



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2019.07.31

(21) Номер заявки: 201692010

(22) Дата подачи: 2015.03.19

(51) Int. Cl. A61K 31/404 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРЫ IDO И TDO

(31) 1406154.3; 1502156.1

(32) 2014.04.04; 2015.02.10

(33) GB

(43) 2017.02.28

(86) PCT/EP2015/055823

(87) WO 2015/150097 2015.10.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЙОМЕТ ФАРМА ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:
Коули Филлип, Уайз Алан, Дэвис Сьюзан,
Кицун Майкл (GB)

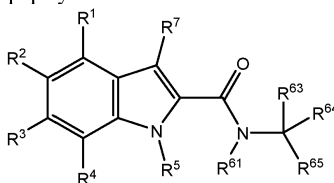
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2011136807
TSOTINIS A. ET AL.: "C5,C6-disubstituted 1H-indole-2-carboxamides: Synthesis and cytotoxic activity in the human non-small lung cancer cell line NSCLC-N16-L16", LETTERS IN DRUG DESIGN AND DISCOVERY 200602 NL, vol. 3, no. 1, February 2006 (2006-02), pages 14-16, XP002739856, ISSN: 1570-1808 pages 15-16; compounds 6a-6h

DOLUSIC EDUARD ET AL.: "Discovery and preliminary SARs of keto-indoles as novel indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 7, July 2011 (2011-07), pages 3058-3065, XP002739857, ISSN: 0223-5234 cited in the application page 3062, column 2, paragraph 2 page 3063; figure 1; table 2

KAMLENDRA S. BHADORIYA, SHAILESH V. JAIN, SANJAYKUMAR B. BARI, MANISH L. CHAVHAN, AND KULDEEP R. VISPUTE: "3D-QSAR Study of Indol-2-yl Ethanones Derivatives as Novel Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) Inhibitors", E-JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 9, no. 4, 2012, pages 1753-1759, XP002739858, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.hindawi.com/journals/jchem/2012/368617/cta/> page 1753 - page 1754 compound 21

(57) Изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, галогенированного C_1 - C_6 алкила, -OH, C_1 - C_7 алкокси, -OCF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHMe, -NH-SO₂Me, -NH-SO₂Et, -NH-SO₂Pr и -NH-SO₂iPr; R^5 представляет собой H; R^7 и R^{61} выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-6-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, оксазол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила, изоксазол-5-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ила; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила, -C(O)-метила, -S(O)₂-метила и фенила; и R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила. Также изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемой добавкой или эксципиентом.

Настоящее изобретение относится к ингибиторам триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO [IDO1 или IDO2]) и, в частности, к ингибиторам TDO и IDO для применения в медицине. Ингибиторы по изобретению могут использоваться в фармацевтических композициях, обладающих способностью ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), и, в частности, фармацевтических композициях для лечения рака, воспалительного состояния, инфекционного заболевания, заболевания или расстройства центральной нервной системы и других заболеваний, состояний и нарушений.

Метаболизм триптофана.

Кинурениновый путь (КР) ответственен за >95% разрушения существенной аминокислоты триптофана. Кинурениновый путь для метаболизма триптофана приводит к продукции существенного пиридинового нуклеотида NAD⁺ и множества нейроактивных метаболитов, включая кинуренин (KYN), кинуреновую кислоту (KYNA), нейротоксичный генератор свободных радикалов 3-гидроксикинуренин (3-НК), анраниловую кислоту, 3-НАА, пиколиновую кислоту (PIC), и агонист и нейротоксин возбуждательного рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), хинолиновую кислоту (QUIN) (см. фиг. 1). Оставшиеся 5% триптофана метаболизируются триптофан гидроксилазой до 5-гидрокситриптофана и затем далее до 5-гидрокситриптамина (серотонина) и мелатонина.

Как истощение триптофана, так и аккумуляция иммуносупрессивных катаболитов триптофана подавляют ответы антиген-специфических Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и вызывают формирование регуляторных Т-клеток. Поскольку катаболизм триптофана индуцируется воспалительными медиаторами, особенно IFN- γ , он, как считается, представляет эндогенный механизм, который ограничивает чрезмерные иммунные ответы, таким образом предотвращая иммунопатологию. Однако существуют свидетельства, что при болезненных состояниях эта обратная связь может не быть полезной (рассматривается в (Munn and Mellor, 2013)).

IDO/TDO.

Первая стадия катаболизма триптофана катализируется либо TDO, либо IDO. Оба фермента катализируют окислительное расщепление 2,3 двойной связи в индольном кольце, преобразуя триптофан в N-формилкинуренин. Это соединение является фактором, ограничивающим скорость катаболизма триптофана кинурениновым путем (Grohmann et al., 2003; Stone and Darlington, 2002). TDO представляет собой гомотетрамер, каждый мономер которого имеет молекулярную массу 48 кДа, тогда как IDO имеет молекулярную массу 45 кДа и мономерную структуру (Sugimoto et al., 2006; Thackray et al., 2008; Zhang et al., 2007). Несмотря на то, что они опосредуют одну и ту же реакцию, TDO и IDO структурно различны, имея только 10% гомологии, главным образом, в пределах активного центра (Thackray et al., 2008).

TDO экспрессируется в высоких уровнях в печени и отвечает за регуляцию системных уровней триптофана. TDO не индуцируется и не регулируется сигналами от иммунной системы, однако экспрессия TDO может индуцироваться триптофаном или кортикостероидами (Miller et al., 2004; Salter and Poggson, 1985). Совсем недавно было обнаружено, что TDO экспрессируется в мозге, где он регулирует продукцию нейроактивных метаболитов триптофана, таких как кинуреновая кислота и хинолиновая кислота (Kanai et al., 2009).

