 3, der R¹ er hydrogen eller metyl.

5. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1 til 4, der X⁴ er CR⁴R⁵, der R⁴ og R⁵ hver uavhengig er metyl.

6. Forbindelse til bruk ifølge krav 1, der forbindelsen er representert ved formelen



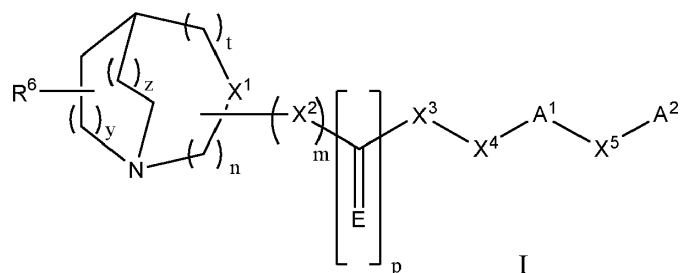
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

7. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1 til 6, der den lysosomale lagringssykdommen følger av en defekt i glykosfingolipid-veien, f.eks. der den lysosomale lagringssykdommen er valgt fra gruppen som består av Gauchers sykdom, Fabrys sykdom, G_{M1}-gangliosidose, G_{M2}-aktivatormangel, Tay-Sachs' sykdom og Sandhoffs sykdom, spesielt der den lysosomale lagringssykdommen er Fabrys sykdom, Gauchers sykdom type 2 eller Gauchers sykdom type 3.

8. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1 til 7, der det lysosomale enzymet er valgt fra gruppen som består av glukocerebrosidase, alfa-galaktosidase A, heksosaminidase A, heksosaminidase B og G_{M1}-gangliosid-β-galaktosidase, spesielt der det lysosomale enzymet er alfa-galaktosidase A eller glukocerebrosidase.

9. Forbindelse til bruk for å behandle, lindre eller forebygge cystiske sykdommer, f.eks. der den cystiske sykdommen er cystisk nyresykdom, eventuelt valgt blant ervervet cystisk nyresykdom (ARCD), dialyse-assosiert cystisk sykdom, autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD), autosomal recessiv polycystisk nyresykdom (ARPKD),
 5 kongenital multicystisk nyre (CMK), multicystisk dysplastisk nyre, nyresykdom i endestadiet (ESRD), medullær svampnyre (MSK), nefronoftise-medullært cystisk nyresykdomskompleks (NMCD), nefronoftise-uremisk medullært cystisk sykdomskompleks, juvenil nefronoftise, medullær cystisk sykdom, nyrecellekarsinom (RCC), tuberøs sklerose (TS) og von Hippel-Lindaus syndrom (VHLS), der forbindelsen er
 10 (S)-kinuklidin-3-yl-(2-(2-(4-fluorfenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)karbammat eller kinuklidin-3-yl-(2-(4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-3-yl)propan-2-yl)karbammat, eller en forbindelse på formelen I ifølge et av kravene 1 til 6.

10. Forbindelse som er representert ved den følgende strukturformelen,



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der:

n er 1 eller 2;

m er 1;

p er 1;

20 t er 0 eller 1;

y er 1;

z er 1;

E er O;

X¹ er CR¹;

25 X² er O;

X³ er -NH;

X⁴ er CR⁴R⁵;

X⁵ er en direkte binding eller O;

R¹ er H eller (C₁-C₆)alkyl;

30 R⁴ og R⁵ er uavhengig valgt fra (C₁-C₆)alkyl, eller som tatt sammen med karbonet de er bundet til, danner en spiro(C₃-C₁₀)sykloalkylring;

R⁶ er -H eller (C₁-C₆)alkyl;

A¹ er (C₆–C₁₂)aryl eller (C₂–C₉)heteroaryl, eventuelt som er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av: halogen; (C₁–C₆)alkyl som eventuelt er substituert med ett til tre halogen; (C₁–C₆)alkoksy; og -OH; og

- 5 A² er (C₆–C₁₂)aryl eller (C₂–C₉)heteroaryl som er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av: (C₂–C₉)heterosykloalkyl; R⁸R⁹N-CO- der R⁸ og R⁹ hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen og (C₁–C₆)alkyl, eller R⁸ og R⁹ kan tas sammen med nitrogenet de er bundet til, for å danne en (C₂–C₉)heterosykloalkylgruppe som eventuelt er substituert med én til tre halogengrupper; (C₁–C₆)alkylsulfonyl som eventuelt er substituert med én eller to grupper valgt blant (C₁–C₆)alkoksy og (C₃–C₁₀)sykloalkyl; (C₁–C₆)alkyl som er substituert med én til fire substituenten valgt fra gruppen som består av hydroksey, (C₁–C₆)alkoksy, (C₁–C₆)alkoksy(C₁–C₆)alkoksy, (C₂–C₉)heterosykloalkyl og (C₂–C₉)heteroaryl; og (C₁–C₆)alkyloksy som er substituert med én til fire substituenten valgt fra gruppen som består av cyan, (C₁–C₆)alkoksy, (C₂–C₉)heterosykloalkyl og (C₂–C₉)heteroaryl.

15

11. Forbindelse ifølge krav 10, der n er 1; t er 0; y er 1 og z er 1.

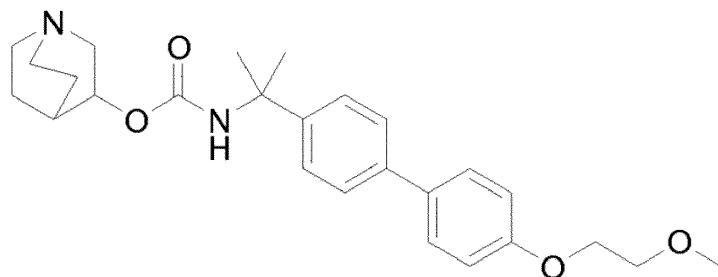
12. Forbindelse ifølge krav 10 eller krav 11, der R¹ er hydrogen eller metyl.

- 20 13. Forbindelse ifølge et av kravene 10 til 12, der X⁴ er CR⁴R⁵, der R⁴ og R⁵ hver uavhengig er metyl.

14. Forbindelse ifølge et av kravene 10 til 12, der X⁴ er CR⁴R⁵, der R⁴ og R⁵ er tatt sammen med karbonet de er bundet til, for å danne en spirocyklopropylring.

25

15. Forbindelse som er representert ved formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

- 30 16. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et av kravene 10 til 15 og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

17. Forbindelse ifølge et av kravene 10 til 15, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, til bruk i terapi.

5 18. Forbindelse ifølge et av kravene 10 til 15, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, til bruk for å behandle en sykdom eller lidelse som er mediert av glukosylceramidsyntase (GCS), eller en sykdom eller lidelse der GCS er inne i bildet, der sykdommen eller lidelsen er kreft, en metabolsk sykdom, eller en nevropati.

10 19. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 18, der nevropatien er Alzheimers sykdom eller Parkinsons sykdom.