



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191940 T1

HR P20191940 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07H 15/203 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.01.2020.

(21) Broj predmeta: P20191940T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.10.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2013025387
Datum podnošenja međunarodne prijave: 08.02.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13706822.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 08.02.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013119985
Datum međunarodne objave: 15.08.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2812341 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.12.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2812341 B1
Datum objave europskog patenta: 28.08.2019.

(31) Broj prve prijave: 201261597004 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 09.02.2012. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**The University of Kansas, 245 Strong Hall, 1450 Jayhawk Boulevard,
Lawrence, KS 66045, US**

(72) Izumitelj:

**Brian S. J. Blagg, 4705 Woodland Drive, Lawrence, KS 66049, US
Bhaskar Reddy Kusuma, 100 Ronkonkoma Ave., Apt. 12 G, Lake
Ronkonkoma, NY 11779, US
Teather Sundstrom, 205 N. 10th St., Canton, MO 63435, US**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

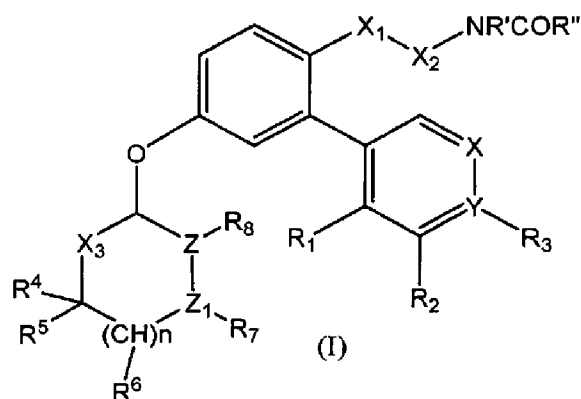
(54) Naziv izuma:

INHIBITORI C-TERMINALNOG HSP90

HR P20191940 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj prema Formuli I:



naznačen time što

R_1 je vodik, hidroksi, halogen, trifluoralkil, alkil, alkenil, alkinil, karbocikl, heterocikl, aril, aralkil, karboksil, amido, amino, alkoksi, sulfanil, sulfenil, sulfonil ili eter;

R_2 je vodik, halogen, hidroksi, trifluormetil, alkoksi, alkil, alkenil, alkinil, karbocikl, alkilkarbocikl, alkilheterocikl, heterocikl ili $-R^9-OR^{10}$, gdje

R^9 je kovalentna veza ili alkilen, i

R^{10} je vodik, alkil, C-amido ili acil; ili

R_2 zajedno s R_3 i atomima na koje su vezani tvori karbociklički prsten s 5 do 7 članova prstena ili heterociklički prsten s 4 do 8 članova prstena s najmanje jednim heteroatomom kojeg se bira između kisika ili dušika;

R_3 je vodik, hidroksi, halogen, trifluoralkil, alkil, alkoksi, sulfanil ili $-R^{11}-OR^{12}$, gdje

R^{11} je kovalentna veza ili alkilen, i

R^{12} je alkil, C-amido ili acil; ili

R_3 zajedno s R_2 i atomima na koje su vezani tvori karbociklički prsten s 5 do 7 članova prstena ili heterociklički prsten s 4 do 8 članova prstena s najmanje jednim heteroatomom kojeg se bira između kisika ili dušika; ili

R_3 je odsutan kada je $Y=N-$;

R^4 je vodik, hidroksi, alkil, arilalkoksi, karboksil, $-R^{13}-O-R^{14}$ ili $-R^{13}-R^{15}$; te gdje

R^{13} je kovalentna veza ili alkilen, i

R^{14} je vodik, C-amido ili acil, ili

R^{15} je N-amido, $-POR^{16}R^{17}$, $-SO_2R^{18}$ ili sulfonamido, te gdje

R^{16} , R^{17} , R^{18} su neovisno alkoksi;

R^5 je vodik, hidroksi, alkil, arilalkoksi, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^6 je vodik, hidroksi, sulfanil, alkil, alkenil, alkinil, aril, arilalkil, alkoksi, arilalkoksi ili heterociklički prsten s 4 do 8 članova prstena s najmanje jednim heteroatomom kojeg se bira između kisika ili dušika;

R_7 je vodik, hidroksi, arilalkoksi, alkil, acil, karboksil, ili odsutan;

R_8 je vodik, hidroksi, ili arilalkoksi;

X_1 je $-CHR^{19}-$ ili $-CR^{19}=-$, te gdje

R^{19} se bira između vodika, halogen, alkil, alkenil, ili alkinil; ili

X_1 zajedno s X_2 tvori karbociklički prsten s 3 do 7 članova prstena; ili gdje je $X_1-X_2-C\equiv C-$;

X_2 je $-CHR^{20}-$ ili $=CR^{20}-$, te gdje

R^{20} se bira između vodika, halogen, alkil, alkenil, ili alkinil; ili

X_2 zajedno s X_1 tvori karbociklički prsten s 3 do 7 članova prstena; ili gdje je $X_1-X_2-C\equiv C-$;

X_3 je O ili CH_2 ;

X je $=CR^{21}-$ ili $=N-$, gdje

R^{21} je vodik, halogen, trifluormetil, alkil, alkenil, alkinil, alkoksi ili hidroksi;

R' je H ili alkil;

R'' je alkil, alkoksi, haloalkil, alkilcikloalkil ili alkilamidoalkil;

Y je $=CR_3-$ ili $=N-$;

Z je CH, ili je $Z-Z_1-C=C-$;

Z_1 je CH, O, S, N, ili je $Z-Z_1-C=C-$; i

n je 0, 1, 2 ili 3;