IDO является преобладающим триптофан-катаболизирующим ферментом, действующим вне печени, и обнаруживается в многочисленных клетках, включая макрофаги, микроглию, нейроны и астроциты (Guillemin et al., 2007; Guillemin et al., 2001; Guillemin et al., 2003; Guillemin et al., 2005). Транскрипция IDO строго контролируется, отвечая на специфические воспалительные медиаторы. Промоторы мышечных и человеческих генов IDO содержат множественные элементы последовательности, которые придают реактивность к интерферонам типа I (IFN- α/β) и более мощно типа II (IFN- γ) (Chang et al., 2011; Dai and Gupta, 1990; Hassanain et al., 1993; Mellor et al., 2003). Различные типы клеток, включая некоторые клетки миелоидного происхождения (макрофаги моноцитарного происхождения и DCs), фибробласты, эндотелиальные клетки и некоторые линии опухолевых клеток, экспрессируют IDO после экспонирования к IFN γ (Burke et al., 1995; Hwu et al., 2000; Mellor et al., 2003; Munn et al., 1999; Varga et al., 1996). Однако контроль транскрипции IDO является сложным и специфическим к типу клеток. Активность IDO конститутивно обнаружена в трансплацентарном барьере, экспрессируется вневорсинчатыми трофобластными клетками человека (Kudo and Boyd, 2000). За пределами плаценты функциональная экспрессия IDO у мышей, как сообщалось, была самой высокой в эпидидимисе, пищеварительном тракте (дистальная подвздошная кишка и толстая кишка), лимфатических узлах, селезенке, тимусе и легких (Takikawa et al., 1986).

Также недавно было показано, что другой вариант фермента IDO катализирует ту же самую ферментативную стадию: индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2). Однако его физиологическая релевантность остается неясной вследствие его очень низкой активности, наличия общих полиморфизмов, которые инактивируют его ферментативную активность у приблизительно половины всех белых людей и азиатов, и наличия множества вариантов сплайсинга (Lob et al., 2008; Meininger et al., 2011; Metz et al., 2007).

IDO-дефицитные мыши являются нормальными на грубом фенотипическом уровне (Mellor et al., 2003), однако они немного более подвержены индукции аутоиммунитета и стимуляции врожденной им-

мунной системы. Мыши с IDO-/-нокаутом также демонстрируют увеличенный опосредуемый воспалением канцерогенез толстой кишки и резистентность к опосредуемому воспалением раку легкого и кожи (Chang et al., 2011; Yan et al., 2010).

Мыши с TDO-/-нокаутом кажутся фенотипически нормальными. Однако у мышей с нокаутом TDO имеет место 9-кратное увеличение плазменной концентрации L-Трп, в то время как мыши с IDO-/-нокаутом имели уровни L-Трп дикого типа, и это позволяет предположить, что TDO, а не IDO регулирует системный Трп. Абляция TDO увеличивает Трп в мозге, а также серотонин (5-НТ) и является поэтому модулятором тревожного поведения (Kanai et al., 2009). TDO также играет роль в поддержании морфологии мозга у взрослых мышей, тогда как TDO-/-мыши демонстрируют усиленный нейрогенез в гиппокампе и поджелудочковой зоне в течение взрослой жизни (Funakoshi et al., 2011).

Иммуномодуляция: истощение триптофана и аккумуляция кинуренина.

Иммунорегуляция метаболизмом триптофана модулирует иммунную систему путем истощения субстрата TDO/IDO (триптофана) в микросреде и аккумуляции таких продуктов как кинуренин.

Эффекторные Т-клетки особенно чувствительны к низким концентрациям триптофана, поэтому истощение существенной аминокислоты триптофана из местной микросреды приводит к анергии и апоптозу эффекторных Т-клеток. Истощение триптофана детектируется общим контролем не-дерепрессируемой киназы-2 (GCN2) (Munn et al., 2005). Активация GCN2 вызывает программу реакции стресса, которая приводит к остановке клеточного цикла, дифференцировке, адаптации или апоптозу. Т-клетки, не содержащие GCN2 у мышей, не склонны к IDO-опосредуемой анергии миелоидными клетками, включая дендритные клетки в дренирующих опухоль лимфатических узлах (Munn et al., 2005).

Метаболиты триптофана, такие как кинуренин, кинуреновая кислота, 3-гидроксикинуренин и 3-гидроксиантраниловая кислота, подавляют функцию Т-клеток и способны стимулировать апоптоз Т-клеток. Недавние исследования показали, что арилгидрокарбонный рецептор (AHR) является прямой мишенью кинуренина (Mezrich et al., 2010; Nguyen et al., 2010; Opitz et al., 2011). AHR является основным транскрипционным фактором семейства спираль-петля-спираль Per-Arnt-Sim (PAS). Поскольку кинуренин аккумулируется в опухоли, KYN связывается с AHR, перемещается в ядро и активирует транскрипцию целевых генов, регулируемых чувствительными к диоксину элементами (DREs). В Т-хелперных клетках кинуренин приводит к генерации регуляторных Т-клеток (Treg).

Фармакологические ингибиторы TDO и/или IDO имеют полезность в широком диапазоне показаний, включая инфекционные болезни, рак, неврологические состояния и множество других заболеваний.

Инфекционные заболевания и воспаление.

Инфекция бактериями, паразитами или вирусами вызывает сильный IFN- γ -зависимый воспалительный ответ. IDO может тормозить защитный иммунитет хозяина, таким образом косвенно приводя к увеличению патогенной нагрузки. Например, активность IDO уменьшает репликацию *Toxoplasma gondii* в легком, и воспалительное повреждение значительно уменьшается введением ингибитора IDO IMT после инфекции (Murakami et al., 2012). Кроме того, было обнаружено, что у мышей, инфицированных вирусом лейкемии мышей (MuLV), IDO высокоэкспрессировался, и абляция IDO увеличивала контроль репликации вируса и увеличивала выживаемость (Hoshi et al., 2010). В модели гриппа иммуносупрессивные эффекты IDO могли predispose легкие к вторичной бактериальной инфекции (van der Sluijs, et al 2006). При болезни Чагаса, которая вызвана паразитом *Trypanosoma cruzi*, кинуренин у пациентов увеличен и коррелирует с серьезностью заболевания (Maranon et al., 2013). Поэтому ингибиторы IDO могут использоваться для улучшения состояния пациентов с большим разнообразием инфекционных заболеваний и воспалительных заболеваний. Учитывая роль TDO в контроле системных уровней Трп, ингибиторы TDO могут также использоваться для улучшения состояния пациентов с большим разнообразием инфекционных заболеваний и воспалительных заболеваний.

