

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018104472, 16.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.03.2011 US 61/454,034;

25.01.2012 US 61/590,711

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:

2013146550 17.10.2013

(43) Дата публикации заявки: 22.02.2019 Бюл. №  
06

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Автор(ы):

БУРКЕ, Элиз (US),

СЕЛАТКА, Кассандра (US),

ХЕРТ, Брэдфорд (US),

МЕТЦ, Маркус (US),

ЧЖАО, Чжун (US),

СКЕРЛДЖ, Ренато (US),

СЯН, Ибинь (US),

ДЖАНСИЗИКС, Кэтрин (US),

МАРШАЛЛ, Джон (US),

ЧЭН, Сэн (US),

ШОЙЛЕ, Рональд (US),

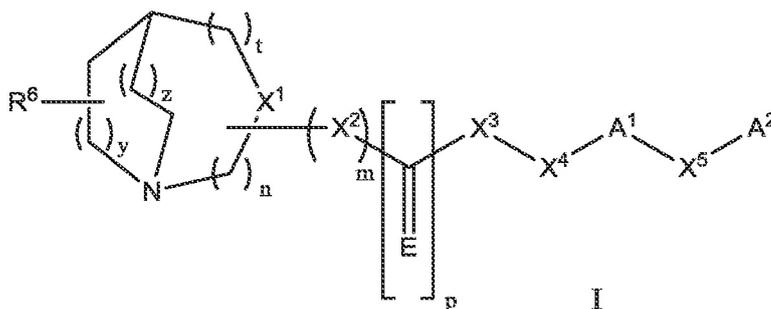
КАБРЕРА-САЛАЗАР, Марио (US),

ГУД, Эндрю (US)

## (54) ИНГИБИТОРЫ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИД-СИНТАЗЫ

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой,



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где:

n равно 1, 2 или 3;

m равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

t равно 0, 1 или 2;

у равно 1 или 2;

z равно 0, 1 или 2;

E представляет собой S, O, NH, NOH, NNO<sub>2</sub>, NCN, NR, NOR или NSO<sub>2</sub>R;X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, когда m равно 1, или N, когда m равно 0;

$X^2$  представляет собой O, -NH, -CH<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>; CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил или -NR<sup>2</sup>;

$X^3$  представляет собой O, -NH, -CH<sub>2</sub>-, CO, -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, SO<sub>2</sub>NH, -CO-NH- или -NR<sup>3</sup>;

$X^4$  представляет собой CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или CH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

$X^5$  представляет собой прямую связь, O, S, SO<sub>2</sub>, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилоксигруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенилоксигруппу;

R представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил;

R<sup>1</sup> представляет собой H, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилкарбонил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил;

каждый из радикалов R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, необязательно замещенный одним или более из заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, галоген-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил и галоген-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил или, необязательно, когда  $X^2$  представляет собой -NR<sup>2</sup> и  $X^3$  представляет собой -NR<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, галоген-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил и галоген-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются независимо выбранными из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкила, или совместно с углеродом, к которому они присоединены, они образуют спиро-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-циклоалкильное кольцо или спиро-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-циклоалкоксильное кольцо;

R<sup>6</sup> представляет собой -H, галоген, -CN, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арилоксигруппу (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилоксигруппу; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, необязательно, замещенный 1-4 галогенами, или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил;

A<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкинил; (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-циклоалкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероциклоалкил или бензо-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероциклоалкил, необязательно, замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, необязательно, замещенный 1-3 галогенами; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенил, аминогруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкиламиногруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-диалкиламиногруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксигруппу, нитрогруппу, CN, -ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилоксигруппу, необязательно, замещенную 1-3 галогенами; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилкарбонил;

A<sup>2</sup> представляет собой H, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-циклоалкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероарил, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероциклоалкил или бензо-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-гетероциклоалкил, необязательно, замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, необязательно, замещенный 1-3 галогенами; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкиленил, аминогруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкиламиногруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-диалкиламиногруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксигруппу, O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкоксигруппу, нитрогруппу, CN, ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилоксигруппу, необязательно, замещенную 1-3 галогенами; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилкарбонил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкил;

