



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3122726 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.29
(86)	European Application Nr.	15719845.8
(86)	European Filing Date	2015.03.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.01
(30)	Priority	2014.03.27, EP, 14162104
(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	Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam Zuidoost, Nederland Universiteit Leiden, Rapenburg 70, 2311 EZ Leiden, Nederland
(72)	Inventor	OVERKLEEF, Herman Steven, c/o Rapenburg 70, 2311 EZ Leiden, Nederland VAN BOECKEL, Stan, c/o Rapenburg 70, 2311 EZ Leiden, Nederland AERTS, Johannes Maria Franciscus Gerardus, c/o Universiteit LeidenLeiden Institute of Chemistry (LIC)Afdeling Medische BiochemieEinsteinweg 55, 2333 CC Leiden, Nederland GHISAIDOOBE, Amar, c/o Rapenburg 70, 2311 EZ Leiden, Nederland VAN DEN BERG, Richard, c/o Rapenburg 70, 2311 EZ Leiden, Nederland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **N-(5-((ARYL OR HETEROARYL)METHYLOXY)PENTYL)-SUBSTITUTED IMINOSUGARS AS INHIBITORS OF GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE**

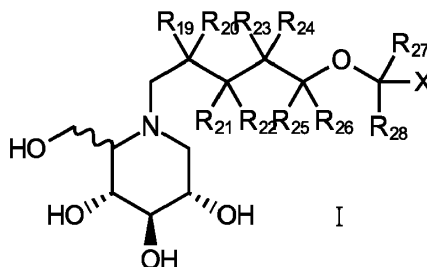
(56) References
Cited: YING ZHOU ET AL: "Hybrid angiogenesis inhibitors: Synthesis and biological evaluation of bifunctional compounds based on 1-deoxynojirimycin and aryl-1,2,3-triazoles", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, no. 3, 2008, pages 954-958, XP022475665, ISSN:

0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.12.034, TOM WENNEKES ET AL: "Dual-Action Lipophilic Iminosugar Improves Glycemic Control in Obese Rodents by Reduction of Visceral Glycosphingolipids and Buffering of Carbohydrate Assimilation", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 2, 2010, pages 689-698, XP055066863, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm901281m cited in the application, AMAR T. GHISAIDOOBE ET AL: "Identification and Development of Biphenyl Substituted Iminosugars as Improved Dual Glucosylceramide Synthase/Neutral Glucosylceramidase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 21, 24 September 2014 (2014-09-24), pages 9096-9104, XP055192380, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501181z, WO-A1-98/02161, WENQUAN YU ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of N -Alkylated Deoxynojirimycin (DNJ) Derivatives for the Treatment of Dengue Virus Infection", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 13, 2012, pages 6061-6075, XP055116892, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm300171v cited in the application, GEORG SCHITTER ET AL: "Fluorous Iminoalditols: A New Family of Glycosidase Inhibitors and Pharmacological Chaperones", CHEMBIOCHEM, vol. 11, no. 14, 2010, pages 2026-2033, XP055116889, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.201000192

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/>

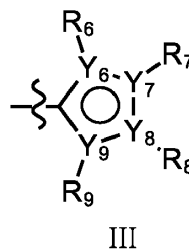
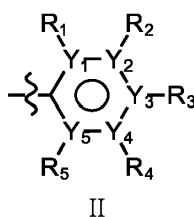
P A T E N T K R A V

1. Forbindelse med generell strukturformel I:



hvor:

- hver av R₁₉-R₂₆ er uavhengig valgt fra H, F, Me eller Et;
- R₂₇ og R₂₈ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, CF₃ og C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet alkyl;
- X er