IDO и иммунитет к кишечным бактериям.

IDO играет роль в регуляции мукозного иммунитета к микрофлоре и микрофауне кишечника. Было показано, что IDO регулирует индуцируемую условно-патогенными организмами продукцию антител в пищеварительном тракте; мыши с дефицитом IDO имеют увеличенные начальные уровни иммуноглобулина А (IgA) и иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке и увеличенный IgA в секретах кишечника. Вследствие повышенной продукции антител мыши с дефицитом IDO были более резистентными к микробной колонизации кишечника грамотрицательным тонкокишечным бактериальным патогеном *Citrobacter rodentium*, чем мыши дикого типа. Мыши с дефицитом IDO также демонстрировали усиленную резистентность к колиту, вызванному инфекцией *C. rodentium* (Harrington et al., 2008).

Поэтому фармакологическое нацеливание активности IDO может предоставить новый подход к контролю иммунитета кишечника и борьбе с патологией, вызванной тонкокишечными патогенами, включая колит (Harrington et al., 2008).

ВИЧ-инфекция.

Пациенты, инфицированные ВИЧ, имеют хронически сниженные уровни плазменного триптофана и повышенные уровни кинуренина и увеличенную экспрессию IDO (Fuchs et al., 1990 и Zangerle et al., 2002).

У пациентов с ВИЧ повышающая регуляция IDO подавляет иммунные ответы на антигены ВИЧ,

способствуя уклонению вируса от механизмов иммунологического надзора. ВИЧ вызывает высокие уровни экспрессии IDO, когда он инфицирует человеческие макрофаги *in vitro* (Grant et al., 2000), и инфицирование мозга вирусом иммунодефицита обезьян (SIV) *in vivo* индуцирует экспрессию IDO клетками макрофагального происхождения (Buridi et al., 2002).

Патогенез ВИЧ характеризуется истощением CD4+ Т-клеток и хронической активацией Т-клеток, приводя в конечном счете к СПИДу (Douek et al., 2009). CD4+ Т-хелперные клетки (TH) обеспечивают защитный иммунитет и иммунную регуляцию через различные функциональные субпопуляции иммунных клеток, включая TH1, TH2, Т-регуляторные (Treg) и TH17 клетки. Прогрессирующий ВИЧ связан с утратой клеток TH17 и взаимным увеличением фракции иммуносупрессивных клеток Treg. Потеря баланса TH17/Treg связана с индукцией IDO миелоидными антиген-презентирующими дендритными клетками (Favre et al., 2010). Потеря баланса TH17/Treg *in vitro* опосредуется непосредственно ближайшим катаболитом триптофана в метаболизме IDO, 3-гидроксиантраниловой кислотой. Поэтому при прогрессирующем ВИЧ индукция IDO способствует инверсии баланса TH17/Treg и поддержанию хронического воспалительного состояния (Favre et al., 2010). Поэтому ингибиторы IDO могут быть использованы в отношении баланса TH17/Treg при ВИЧ.

Сепсис-индуцированная гипотензия.

Системное воспаление, такое как сепсис, характеризуется артериальной гипотензией и синдромом системного воспалительного ответа (Riedemann et al., 2003). Связанное увеличение циркуляции провоспалительных цитокинов, включая интерферон- γ (IFN- γ), приводит к бесконтрольной продукции эффекторных молекул, таких как реакционноспособные формы кислорода и азота, которые сами могут способствовать патологии (Riedemann et al., 2003).

Метаболизм триптофана до кинуренина посредством IDO, экспрессированной в эндотелиальных клетках, способствует расслаблению артериальных сосудов и контролю кровяного давления (Wang et al., 2010). Инфекция мышей малярийными паразитами (*Plasmodium berghei*) и экспериментальная индукция эндотоксемии приводили к эндотелиальной экспрессии IDO, результатом чего было снижение плазменных уровней триптофана, увеличение уровней кинуренина и гипотензия. Фармакологическое ингибирование IDO увеличивало кровяное давление у мышей с системным воспалением, но не у мышей с дефицитом IDO или интерферона- γ , который требуется для индукции IDO. Артериальная релаксация под действием кинуренина была опосредована активацией путей аденилат- и растворимой гуанилатциклазы. (Wang et al., 2010). Поэтому ингибиторы IDO (и TDO, учитывая его роль в контроле системных уровней Trp) могут быть использованы в лечении сепсис-индуцированной гипотензии.

Расстройства ЦНС.

В центральной нервной системе оба поведения TRP, который действует как предшественник и кинуренина, и серотонина, являются путями, представляющими интерес и важность.

Метаболиты, продуцируемые в кинурениновом пути, играют роль в патологическом механизме нейровоспаления и нейродегенеративного нарушения (представленном на фиг. 2). Первым стабильным промежуточным соединением кинуренинового пути является KYN. Впоследствии продуцируется несколько нейроактивных промежуточных соединений. Они включают кинуреновую кислоту (KYNA), 3-гидроксикинуренин и хинолиновую кислоту (3-НК) (QUIN). 3-НК и QUIN проявляют нейротоксичность через разные механизмы; 3-НК является мощным генератором свободных радикалов (Hiraku et al., 1995; Ishii et al., 1992; Thevandavakkam et al., 2010), тогда как QUIN представляет собой агонист эксайтотоксического рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) (Schwarcz et al., 1983; Stone and Perkins, 1981). KYNA, с другой стороны, имеет нейропротекторные свойства как антагонист моторных аминокислотных рецепторов и акцептор свободных радикалов (Carpenedo et al., 2001; Foster et al., 1984; Goda et al., 1999; Vecsei and Beal, 1990). Изменения в уровнях концентрации кинуренинов могут сместить баланс к патологическим состояниям. Способность влиять на метаболизм, смещая его к нейропротекторной ветви кинуренинового пути, т.е. к синтезу кинуреновой кислоты (KYNA), может быть одним выбором в профилактике нейродегенеративных заболеваний.