при условии, что сумма  $n + t + u + z$  не превышает 6;

при условии, что когда  $p$  равно 0;  $X^2$  представляет собой  $\text{NH-SO}_2$  и  $X^3$  представляет собой  $\text{NH}$ ;

при условии, что когда  $n$  равно 1;  $t$  равно 0;  $u$  равно 1;  $z$  равно 1;  $X^2$  представляет собой  $\text{NH}$ ;  $E$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^3$  представляет собой  $\text{NH}$ ;  $A^2$  представляет собой  $\text{H}$  и  $X^5$  представляет собой прямую связь;  $A^1$  не является незамещенным фенилом, галогенфенилом или изопропенилфенилом;

при условии, что когда  $n$  равно 1;  $t$  равно 0;  $u$  равно 1;  $z$  равно 1;  $X^2$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $E$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^3$  представляет собой  $\text{NH}$ ;  $A^1$  представляет собой  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -арил и  $X^5$  представляет собой прямую связь;  $A^2$  представляет собой  $\text{H}$  и  $R^4$  представляет собой  $\text{H}$ , тогда  $R^5$  не является циклогексиллом; и

при условии, что когда  $n$  равно 1;  $t$  равно 0;  $u$  равно 1;  $z$  равно 1;  $X^2$  представляет собой  $\text{NH}$ ;  $E$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^3$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ;  $R^4$  и  $R^5$  оба радикала представляют собой водород;  $A^2$  представляет собой  $\text{H}$  и  $X^5$  представляет собой прямую связь; тогда  $A^1$  не является незамещенным фенилом.

2. Соединение по п.1, где  $n$  равно 1;  $t$  равно 0;  $u$  равно 1 и  $z$  равно 1.

3. Соединение по п.1, где  $m$  равно 1 и  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^1$ .

4. Соединение по п.1, где  $m$  равно 0 и  $X^1$  представляет собой  $\text{N}$ .

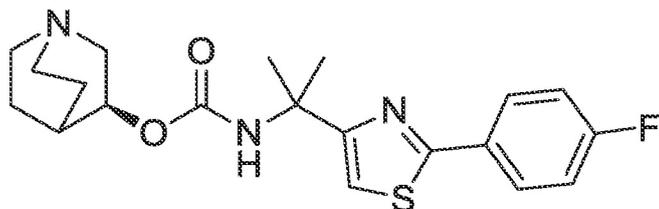
5. Соединение по п.1, где  $m$  равно 1;  $E$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^2$  представляет собой  $\text{O}$  и  $X^3$  представляет собой  $\text{NH}$ .

6. Соединение по п.1, где  $A^1$  представляет собой  $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил.

7. Соединение по п.6, где  $A^1$  представляет собой тиофен, тиазол, изотиазол, фуран, оксазол, изоксазол, пиррол, имидазол, пиразол, триазол, пиридин, пиримидин, пиридазин, индол, бензотиазол, бензоизоксазол, бензопиразол, бензоимидазол, бензофуран, бензооксазол или бензоизоксазол.

