(19) REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) SI/EP 3152193 T1

(12) # PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201430769**

(22) Datum prijave: **03.06.2014**

(51) Int. Cl. (2018.01)
C07D 217/00 **C07D 401/00**
A61K 31/00 **A61P 35/00**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
31.08.2018

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 2015/185114, 10.12.2015

(86) Mednarodna patentna prijava:
03.06.2014 WO PCT/EP2014/061495

(97) Objava evropskega patenta:
EP 3152193 B1, 28.03.2018

(96) Evropska patentna prijava:
03.06.2014 EP 14728177.8

(72) Izumitelji: **CHATTERJEE Manik, 97080 Wurzburg, DE;**
HARTUNG Andreas, 60596 Frankfurt, DE;
HOLZGRABE Ulrike, 97246 Eibelstadt, DE;
MUELLER Elisabeth, 97080 Wurzburg, DE;
PEINZ Ulrich, 31224 Peine, DE;
SOTRIFFER Christoph, 97218 Gerbrunn, DE;
ZILIAN David, 83022 Rosenheim, DE

(73) Imetniki: **Holzgrabe Ulrike,**
Lerchenberg 35A, 97246 Eibelstadt, DE;
Hartung Andreas,
Stresemannallee 51, 60596 Frankfurt, DE;
Beilhack Andreas,
Judenbuehlweg 38A, 97082 Wuerzburg, DE;
Chatterjee Manik,
Am Sand 11, 97080 Wuerzburg, DE

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **TETRAHIDROIZOKINOLINONSKI DERIVATI IN NJIHOVA UPORABA V INHIBIRANJU HSP70 PROTEINA**

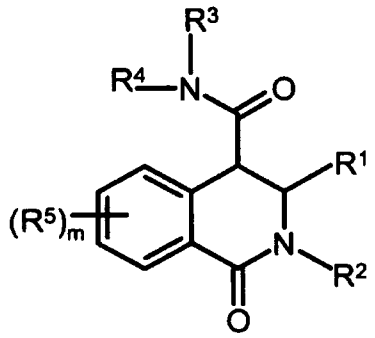
SI/EP 3152193 T1

EP 3 152 193 B1

Tetrahidroizokinolinonski derivati in njihova uporaba v inhibiranju HSP70 proteina

Patentni zahtevki

1. Spojina, predstavljena z naslednjo formulo (I), ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol



(I)

kjer

R^1 je fenil, piridinil ali pirimidinil, od katerih je vsak lahko substituiran z enim ali več substituenti Y;

R^2 je fenil, piridinil ali pirimidinil, od katerih je vsak lahko substituiran z enim ali več substituenti Y';

R^3 je fenil, piridinil ali pirimidinil, od katerih je vsak lahko substituiran z enim ali več substituenti Y";

Y, Y' in Y" so neodvisno izbrani izmed halogena, C_{1-6} alkila, C_{1-6} haloalkila, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} haloalkoksi, nitro, $-NR^6R^7$, $-CO-R^8$, $-CO-NR^6R^7$, $-COOR^6$ in $-CO-NR^6-CO-R^8$;

R^4 je vodik ali C_{1-4} alkil;

R^5 je halogen, hidroksi, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} haloalkoksi, nitro ali $-NR^6R^7$;

R^6 in R^7 sta neodvisno izbrana izmed vodika in C_{1-6} alkila;

R^8 je C_{1-6} alkil;

in

m je celo število od 0 do 3, kjer so, če je m 2 ali 3, substituenti R^5 lahko izbrani neodvisno drug od drugega;

in ki je trans enantiomer,

s pridržkom, da spojina s formulo (I) ni
2,3-bis(4-metoksifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid ali
2,3-bis(4-metoksifenil)-1-okso-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid.

2. Spojina po zahtevku 1, kjer sta R^1 in R^2 fenil.

3. Spojina po zahtevku 1 ali 2, kjer je R^3 fenil ali piridinil.

4. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer sta Y in Y' neodvisno izbrana izmed halogena, metila, etila, metoksi in etoksi.

5. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer je Y" metil ali etil.

6. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer R^1 in R^2, če sta substituirana, nosita vsaj en substituent na orto ali para položaju glede na položaj, na katerem sta R^1 in R^2 vezana na tetrahidroizokinolin-1-onski obroč.

7. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer R^1 in/ali R^2 nosita en substituent, izbran izmed halogena, metoksi in etoksi, na para položaju glede na položaj, na katerem sta R^1 in R^2 vezana na tetrahidroizokinolin-1-onski obroč.

8. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer je R^3 piridin-2-il, 6-metilpiridin-2-il, m-tolil ali 3,5-dimetilfenil.

21.08.19

9. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, kjer je m 0.

10. Spojina po katerem koli od predhodnih zahtevkov, ki je

trans-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-3-(4-metoksifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-2-(4-metoksifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-2,3-bis(4-metoksifenil)-1-okso-N-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-N-(3,5-dimetilfenil)-2,3-bis(4-metoksifenil)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-2,3-bis(4-fluorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-2,3-bis(4-klorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-3-(4-metoksifenil)-1-okso-2-fenil-N-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
trans-3-(4-metoksifenil)-1-okso-2-fenil-N-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid ali
trans-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-1-okso-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid.

11. Farmacevtski sestavek, ki obsega spojino s formulo (I) ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol, kot je definirana v katerem koli od predhodnih zahtevkov, s pridržkom, da spojina s formulo (I) ni

P-106-13

2,3-bis(4-metoksifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid ali
2,3-bis(4-metoksifenil)-N-piridin-2-il-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid.

12. Spojina s formulo (I) ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, kot je definirana v katerem koli od zahtevkov od 1 do 10, ki vključuje
2,3-bis(4-metoksifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid in
2,3-bis(4-metoksifenil)-N-piridin-2-il-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-4-karboksamid,
za uporabo v zdravljenju ali inhibiranju raka, avtoimunske bolezni, revmatoidnega artritisa, vnetne črevesne bolezni ali psoriaze.

13. Spojina za uporabo po zahtevku 12 za uporabo v zdravljenju ali inhibiranju multiplega mieloma.