В ЦНС кинурениновый путь присутствует в разной степени в большинстве типов клеток. Инфильтрующие макрофаги, активированная микроглия и нейроны имеют полный репертуар ферментов кинуренинового пути. С другой стороны, в нейропротекторных астроцитах и олигодендроцитах отсутствует фермент кинуренин-3-монооксигеназа (KMO) и IDO соответственно, и они неспособны к синтезу эксайтотоксина, хинолиновой кислоты (QUIN) (Guillemin et al., 2000; Lim et al., 2007). TDO экспрессируется в низких количествах в мозге и индуцируется TRP или кортикостероидами (Salter and Pogson 1985; Miller et al., 2004).

Учитывая роль TDO и IDO в патогенезе нескольких расстройств центральной нервной системы, а также роль TDO в контроле системных уровней Trp, ингибиторы IDO и/или TDO могут использоваться для улучшения состояния пациентов с большим разнообразием заболеваний ЦНС и нейродегенерации.

Боковой амиотрофический склероз.

Боковой амиотрофический склероз (ALS) или болезнь Лу Герига, является прогрессирующим и летальным нейродегенеративным заболеванием, поражающим двигательную систему. ALS приводит к се-

лективной атаке и деструкции мотонейронов в двигательной области коры головного мозга, стволе мозга и спинном мозге.

Хотя множественные механизмы, вероятно, будут способствовать ALS, кинурениновый путь, активированный во время нейровоспаления, представляется способствующим фактором. Начальное воспаление может приводить к нелетальным повреждениям мотонейронов лиц с восприимчивой генетической конституцией, в свою очередь вызывая прогрессирующий воспалительный процесс, который активирует в микроглии продукцию нейротоксичных метаболитов кинуренина, которые далее разрушают мотонейроны.

В головном и спинном мозге пациентов с ALS наблюдалось большое число активированной микроглии, реактивных астроцитов, Т-клеткой и инфильтрующих макрофагов (Graves et al., 2004; Henkel et al., 2004). Эти клетки высвобождают воспалительные и нейротоксичные медиаторы, среди прочих, IFN- γ , самый мощный индуктор IDO (McGeer and McGeer 2002). Нейронная и микроглиальная экспрессия IDO при ALS увеличена в двигательной области коры головного мозга и спинном мозге (Chen et al., 2010). Было предположено, чтобы высвобождение иммунных активирующих агентов активирует ограничивающий уровень фермент КР, IDO, который продуцирует метаболиты, такие как нейротоксин QUIN. Поэтому ингибирование IDO, по-видимому, уменьшает синтез нейротоксичного QUIN, который явно участвует в патогенезе ALS.

Болезнь Гентингтона.

Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой генетическое аутосомное доминантное нейродегенеративное нарушение, вызванное экспансией повторов CAG в ген гентингтина (htt). Пациенты, страдающие HD, демонстрируют прогрессивные моторные дисфункции, характеризующиеся аномалиями произвольных и непроизвольных движений (хореоатетоз), и психиатрические и когнитивные нарушения. Прижизненный мониторинг метаболитов в пути KYN обеспечивает один из нескольких биомаркеров, который коррелирует с числом повторов CAG, и, следовательно, серьезностью нарушения (Forrest et al., 2010). Посмертные очень высокие уровни QUIN обнаруживаются в областях нейродегенерации, в то время как стриатальные глутаматэргические нейроны, на которые QUIN действует как эксайтотоксин, являются основным классом, исчезающим при заболевании. Важно отметить, что абляция TDO в модели *Drosophila* болезни Гентингтона уменьшала нейродегенерацию (Campesan et al., 2011).

Болезнь Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой возрастное нейродегенеративное нарушение, характеризующееся потерей нейронов и деменцией. Гистопатология этого заболевания проявляется в аккумуляции внутриклеточного β -амилоида (A β) и последующем формировании сенильных бляшек, а также в присутствии нейрофибриллярных клубков в определенных отделах головного мозга, связанных с изучением и памятью. Патологические механизмы, лежащие в основе этого заболевания, все еще спорны, однако растет число свидетельств связи метаболитов КР с развитием и прогрессией AD.

Было показано, что A β (1-42) может активировать первичную культивируемую микроглию и индуцировать экспрессию IDO (Guillemin et al., 2003; Walker et al., 2006). Кроме того, суперэкспрессия IDO и увеличенная продукция QUIN наблюдались в микроглии, ассоциированной с амилоидными бляшками в мозге пациентов с AD (Guillemin et al., 2005). Было показано, что QUIN приводит к гиперфосфорилированию tau в корковых нейронах человека (Rahman et al., 2009). Таким образом, суперэкспрессия IDO и повышенная активация КР в микроглии участвуют в патогенезе AD.

Имеется также свидетельство участия TDO в болезни Альцгеймера. TDO положительно регулируется в мозге пациентов и на модели AD на мышах. Кроме того, TDO совместно локализуется с хинолиновой кислотой, нейрофибриллярными клубками-tau и отложениями амилоида в гиппокампе пациентов с AD (By et al., 2013). Поэтому кинурениновый путь сверхактивирован при AD, и TDO и IDO и могут участвовать в формировании нейрофибриллярного клубка и связаны с образованием сенильных бляшек.

Психические расстройства и боль.

Большая часть триптофана процессируется через кинурениновый путь. Небольшая часть триптофана процессируется до 5-НТ и, следовательно, до мелатонина, которые оба являются также субстратами для IDO. Давно известно, что среди других эффектов острое истощение триптофана может вызывать депрессивный эпизод и вызывает глубокое изменение в настроении даже у здоровых людей. Эти наблюдения хорошо связываются с клинической выгодой серотонинэргических лекарственных средств как для улучшения настроения, так и для стимуляции нейрогенеза.

Сопутствующее проявление депрессивных симптомов, использование кинуренинового пути при воспалении и выясняющаяся связь между TDO и опосредуемым глюкокортикоидом стрессовым ответом также играют роль в лечении хронической боли (Stone and Darlington 2013).

Пациенты, страдающие шизофренией, демонстрируют увеличенные уровни KYN как в CSF, так и в мозговой ткани, особенно фронтальной коре. Это было связано с "гипофронтальностью", наблюдаемой при шизофрении. Действительно, грызуны, получающие лечение нейролептиками, демонстрируют выраженное сокращение лобных уровней KYN. Эти изменения были связаны со сниженным КМО и ЗНАО. Полученные данные включают ассоциацию между полиморфизмом КМО, увеличенным CSF KYN и ши-

зофренией (Holtze et al., 2012). В целом, существует потенциал для манипуляций в этом пути, чтобы получить как прокогнатный, так и нейрорепрессивный эффект.

