

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016149812, 05.06.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.06.2014 US 62/008,947

(43) Дата публикации заявки: 17.07.2018 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/034449 (05.06.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/188085 (10.12.2015)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Угрюмов
Владислав Михайлович

(71) Заявитель(и):

ФЛЕКСУС БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

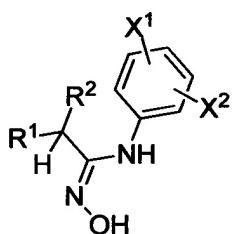
ХАЕН Хуан Карлос (US),
ОСИПОВ Максим (US),
ПАУЭРС Джей Патрик (US),
ШУНАТОНА Хантер Пол (US),
УОЛКЕР Джеймс Росс (US),
ЗИБИНСКИЙ Майкл (US)

A

(54) ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где

X^1 и X^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила, циклопропила и $CONH_2$; и если X^1 и X^2 находятся на смежных вершинах фенильного кольца, они необязательно соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного ароматического или алифатического кольца, содержащего 0, 1 или 2 гетероатома; и

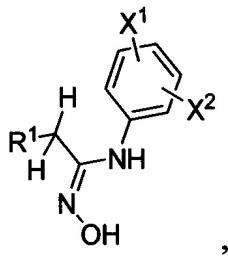
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно

R U 2 0 1 6 1 4 9 8 1 2

A

замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного C₁-C₄ галогеналкила, гидроксила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и R¹ и R² необязательно соединены вместе с образованием необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила или необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, при условии, что R¹ и R² не соединены вместе с образованием незамещенного циклогексанового кольца, и по меньшей мере один из R¹ и R² отличный от водорода.

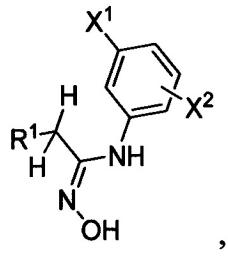
2. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой:



где

R¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного C₁-C₄ галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

3. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой:



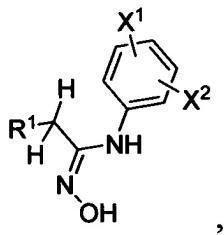
где

X¹ выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алcoxси, C₁-C₄ галогеналкила и циклопропила;

X² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алcoxси, C₁-C₄ галогеналкила, циклопропила и CONH₂; и

R¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного C₁-C₄ галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

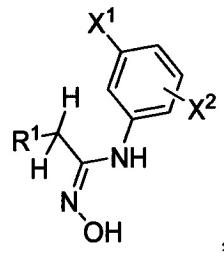
4. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила и необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила.

5. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой:



где

X^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила и циклопропила;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN , SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила, циклопропила и $CONH_2$; и

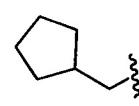
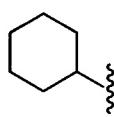
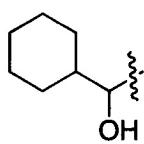
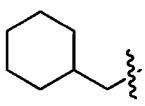
R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила и необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила.

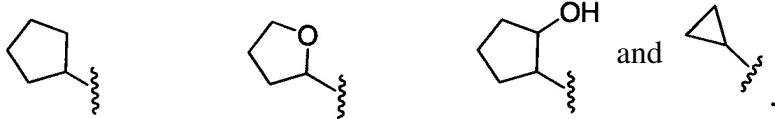
6. Соединение по п. 1, где X^2 представляет собой водород.

7. Соединение по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила и необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила.

8. Соединение по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 4-6-членного циклогетероалкила.

9. Соединение по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из





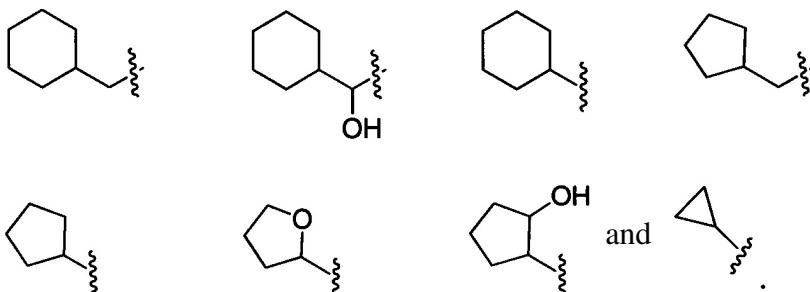
10. Соединение по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из метила, этила, 1-пропила, 2-пропила, 1-бутила, 2-метилпропила, 3-гидроксипропила, 1-пентила и 1,1-диметилэтила.

11. Соединение по п. 1, где X^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 галогеналкил; X^2 представляет собой водород или галоген; и R^1 является членом, выбранным из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила и необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила; или R^1 и R^2 необязательно соединены вместе с образованием необязательно замещенного циклобутила, циклопентила или циклогептила.

12. Соединение по п. 11, где R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила и необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила.