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

2. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, naznačen time što

X_1 je $-CHR^{19}-$, te gdje je R^{19} vodik ili alkil; ili X_1 zajedno s X_2 tvori karbociklički prsten s 3 do 7 članova prstena; i

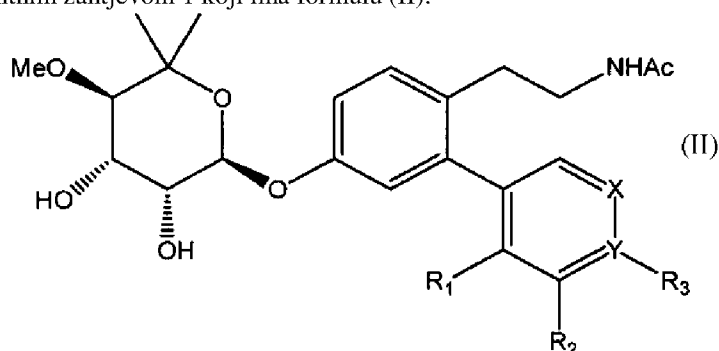
X_2 je $-CHR^{20}-$, te gdje R^{20} je vodik ili alkil; ili X_2 zajedno s X_1 tvori karbociklički prsten s 3 do 7 članova prstena.

3. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, naznačen time što

R' je H;

R'' je CH₃;
 X₁ je CH₂; i
 X₂ je CH₂.

4. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što su R⁴ i R⁵ neovisno metil ili vodik.
 5. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se R⁶ bira između vodika, hidroksi, metoksi, sulfanila ili alkila.
 6. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što su R₇ i R₈ hidroksi.
 7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 koji ima formulu (II):



naznačen time što

R₁ je vodik, halogen, hidroksi, trifluoralkil, alkoksi ili sulfanil;

R₂ je vodik, halogen, hidroksi, trifluormetil, alkoksi ili alkil; ili R₂ zajedno s R₃ i atomima na koje su vezani tvori karbociklički prsten s 5 do 7 članova prstena ili heterociklički prsten s 4 do 8 članova prstena s najmanje jednim heteroatomom kojeg se bira između kisika ili dušika;

R₃ je vodik, halogen, hidroksi, trifluoralkil, alkoksi ili sulfanil ili alkil; ili R₃ zajedno s R₂ i atomima na koje su vezani tvori karbociklički prsten s 5 do 7 članova prstena ili heterociklički prsten s 4 do 8 članova prstena s najmanje jednim heteroatomom kojeg se bira između kisika ili dušika, ili je R₃ odsutan kada je Y =N-;

X je =CR²¹- ili =N-, gdje

R²¹ je vodik, halogen ili trifluormetil; i

Y je =CR₃- ili =N-;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time** što

R₁ je vodik, halogen, alkoksi ili sulfanil;

R₂ je vodik, hidroksi, halogen, trifluormetil ili alkoksi;

R₃ je vodik, hidroksi, halogen, trifluoralkil, alkoksi ili sulfanil;

X je =CR²¹-, gdje

R²¹ je vodik, halogen ili trifluormetil; i

Y je =CR₃-.

9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine:

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11a);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11b);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11c);

N-(2-(2'-klor-5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11d);

N-(2-(3'-klor-5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11e);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11f);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11g);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11h);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-2'-metoksi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11i);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-metoksi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11j);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11k);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11i);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (11m);

N-(2-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-4-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)fenetil)acetamid (11n);

N-(4-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-2-(piridin-3-il)fenetil)acetamid (11o);

N-(4-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-2-(piridin-4-il)fenetil)acetamid (11p);

N-(4'-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3''-fluor-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2'',1''-terfenil]-2-il)acetamid (20a);

N-(4'-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3''-(trifluormetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2'',1''-terfenil]-2-il)acetamid (20b);

N-(2-(5-((4-(benziloksi)cikloheksil)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (24);

N-(2-(5-((4-(benziloksi)cikloheks-2-en-1-il)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (36);

N-(2-(5-((4-(benziloksi)-2,3-dihidroksicikloheksil)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (37);

N-(2-(5-((4-(*tert*-butil)cikloheksil)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (39); i

N-(2-(3'-fluor-5-((4-(piperidin-4-il)cikloheksil)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamid (40);

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što ga se bira između:

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11b);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-4'-fluor-[1,1'-2-il)etil)acetamida (11c);

N-(2-(2'-klor-5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11d);

N-(2-(3'-klor-5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11e);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11f); i

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11g);

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time** što ga se bira između:

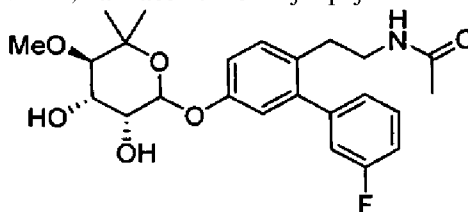
N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11b);

N-(2-(3'-klor-5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11e); i

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (11f);

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je spoj:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Spoj, **naznačen time** što ga se bira između:

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-6-hidroksi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (41);

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-3-metoksi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (42); i

N-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroksi-5-metoksi-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-2-il)oksi)-3'-fluor-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (43);

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

14. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja ili farmaceutski prihvatljive sol u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, kao i farmaceutski prihvatljivi nosač.

15. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju ili sprječavanju neurodegenerativnog poremećaja.
16. Spoj namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačen time** što je neurodegenerativni poremećaj dijabetična periferna neuropatija.
- 5 17. Spoj namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačen time** što spoj treba primijeniti u količini koja djelotvorno ublažava ili sprječava simptome neuronske glukotoksičnosti.