Боль и депрессия часто являются коморбидными нарушениями. Было показано, что IDO1 играет ключевую роль в этой коморбидности. Недавние исследования показали, что активность IDO связана (а) с уменьшенным содержанием серотонина и депрессией (Dantzer et al., 2008; Sullivan et al., 1992) и (b) увеличенным содержанием кинуренина и нейропластическими изменениями через действие его производных, таких как хинолиновая кислота, на глутаматные рецепторы (Heyes et al., 1992).

У крыс хроническая боль индуцировала депрессивное поведение и повышающую регуляцию IDO в двустороннем гиппокампе. Повышающая регуляция IDO приводила к увеличению отношения кинуренин/триптофан и уменьшению отношения серотонин/триптофан в двустороннем гиппокампе. Кроме того, генный нокаут IDO или фармакологическое ингибирование гиппокампальной активности IDO уменьшали как ноцицептивное, так и депрессивное поведение (Kim et al., 2012).

Так как провоспалительные цитокины участвуют в патофизиологии боли и депрессии, регуляция IDO в мозге провоспалительными цитокинами служит критической механистической связью в коморбидном отношении между болью и депрессией посредством регуляции метаболизма триптофана.

Рассеянный склероз.

Рассеянный склероз (MS) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительными поражениями в белом веществе нервной системы, состоящее в специфическом иммунном ответе на миелиновую оболочку, приводящем к воспалению и утратой аксонов (Trapp et al., 1999; Owens, 2003).

Аккумуляция нейротоксичных метаболитов кинуренина, вызванная активацией иммунной системы, участвует в патогенезе MS. Было обнаружено, что QUIN селективно повышен в спинном мозге крыс с EAE, аутоиммунной модели животных MS (Flanagan et al., 1995). Было сделано предположение о макрофагальном происхождении повышенного QUIN при EAE. QUIN является инициатором перекисидирования липидов, и высокие локальные уровни QUIN около миелина могут способствовать демиелинизации при EAE и возможно MS.

Интерферон бета 1b (IFN- β 1b) индуцирует метаболизм КР в макрофагах в концентрациях, сопоставимых с найденными в сыворотке пациентов, получавших лечение IFN- β , что может быть ограничивающим фактором в его эффективности в лечении MS (Guillemin et al., 2001). После введения IFN- β увеличенные уровни кинуренина и отношение кинуренин/триптофан были найдены в плазме пациентов MS, получающих инъекцию IFN- β , по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на индукцию IDO, осуществляемую IFN- β (Amirkhani et al., 2005). IFN- β 1b приводит к продукции QUIN в концентрациях, достаточных, чтобы нарушить способность нейронных дендритов интегрировать поступающие сигналы и убивать олигодендроциты (Sammer 2001). У пациентов, получающих лечение IFN- β 1b, сопутствующая блокада КР ингибитором IDO/TDO может улучшить у них эффективность IFN- β 1b.

Болезнь Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой распространенное нейродегенеративное нарушение, характеризующееся потерей допаминергических нейронов и локализованным нейровоспалением.

Болезнь Паркинсона связана с хронической активацией микроглии (Gao and Hong, 2008). Активация микроглии высвобождает нейротоксичные вещества, включая реактивные формы кислорода (ROS) и провоспалительные цитокины, такие как INF- γ (Block et al., 2007), мощный активатор КР через индукцию экспрессии IDO. КР в активированной микроглии приводит к повышающей регуляции ЗНК и QUIN. ЗНК токсичен прежде всего в результате преобразования в ROS (Okuda et al., 1998). Совместное воздействие ROS и опосредуемой рецептором NMDA эксайтотоксичности QUIN способствует дисфункции нейронов и их гибели (Braidy et al., 2009; Stone and Perkins, 1981). Однако пиколиновая кислота (PIC), продуцируемая посредством активации КР в нейронах, обладает способностью защищать нейроны от QUIN-индуцированной нейротоксичности, будучи агонистом NMDA (Jhamandas et al., 1990). Микроглия может становиться сверхактивированной провоспалительными медиаторами и стимулами из погибающих нейронов и вызывать бесконечный цикл дальнейшей активации микроглии - микроглиоз. Чрезмерный микроглиоз вызывает нейротоксичность по отношению к соседним нейронам и приводит к гибели нейронов, способствуя развитию болезни Паркинсона (Zinger et al. 2011).

Поэтому PD связана с дисбалансом между двумя главными ветвями КР в пределах мозга. Синтез KYNA астроцитами уменьшается и одновременно увеличивается продукция QUIN микроглией.

ВИЧ.

Пациенты с ВИЧ, особенно со связанной с ВИЧ деменцией (Kandaneeratchi & Brew 2012), часто имеют значительно увеличенные уровни KYN в CSF. Эти уровни непосредственно связаны с развитием нейрокогнитивного нарушения и часто присутствие серьезных психотических симптомов (Stone & Darlington 2013).

Рак.

Понятно, что опухоли могут индуцировать толерантность к своим собственным антигенам. Катаболизм триптофана при раке все более и более распознается как важный микрофактор внешней среды, ко-

который подавляет иммунные ответы против опухоли. Истощение триптофана и аккумуляция иммуносупрессивных кatabолитов триптофана, таких как кинуренин, создают иммуносупрессивную среду в опухолях и в дренирующих опухоль лимфатических узлах, вызывая Т-клеточную анемию и апоптоз. Такая иммуносупрессия в микросреде опухоли может помочь раковым образованиям избежать иммунного ответа и увеличить онкогенность (см. Adam et al., 2012).