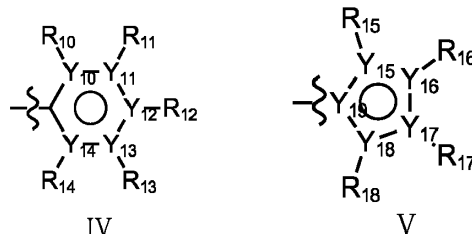
eller

hvor

- Y₁-Y₅ er uavhengig valgt fra gruppen av C og N-atomer, med den betingelse at ikke mer enn to av Y₁-Y₅ er et N-atom, og med den betingelse at dersom én eller to av Y₁-Y₅ er et N-atom, er R-gruppen bundet til dette N-atomet ikke tilstede;
- Y₆-Y₉ er uavhengig valgt fra gruppen av C-, S-, N- og O-atomer og omfatter minst ett av et S-, N- eller O-atom, med den betingelse at Y₆-Y₉ omfatter høyst ett S-atom, høyst ett N-atom og/eller høyst ett O-atom, og med den betingelse at dersom én av Y₆-Y₉ er et S- eller O-atom, er R-gruppen bundet til et hvilket som helst av S-, N- og/eller O-atom ikke tilstede, og med den betingelse at dersom ingen av Y₆-Y₉ er et S- eller O-atom, er R-gruppen bundet til et hvilket som helst N-atom valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₈ rettkjedet eller

forgrenet alkyl, IV og V, og med den betingelse at O og S-atomer ikke er tilstede samtidig;

◦ en av R₁-R₉ er



eller

og de resterende av R₁-R₉ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet alkyl og C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet oksyalkyl;

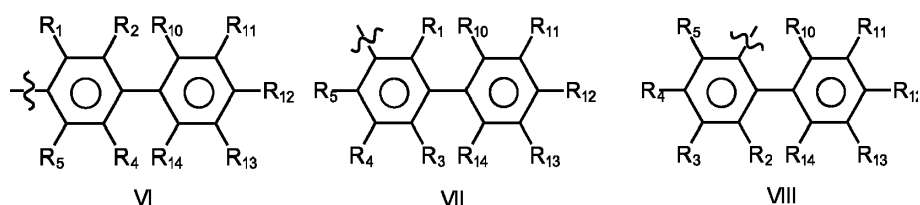
hvor

▪ Y₁₀-Y₁₄ er uavhengig valgt fra gruppen av C- og N-atomer, med den betingelse at ikke mer enn to av Y₁₀-Y₁₄ er et N-atom, og med den betingelse at dersom en eller to av Y₁₀-Y₁₄ er et N-atom, er R-gruppen bundet til dette N-atomet ikke tilstede;

▪ Y₁₅-Y₁₈ er uavhengig valgt fra gruppen av C-, S-, N- og O-atomer og Y₁₉ er valgt fra gruppen bestående av et C-atom og et N-atom, med den betingelse at Y₁₅-Y₁₉ omfatter høyst ett S-atom, høyst ett N-atom og/eller høyst ett O-atom, med den betingelse at dersom én av Y₁₅-Y₁₉ er et S- eller O-atom, er gruppen bundet til et hvilket som helst S-, N og/eller O-atom ikke tilstede, og med den betingelse at dersom ingen av Y₁₅-Y₁₉ er et S- eller O-atom er gruppen bundet til et hvilket som helst N-atom valgt fra gruppen bestående av H eller C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet alkyl, og med den betingelse at O og S-atomer ikke er tilstede samtidig;

▪ R₁₀-R₁₈ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet alkyl eller C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet oksyalkyl, og/eller hvor to av R₁₀-R₁₈ danner en rettkjedet eller forgrenet kondensert alkyl- eller alkylendioksyering på to tilstøtende atomer av Y₁₀-Y₁₈; eller et farmasøytisk aksepterbart salt, ester, hydrat og/eller solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er

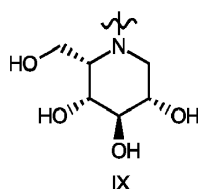


eller

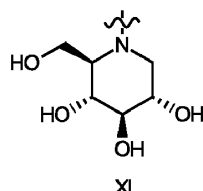
- 5 hvor hver av gruppen bestående av R_1 - R_4 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , og C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl, og R_{10} - R_{14} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 og C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl og/eller hvor to av gruppen bestående av R_{10} - R_{14} danner en rettkjedet eller forgrenet kondensert alkylen- eller alkylendioksyning på to tilstøtende
- 10 atomer.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R_{27} er H og R_{28} er metyl.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor iminosukker-delen
- 15 har *L-ido* konfigurasjon IX:

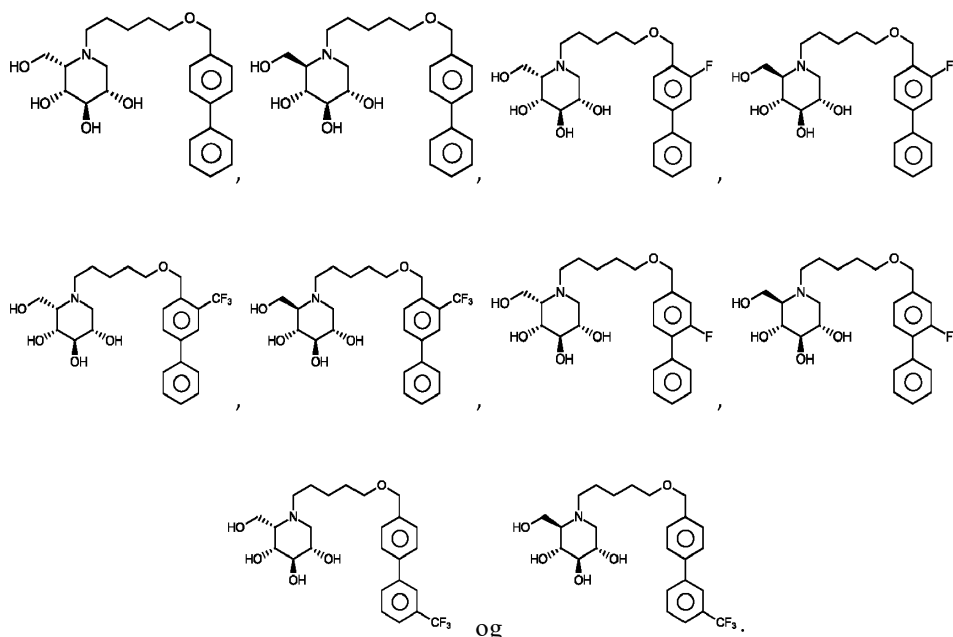


- 20 5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor iminosukker-delen har *D-gluko* konfigurasjon XI:



25

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, valgt fra gruppen bestående av



5

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 og en farmasøytisk akseptert eksipiens.

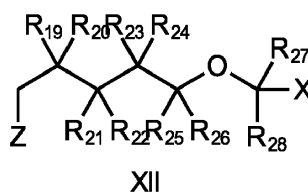
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom som involverer uregelmessige nivåer av glykosylceramid og/eller høyere glykosfingolipider.

10. Forbindelse ifølge krav 9, hvor sykdommen som involverer uregelmessige nivåer av glykosylceramid og/eller høyere glykosfingolipider er en lysosomal lagringsforstyrrelse som Gaucher sykdom, Fabry sykdom, Tay-Sachs sykdom, Sandhoff sykdom, GM1 gangliosidose, sialidose, Niemann Pick sykdomstype C og AMRF, eller et symptom på én av sykdommene som samlet er klassifisert som metabolsk syndrom, fedme, insulinresistens, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, polycystisk nyresykdom, type II diabetes og kronisk inflammasjon eller en neurodegenerativ lidelse som for eksempel Parkinsons sykdom eller Lewy-legeme demens, eller aterosklerose.

11. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for inhibering av glykosylceramidsyntase (GCS) og/eller nøytral glukosylceramidase (GBA2) in vitro.

- 5 12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, omfattende alkylering av *D-gluco* eller *L-ido* deoksyojirimycin med et alkylhalogenid med strukturformel

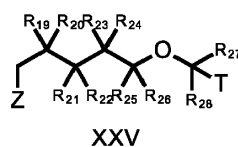


10

hvor

- Z = bromid, jodid, mesylat, tosylat eller triflat.