13. Соединение по п. 11, где R^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 4-6-членного циклогетероалкила.

14. Соединение по п. 11, где R^1 выбран из группы, состоящей из

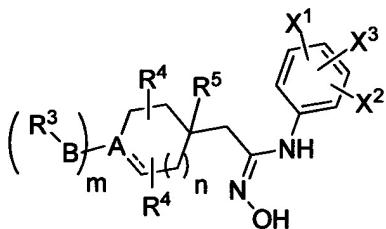


15. Соединение по п. 11, где R¹ выбран из группы, состоящей из метила, этила, 1-пропила, 2-пропила, 1-бутила, 2-метилпропила, 3-гидроксипропила, 1-пентила и 1,1-диметилэтила.

16. Соединение по п. 1, выбранное из соединений таблицы 1.

17. Соединение по п. 16, обладающее уровнем активности менее чем 10 мкМ.

18. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где пунктирная линия обозначает простую или двойную связь;

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, SO_2NH_2 , NHSO_2CH_3 , NHSO_2CF_3 , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ алcoxиси, $\text{C}_1\text{-C}_4$

галогеналкила, циклопропила и CONH_2 ; и если два из X^1 , X^2 и X^3 находятся на смежных вершинах фенильного кольца, они необязательно соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного ароматического или алифатического кольца, содержащего 0, 1 или 2 гетероатома;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкокси, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

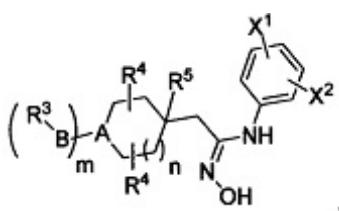
В выбран из группы, состоящей из связи, $\text{C}(\text{O})$, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила и необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероалкила;

А выбран из группы, состоящей из O , C , CR^4 , N и NR^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкила и гидроксила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH_3 и CF_3 ; и m равен 0, если А представляет собой O , и m равен 1, если А выбран из группы, состоящей из N , NR^4 и CR^4 ; и n равно 0 или 1.

19. Соединение по п. 18, характеризующееся формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где

X^1 и X^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, CN , SO_2NH_2 , NHSO_2CH_3 , NHSO_2CF_3 , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкила, циклопропила и CONH_2 ; и если X^1 и X^2 находятся на смежных вершинах фенильного кольца, они необязательно соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного ароматического или алифатического кольца, содержащего 0, 1 или 2 гетероатома;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

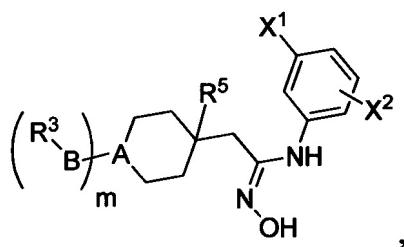
В выбран из группы, состоящей из связи, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила и необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероалкила;

А выбран из группы, состоящей из O , CR^4 , N и NR^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила и гидроксила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH_3 и CF_3 ; и
m равен 0, если A представляет собой O, и m равен 1, если A выбран из группы, состоящей из N, NR^4 и CR^4 ; и
n равно 0 или 1.

20. Соединение по п. 18, характеризующееся формулой:



где

X^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN , OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , циклопропила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алcoxси и C_1 - C_4 галогеналкила;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN , OCF_3 , SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , циклопропила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила и $CONH_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

В выбран из группы, состоящей из связи, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила и необязательно замещенного C_2 - C_8 гетероалкила;

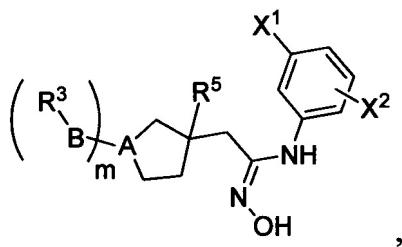
A выбран из группы, состоящей из O, CR^4 , N и NR^4 ;

m равен 0, если A представляет собой O, и m равен 1, если A выбран из группы, состоящей из N, NR^4 и CR^4 ;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алcoxси, C_1 - C_4 галогеналкила и гидроксила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH_3 и CF_3 .

21. Соединение по п. 18, характеризующееся формулой:



где

X^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, циклопропила, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алcoxи и C₁-C₄ галогеналкила;

X^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OCF₃, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, циклопропила, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алcoxи, C₁-C₄ галогеналкила и CONH₂;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 3-7-членного циклогетероалкила, необязательно замещенного C₁-C₄ галогеналкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

В выбран из группы, состоящей из связи, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила и необязательно замещенного C₂-C₈ гетероалкила;

А выбран из группы, состоящей из O, CR⁴, N и NR⁴;
т равен 0, если А представляет собой O, и т равен 1, если А выбран из группы, состоящей из N, NR⁴ и CR⁴;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ алcoxи, C₁-C₃ галогеналкила и гидроксила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH₃ и CF₃.

22. Соединение по п. 18, где А представляет собой O.