Недавно выяснилось, что как TDO, так и IDO участвуют в развитии опухоли. Индивидуально TDO или IDO, как было обнаружено, суперэкспрессируются в различных раковых образованиях, кроме того, несколько случаев рака суперэкспрессируют как TDO, так и IDO. TDO и IDO опосредуют иммуносупрессивные эффекты через метаболизм Trp в кинуренин, вызывая трансдукцию нисходящих сигналов через GCN2, mTOR и AHR, что может оказывать влияние на дифференцировку и пролиферацию Т-клеток. Кроме того, экспрессия IDO активированными дендритными клетками может активировать регуляторные Т-клетки (Tregs) и ингибировать специфические к опухоли эффекторные CD8⁺ Т-клетки, таким образом составляя механизм, которым иммунная система может ограничивать чрезмерную лимфоцитарную реактивность (см. Platten et al., 2012).

IDO.

Было показано, что увеличенная экспрессия IDO является независимой прогностической переменной в отношении сниженной выживаемости пациентом с острым миелоидным лейкозом (AML), мелко-клеточным раком легкого, меланомой, раком яичника, колоректальным раком, раком поджелудочной железы и эндометрия (Okamoto et al., 2005; Ino et al., 2006). Действительно, сыворотка от больных раком имеет более высокие отношения кинуренин/триптофан, чем сыворотка от здоровых добровольцев (Liu et al., 2010; Weinlich et al., 2007; Huang et al., 2002). Уровень экспрессии IDO, как также было показано, коррелировал с числом инфильтрирующих опухоль лимфоцитов у пациентов, страдающих колоректальным раком (Brandacher et al., 2006).

В преклинических моделях трансфекция иммуногенных опухолевых клеток рекомбинантной IDO предотвратила их отторжение у мышей (Uyttenhove et al., 2003). В то время как абляция экспрессии IDO привела к снижению уровня и роста 7,12-диметилбенз(а)антрацениндуцированных предраковых папиллом кожи (Muller et al., 2008). Кроме того, ингибирование IDO замедляет рост опухоли и восстанавливает противоопухолевый иммунитет (Koblish et al., 2010) и ингибирование IDO синергически взаимодействует с цитотоксическими средствами, вакцинами и цитокинами, индуцируя мощную противоопухолевую активность (Uyttenhove et al., 2003; Muller et al., 2005; Zeng et al., 2009).

TDO.

TDO преобладающе экспрессируется в печени и, как считается, регулирует системные концентрации Trp, однако TDO, как было обнаружено, часто активируется и конститутивно экспрессируется в клетках глиомы. Было показано, что происходящий от TDO KYN подавляет иммунные ответы против опухоли и промотирует выживание и подвижность опухолевых клеток через AhR аутокринным образом (Opitz et al., 2011). Было также показано, что TDO увеличен в случаях гепатоцеллюлярного рака у человека и обнаруживается спорадически при других раковых заболеваниях. В преклинической модели экспрессия TDO предотвращала отторжение трансплантатов опухоли предварительно иммунизированными мышами. Системное введение ингибитора TDO, LM10, восстанавливало способность мышей отторгать TDO-экспрессирующие опухоли (Pilotte et al., 2012).

Поэтому ингибиторы TDO или IDO могут иметь широкую терапевтическую эффективность в лечении рака. Также двойные ингибиторы, блокирующие как TDO, так и IDO, могут демонстрировать улучшенную клиническую эффективность, нацеливаясь на оба этих ключевых фермента Trp-метаболизма, и также пригодны для лечения более широкой популяции пациентов: в серии 104 человеческих линий опухоли различных гистологических типов 20 опухолей экспрессировали только TDO, 17 экспрессировали только IDO и 16 экспрессировал оба фермента. Поэтому нацеливание как на IDO, так и на TDO позволило бы достигать 51% опухолей вместо 32% с IDO1 или 35% с одним только TDO (Pilotte et al., 2012). Кроме того, учитывая роль TDO в контроле системных уровней Trp, ингибиторы TDO могут также использоваться для улучшения состояния пациентов с большим разнообразием раковых и неопластических заболеваний, которые не экспрессируют TDO.

Ингибирование IDO и/или TDO существенно снижает уровни кинуренина, заделывая бреши в иммунной системе, позволяющей ей атаковать и уничтожать опухоли. В то время как имеется свидетельство, что ингибитор TDO/IDO может быть использован как автономный агент, ингибиторы этого типа будут особенно эффективными при использовании в комбинации с другими иммунотерапиями рака. Фактически, повышающая регуляция экспрессии IDO была идентифицирована как механизм, которым опухоли получают резистентность к блокирующему CTLA-4 антителу ипилимумабу. Ипилимумаб блокирует костимулирующую молекулу CTLA-4, заставляя специфические к опухоли Т-клетки оставаться в активированном состоянии. Мыши с нокаутом по IDO, обработанные анти-CTLA-4 антителом, демонстрируют поразительное замедление роста опухоли меланомы B16 и увеличенную общую выживаемость по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, блокада CTLA-4 показывает сильный синергизм с ингибиторами IDO, опосредуя отторжения опухоли. О подобных данных также сообщалось в отношении ингибиторов IDO в комбинации с анти-PD1 и анти-PDL-1 антителами (Holmgard et al., 2013).

Агенты, которые будут влиять на иммуносупрессивную среду, могут также быть релевантными для терапии с использованием химерного антигенного Т-клеточного рецептора (CAR-T), чтобы увеличить эффективность и реакции пациента.

Другие заболевания.

Хотя эти эффекты представляют собой защитные стратегии борьбы инфекцией и воспалением, они могут иметь непреднамеренные последствия, потому что кинуренины, сформированные во время IDO- и TDO-опосредованного разрушения триптофана, могут химически модифицировать белки и, как было показано, являются цитотоксическими (Morita et al., 2001; Okuda et al., 1998). При ишемической болезни сердца воспаление и иммунная активация связаны с увеличенными уровнями в крови кинуренина (Wirlleitner et al., 2003), возможно через интерферон- γ -опосредованную активацию IDO. При экспериментальной хронической почечной недостаточности активация IDO приводит к увеличенным уровням в крови кинуренинов (Tankiewicz et al., 2003), и у пациентов с уремией кинуренин-модифицированные белки присутствуют в моче (Sala et al., 2004). Далее почечная экспрессия IDO может быть вредной при воспалении, потому что она усиливает повреждение клеток канальцев.