- 15 13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, omfattende alkylering av *D-gluco* eller *L-ido* deoksyojirimycin med et alkylhalogenid med strukturformel



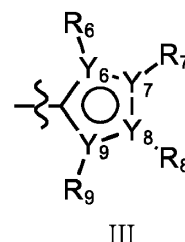
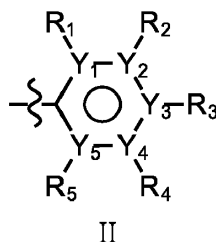
20

hvor

- Z = mesylat, tosylat, triflat eller halogenid, fortrinnsvis Br eller I
- hver av R₁₉-R₂₆ er uavhengig valgt fra H, F, Me eller Et;
- R₂₇ og R₂₈ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, CF₃ og C₁-C₈ rettkjedet eller forgrenet alkyl;

25

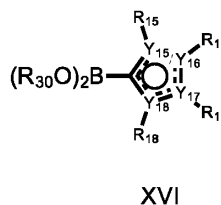
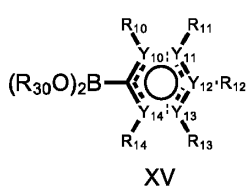
- T er



eller

hvor

- Y_1 - Y_5 er uavhengig valgt fra gruppen av C og N-atomer, med den betingelse at ikke mer enn to av Y_1 - Y_5 er et N-atom, og med den betingelse at dersom én eller to av Y_1 - Y_5 er et N-atom, er R-gruppen bundet til dette N-atomet ikke tilstede;
 - Y_6 - Y_9 er uavhengig valgt fra gruppen av C-, S-, N- og O-atomer og omfatter minst ett av et S-, N- eller O-atom, med den betingelse at Y_6 - Y_9 omfatter høyst ett S-atom, høyst ett N-atom og/eller høyst ett O-atom, og med den betingelse at dersom en av Y_6 - Y_9 er et S- eller O-atom, er R-gruppen bundet til et hvilket som helst S-, N- og/eller O-atom ikke tilstede, og med den betingelse at dersom ingen av Y_6 - Y_9 er et S- eller O-atom, er R-gruppen bundet til et hvilket som helst N-atom valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl, IV og V, og med den betingelse at O og S-atomer ikke er tilstede samtidig;
 - en av R_1 - R_9 er et halogenid, fortrinnsvis bromid eller jodid, eller et mesylat, tosylat eller triflat, og de resterende av R_1 - R_9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl og C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet oksyalkyl;
- og deretter omfattende en koplingsreaksjon med en borsyre eller ester fra gruppen bestående av



og

hvor

- Y_{10} - Y_{14} er uavhengig valgt fra gruppen av C- og N-atomer, med den betingelse at ikke mer enn to av Y_{10} - Y_{14} er et N-atom, og med den betingelse at dersom én eller to av Y_{10} - Y_{14} er et N-atom, er R-gruppen bundet til dette N-atomet ikke tilstede;
- Y_{15} - Y_{18} er uavhengig valgt fra gruppen av C-, S-, N- og O-atomer og Y_{19} er valgt fra gruppen bestående av et C-atom og et N-atom, med den betingelse at Y_{15} - Y_{19} omfatter høyst ett S-atom, høyst ett N-atom og/eller høyst ett O-atom,

med den betingelse at dersom én av Y_{15} - Y_{19} er et S- eller O-atom, er gruppen bundet til et hvilket som helst S-, N og/eller O-atom ikke tilstede, og med den betingelse at dersom ingen av Y_{15} - Y_{19} er et S- eller O-atom, er gruppen bundet til et hvilket som helst N-atom valgt fra gruppen bestående av H eller C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl, og med den betingelse at O og S-atomer ikke er tilstede samtidig;

◦ R_{10} - R_{18} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet alkyl eller C_1 - C_8 rettkjedet eller forgrenet oksyalkyl, og/eller hvor to av R_{10} - R_{18} danner en rettkjedet eller forgrenet kondensert alkyl- eller alkylendioksygruppe på to tilstøtende atomer av Y_{10} - Y_{18} ;

◦ R_{30} er valgt fra gruppen bestående av H, rettkjedet eller forgrenet alkyl og en aromatisk gruppe i henhold til generell strukturformel IV eller V.