23. Соединение по п. 18, где А представляет собой N.

24. Соединение по п. 18, где А представляет собой CR⁴.

25. Соединение по п. 18, где А представляет собой NR⁴.

26. Соединение по п. 18, где X² представляет собой водород.

27. Соединение по п. 18, где X¹ представляет собой галоген и X² представляет собой водород.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или 18 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

29. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного по меньшей мере частично IDO, причем указанный способ предусматривает введение эффективного количества соединения по п. 1 или 18 нуждающемуся в этом пациенту.

30. Способ по п. 29, при котором указанное соединение вводят в количестве, эффективном для обращения или прекращения прогрессирования опосредованной IDO иммуносупрессии.

31. Способ по п. 29, при котором указанным заболеванием, нарушением или состоянием является рак.

32. Способ по п. 31, при котором указанным раком является рак предстательной железы, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, яичка, головы, шеи, кожи (в том числе меланома и базально-клеточная карцинома), мезотелиальной выстилки, белой клетки крови (в том числе лимфома и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышцы, соединительной ткани, легкого (в том числе мелкоклеточная карцинома легкого и немелкоклеточная карцинома), надпочечника, щитовидной железы, почки

или кости; глиобластома, мезотелиома, почечно-клеточная карцинома, карцинома желудка, саркома, хориокарцинома, кожная базальноклеточная карцинома или семинома яичка.

33. Способ по п. 31, при котором указанная рак выбрана из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, лейкоза, опухоли головного мозга, лимфомы, саркомы, рака яичника, рака шейки матки, рака почки, рака головы и шеи и саркомы Калоши.

34. Способ по п. 29, при котором указанное заболевание, нарушение или состояние является инфекционным нарушением.

35. Способ по п. 34, при котором указанное инфекционное нарушение выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, бактериальной инфекции, паразитарной инфекции и грибковой инфекции.

36. Способ по п. 35, при котором указанным инфекционным нарушением является вирусная инфекция, выбранная из группы, состоящей из вириуса иммунодефицита человека или цитомегаловируса.

37. Способ по п. 35, при котором указанным инфекционным нарушением является бактериальная инфекция, которая представляет собой инфекцию *Mycobacterium*.

38. Способ по п. 35, при котором указанным инфекционным нарушением является паразитарная инфекция, выбранная из группы, состоящей из *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania mexicana*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*.

39. Способ по п. 29, при котором указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, нарушение или состояние, связанное с иммунной системой и воспалением.

40. Способ по п. 39, при котором указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, нарушение или состояние, связанное с иммунной системой и воспалением, выбранное из группы, состоящей из ревматоидного артрита, почечной недостаточности, волчанки, астмы, псориаза, колита, панкреатита, аллергий, фиброза, анемии и фибромиалгии, болезни Альцгеймера, сердечной недостаточности с застойными явлениями, инсульта, стеноза аортального клапана, артериосклероза, остеопороза, болезни Паркинсона, инфекций, болезни Крона, язвенного колита, аллергического контактного дерматита и других экзем, системного склероза и рассеянного склероза.

41. Комбинация, включающая в себя соединение по п. 1 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

42. Комбинация по п. 41, в которой по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство, иммуномодулирующее средство и/или средство, модулирующее воспалительный процесс, средство против гиперхолестеринемии или противоинфекционное средство.

43. Комбинация по п. 41, в которой по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством является ингибитор иммунных контрольных точек.

44. Комбинация, включающая в себя соединение по п. 18 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

45. Комбинация по п. 44, в которой по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством является химиотерапевтическое средство, иммуномодулирующее средство и/или средство, модулирующее воспалительный процесс, средство против гиперхолестеринемии или противоинфекционное средство.

46. Комбинация по п. 44, в которой по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством является ингибитор иммунных контрольных точек.

47. Способ лечения рака у субъекта, причем указанный способ предусматривает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по п. 1 и ингибитора иммунных контрольных точек.

48. Способ по п. 47, при котором указанное соединение и указанный ингибитор иммунных контрольных точек вводят в комбинации.

49. Способ по п. 47, при котором указанное соединение и указанный ингибитор иммунных контрольных точек вводят последовательно.

50. Способ по п. 47, при котором указанное соединение вводят после указанного ингибитора иммунных контрольных точек.

51. Способ по п. 47, при котором указанное соединение вводят перед указанным ингибитором иммунных контрольных точек.

52. Способ лечения рака у субъекта, причем способ предусматривает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по п. 18 и ингибитора иммунных контрольных точек.

53. Способ по п. 52, при котором указанное соединение и указанный ингибитор иммунных контрольных точек вводят в комбинации.

54. Способ по п. 52, при котором указанное соединение и указанный ингибитор иммунных контрольных точек вводят последовательно.

55. Способ по п. 52, при котором указанное соединение вводят после указанного ингибитора иммунных контрольных точек.

56. Способ по п. 52, при котором указанное соединение вводят перед указанным ингибитором иммунных контрольных точек.