Общая анестезия, к сожалению, является миметиком многих из этих эффектов, вызывающих стресс и воспалительные процессы. Когнитивная дисфункция после анестезии часто коррелирует с этими осложнениями. Недавно было показано, что эти дефициты коррелируют с изменениями маркеров кинуренинового пути, но не цитокинами, у пациентов после операции на сердце и в восстановлении пациентов, перенесших инсульт (Stone and Darlington 2013).

Катаракты.

Катаракта представляет собой помутнение хрусталика в глазу, которое приводит к снижению зрения. Недавние исследования позволили предположить, что кинуренины могут химически модифицировать структуру белка в хрусталике человека, приводя к формированию катаракты. В человеческом хрусталике активность IDO присутствует, главным образом, в переднем эпителии (Takikawa et al., 1999). Несколько кинуренинов, таких как кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (3ОНKYN) и 3-гидроксикинуренин глюкозид (3ОНKG), были обнаружены в хрусталике; где они, как считается, защищают сетчатку, поглощая УФ-свет, поэтому обычно упоминаются как УФ-фильтры. Однако несколько недавних исследований показывают, что кинуренины подвержены удалению аминокислотной группы и окислению, образуя α,β -ненасыщенные кетоны, которые химически реагируют и модифицируют белки хрусталика (Taylor et al., 2002). Кинуренин-опосредуемая модификация может способствовать модификациям белка хрусталика в ходе старения и катарактогенезу. Они могут также уменьшить шаперонную функцию α -кристаллина, которая необходима для поддержания прозрачности хрусталика.

У трансгенных линий мышей, которые суперэкспрессируют человеческую IDO в хрусталике, развивалась двусторонняя катаракта в течение 3 месяцев после рождения. Было продемонстрировано, что IDO-опосредуемая продукция кинуренинов приводит к дефектам в клеточной дифференцировке волокна и их апоптозу (Mailankot et al., 2009). Поэтому ингибирование IDO может замедлить прогрессию формирования катаракты.

Женское репродуктивное здоровье.

Эндометриоз.

Эндометриоз, присутствие эндометрия вне полости матки, является распространенным гинекологическим заболеванием, причиняя боль в животе, диспареунию и бесплодие. С помощью микроматричного анализа было обнаружено, что экспрессия IDO была выше в эндометрии женщин с эндометриозом (Burney et al., 2007 и Aghajanova et al., 2011). Кроме того, было показано, что IDO увеличивала выживание и инвазивность стромальных клеток эндометрия (Mei et al., 2013). Поэтому ингибитор IDO/TDO может использоваться в качестве средства для лечения эндометриоза.

Контрацепция и аборт.

Процесс имплантации эмбриона требует механизмов, которые предотвращают отторжение аллотрансплантата; и толерантность к эмбриональному аллотрансплантату представляет собой важный механизм поддержания беременности. Клетки, экспрессирующие IDO в фетоматеринском интерфейсе, защищают аллогенный плод от летального отторжения в результате материнских иммунных ответов. Ингибирование IDO путем экспонирования беременных мышей к действию 1-метилтриптофана индуцировало опосредуемое Т-клетками отторжение аллогенных концептусов, тогда как сингенные концептусы не были затронуты; это позволяет предположить, что экспрессия IDO в эмбрионально-материнской поверхности необходима, чтобы предотвратить отторжение эмбрионального аллотрансплантата (Munn et al., 1998). Растущие данные показывают, что продукция и нормальная функция IDO в эмбрионально-материнской поверхности могут играть важную роль в толерантности к беременности (Durr and Kindler, 2013). Поэтому ингибитор IDO/TDO может использоваться в качестве противозачаточного средства или средства для прерывания беременности.

На основе вышесказанного авторы изобретения решили, что существует сильное обоснование терапевтической полезности лекарственных средств, которые блокируют активность TDO и/или IDO, в лечении вышеупомянутых заболеваний, состояний и нарушений.

Учитывая вышесказанное, целью настоящего изобретения является получение ингибиторов TDO или IDO и, в частности, ингибиторов TDO и IDO для применения в медицине. Другой целью является получение фармацевтических композиций, включающих такие ингибиторы, и, в частности, получение соединений и фармацевтических композиций для лечения рака, воспалительного состояния, инфекционного заболевания, заболевания или расстройства центральной нервной системы и других заболеваний, состояний и нарушений. Также цель заключается в разработке способов синтеза соединений.

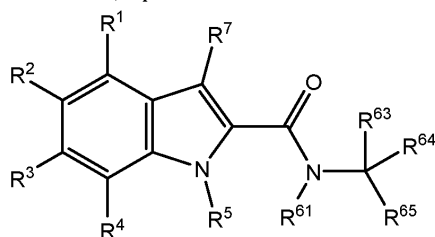
В WO 2012/084971 раскрыты соединения, которые подобны соединениям по изобретению, но которые не имеют атома, присоединенного двойной связью к атому кислорода, в отличие от такового в заместителе R^6 в соединениях по изобретению. Эти соединения раскрыты как являющиеся прямыми антибактериальными средствами. Ингибирование IDO и TDO не упомянуто и там также не раскрыто, что соединения имеют TDO- или IDO-ингибирующую активность или фармакологию, связанную с механизмом IDO или TDO.

В каждом из WO 94/19321 и WO 2014/009794 раскрыты соединения для лечения ВИЧ. Некоторые соединения подобны соединениям по изобретению, но в WO 94/19321 указано, что они являются прямыми ингибиторами обратной транскриптазы, тогда как в WO 2014/009794 указано, что они являются прямыми противовирусными средствами. Ингибирование IDO и TDO не упомянуто и там также не раскрыто, что соединения имеют TDO- или IDO-ингибирующую активность или фармакологию, связанную с механизмом IDO или TDO.

В WO 2008/002674 и WO 03/035621 раскрыты ингибиторы протеинкиназы и фосфатазы, которые могут использоваться, среди прочего, в лечении рака. Некоторые такие соединения подобны исследованным авторами настоящего изобретения, но ингибирование IDO и TDO не упомянуто и там также не раскрыто, что соединения имеют TDO- или IDO-ингибирующую активность или фармакологию, связанную с механизмом IDO или TDO, т.е. абляцию истощения триптофана/продукции кинуренина, со связанным увеличением Т-клеточной пролиферации и иммунного ответа на опухоль.

