

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018123714, 30.11.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.11.2015 US 62/260,789

(43) Дата публикации заявки: 09.01.2020 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.07.2018(86) Заявка РСТ:
EP 2016/079250 (30.11.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/093299 (08.06.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE),
КЭНСЭР РЕСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД (GB)

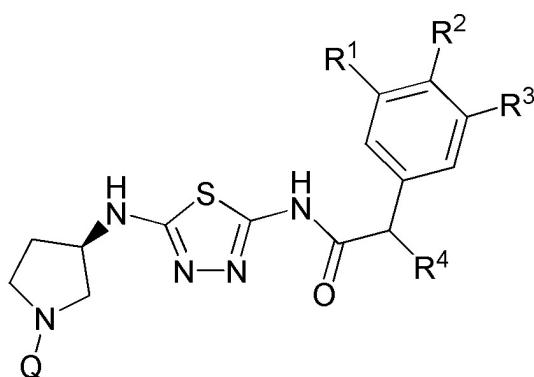
(72) Автор(ы):

ФИНЛИ Морис Рэймонд Вершойл (GB),
НИССИНК Йоханнес Вильхельмус Мария
(GB),
ЧАРЛЬЗ Марк Дэвид (GB)

(54) 1,3,4-ТИАДИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Q представляет собой 1,2,4-триазин-3-ил, пиридазин-3-ил, 6-метилпиридазин-3-ил
или 6-фторпиридазин-3-ил;R1 представляет собой водород, метокси, трифторметокси, оксетан-3-ил, 3-
фторазетидин-1-ил, 3-метоксиазетидин-1-ил или 3,3-дифторазетидин-1-ил;

R2 представляет собой водород или фтор;

R U 2 0 1 8 1 2 3 7 1 4

A

2 0 1 8 1 2 3 7 1 4

R U

R3 представляет собой водород или метокси; и
R4 представляет собой метокси, этокси или метоксиметил;
при условии, что если R1 представляет собой водород, метокси или трифторметокси,
то R3 не представляет собой водород, и/или R4 представляет собой метоксиметил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 представляет собой метокси, и R3 представляет собой метокси.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 представляет собой оксетан-3-ил, 3-фторазетидин-1-ил, 3-метоксиазетидин-1-ил или 3,3-дифторазетидин-1-ил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2 представляет собой Н.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R3 представляет собой метокси.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R4 представляет собой метокси.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой 1,2,4-триазин-3-ил или пиридазин-3-ил.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(2S)-2-[3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-(3,5-диметоксифенил)-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-метокси-2-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил]-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-(3,5-диметоксифенил)-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2R)-3-метокси-2-(3-метоксифенил)-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропанамида;

(2S)-2-(3,5-диметоксифенил)-2-этокси-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[4-фтор-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-N-[5-[(3R)-1-(6-фторпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-метокси-2-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил]ацетамида;

(2S)-2-[3-(3-фторазетидин-1-ил)-5-метоксифенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-метокси-2-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2R)-2-метокси-2-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-(4-фторфенил)-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-метокси-2-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил]-N-[5-[(3R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[4-фтор-3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридазин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-

ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-метокси-2-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил]-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-ил)пирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида и

(2S)-2-метокси-2-[3-(оксетан-3-ил)фенил]-N-[5-[(3R)-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(2S)-2-этокси-N-[5-[(3R)-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-[3-(трифторметокси)фенил]ацетамида;

(2R)-2-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(2S)-2-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-2-метокси-N-[5-[(3R)-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида и

(2S)-[3-(дифторметокси)фенил]-2-этокси-N-[5-[(3R)-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

14. Способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение, применение или способ по пп. 12, 13 или 14, где рак представляет собой рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак почек или гепатоцеллюлярный рак.