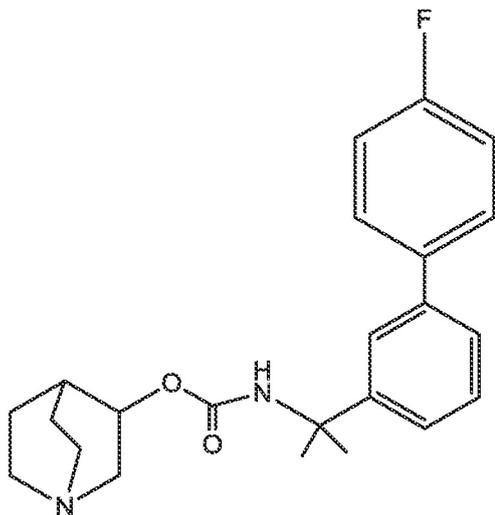
8. Соединение по п.1, где  $n$  равно 1, 2 или 3;  $t$  равно 0, 1 или 2;  $u$  равно 0 или 1;  $z$  равно 0, 1 или 2;  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^1$ ;  $m$  равно 1;  $p$  равно 1;  $E$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^2$  представляет собой  $\text{O}$ ;  $X^3$  представляет собой  $\text{NH}$ ;  $R^1$  представляет собой  $\text{H}$ ; каждый из радикалов  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой метил;  $R^6$  представляет собой водород или метил;  $A^1$  представляет собой  $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил;  $X^5$  представляет собой прямую связь,  $\text{O}$  или  $\text{CR}^4\text{R}^5$  и  $A^2$  представляет собой  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -арил.

9. Соединение по п.1, представленное следующей структурной формулой,



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

10. Соединение по п.1, представленное следующей структурной формулой,



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

11. Способ лечения субъекта, которому поставлен диагноз болезни лизосомного накопления, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по п.1.

12. Способ по п.11, где указанная болезнь лизосомного накопления является результатом дефекта в гликофинголипидном пути.

13. Способ по п.12, где указанная болезнь лизосомного накопления является выбранной из группы, включающей болезнь Гоше, болезнь Фабри,  $G_{M1}$ -ганглиозидоз, дефицит активатора  $G_{M2}$ , болезнь Тея-Сакса и болезнь Сандхоффа.

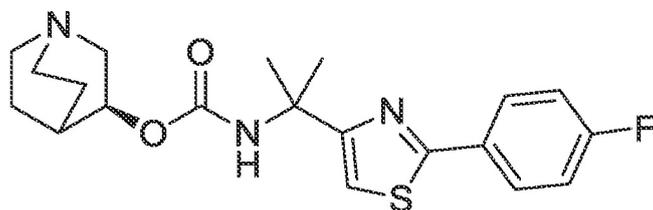
14. Способ по п.13, где указанная болезнь лизосомного накопления представляет собой болезнь Фабри.

15. Способ по п.11, дополнительно включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества лизосомного фермента.

16. Способ по п.15, где указанный лизосомный фермент является выбранным из группы, включающей глюкоцеребозидазу, альфа-галактозидазу А, гексозаминидазу А, гексозаминидазу В и  $G_{M1}$ -ганглиозид- $\beta$ -галактозидазу.

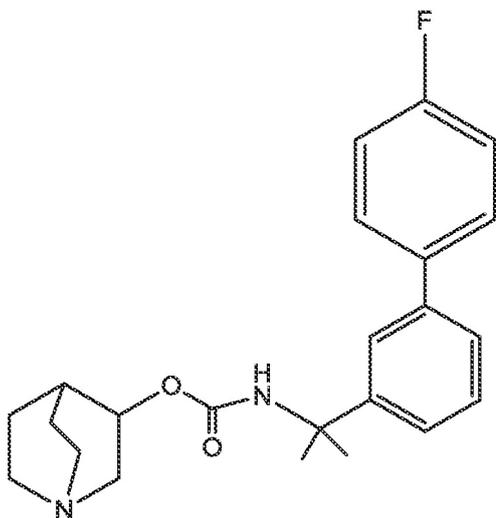
17. Способ по п.16, где указанный лизосомный фермент представляет собой альфа-галактозидазу А.

18. Способ по п.11, где указанное соединение представлено следующей структурной формулой,



или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

19. Способ по п.11, где указанное соединение представлено следующей структурной формулой,



или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

20. Способ уменьшения активности глюкозилцерамид-синтазы (GCS) у пациента, которому поставлен диагноз расстройства лизосомного накопления, включающий введение эффективного количества соединения по п.1, либо в виде монотерапии, либо в сочетании с ферментозаместительной терапией.

RU 20181018102 A 2744018102

RU 2018104472 A