Ранее Dolusic et al. протестировали соединения индола, чтобы определить их IDO-ингибирующую активность (European Journal of Medicinal Chemistry 46 (2011) 3058-3065; Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 19(4), 2011, pp. 1550-1561). В этом исследовании было определено, что некоторые соединения индола с кетонными заместителями в положении 2 могут быть использованы в качестве ингибиторов IDO. Однако было обнаружено, что активность таких соединений была в лучшем случае маргинальной. Было сделано заключение, что амидное соединение типа, который исследовали авторы изобретения, не было эффективным ингибитором по сравнению с кетонными соединениями. Однако авторы изобретения теперь определили, что Dolusic et al. ошибались в отношении таких амидных соединений в том, что некоторые карбонильные соединения со смежными гетероатомами очень активны.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению, являющемуся ингибитором триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) для применения в медицине, или его фармацевтически приемлемой соли, причем это соединение имеет следующую формулу:



в которой каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, $-CN$, C_1-C_6 алкила, галогенированного C_1-C_6 алкила, OH , C_1-C_7 алкокси, $-OCF_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NHMe$, $-NH-SO_2Me$, $-NH-SO_2Et$, $-NH-SO_2Pr$ и $-NH-SO_2iPr$;

R^5 представляет собой H;

R^7 выбран из H и C_1-C_6 алкила;

R^{61} выбран из H и C_1-C_6 алкила и

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-6-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, оксазол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила, изоксазол-5-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ил; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила, $-C(O)$ -метила, $-S(O)_2$ -метила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

В формулах, приведенных здесь, все таутомерные формы входят в рамки изобретения.

В контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором TDO, если его присутствие способно предотвращать, ослаблять или замедлять превращение триптофана в N-формилкинуренин действием TDO по сравнению с тем же самым превращением в его отсутствие. Точно так же в контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором IDO, если его присутствие способно предотвращать, ослаблять или замедлять превращение триптофана в N-формилкинуренин действием IDO по сравнению с тем же самым превращением в его отсутствие. Предпочтительно соединение считается ингибитором TDO, если его ингибирующая активность достаточно высока, чтобы получить оценку "+" в тесте, основанном на клетках человеческой глиобластомы A172, как описано в примерах. Предпочтительно соединение считается ингибитором IDO, если его ингибирующая активность достаточно высока, чтобы получить оценку "+" в тесте, основанном на клетках аденокарциномы яичника SKOV-3, как описано в примерах. Соединения по изобретению могут быть селективными ингибиторами TDO, или селективными ингибиторами IDO, или могут быть ингибиторами как IDO, так и TDO.

Дополнительно настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемой добавкой или эксципиентом.

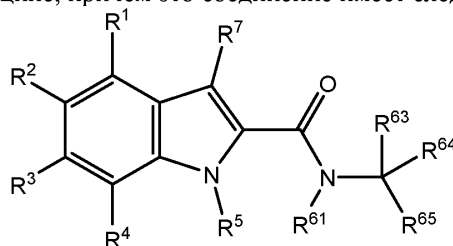
Изобретение будет теперь объяснено более подробно только в качестве примера со ссылкой на следующие чертежи.

Фиг. 1 показывает схематическую диаграмму катаболизма триптофана на протяжении КР (из "The Kynurenine Pathway in Brain Tumour Pathogenesis", Adam et al., 2012, Cancer Res 72:5649-57).

Фиг. 2 показывает схематическое описание участия кинуренина в расстройствах ЦНС (из "The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders", Stone and Darlington. Br. J. Pharmacol. 2013 169 (6): 1211-27).

Соединения, используемые в изобретении, будут теперь описаны более подробно.

Как было описано, изобретение относится к соединению, являющемуся ингибитором триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицине, причем это соединение имеет следующую формулу:



в которой каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, галогенированного C_1 - C_6 алкила, -OH, C_1 - C_7 алкокси, -OCF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHMe, -NH-SO₂Me, -NH-SO₂Et, -NH-SO₂Pr и -NH-SO₂iPr;

R^5 представляет собой H;

R^7 выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

R^{61} выбран из H и C_1 - C_6 алкила и

R^{63} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-6-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, оксазол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила, изоксазол-5-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ил; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила, -C(O)-метила, -S(O)₂-метила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

Как было упомянуто, ранее Dolusic et al. протестировали соединения индола, чтобы определить их IDO-ингибирующую активность, и это исследование позволило определить, что некоторые соединения индола с кетонными заместителями в положении 2 могут быть использованы в качестве ингибиторов IDO, хотя и с незначительной активностью. Dolusic et al. пришли к заключению, что подобное амидное соединение не было эффективным ингибитором по сравнению с кетонными соединениями. Однако авторы изобретения теперь обнаружили, что Dolusic et al. ошибались в отношении амидных соединений в том, что некоторые карбонильные соединения со смежными гетероатомами очень активны. Амидное соединение, описанное Dolusic (соединение REF), не активно и поэтому не заявлено в рамках изобре-

ния, которое распространяется только на активные соединения. Оно, однако, использовалось в качестве референсного соединения в тестировании соединений по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, как определено выше, в котором

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, -CN, метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, -CF₃, -CHF₂, -OH, -O-метила, -O-этила, -O-пропила и -OCF₃;

R^5 представляет собой H;

R^7 выбран из H и метила;

R^{61} выбран из H, метила, этила, пропила и изопропила;

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ил; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азиридиныла, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

В других вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена и метила;

R^2 выбран из галогена, -CN, метила, этила, пропила, изопропила, -CF₃, -CHF₂, -OH, -O-метила, -O-этила, -O-пропила и -OCF₃; и

каждый из R^5 и R^7 представляет собой H.

В этих соединениях в некоторых вариантах осуществления R^{61} представляет собой H. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, когда R^{61} представляет собой H, R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ила; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления

каждый из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой H;

R^2 выбран из галогена, -CN, метила, этила, -CF₃, -O-метила и -OCF₃;

каждый из R^5 и R^{61} представляет собой H;

R^7 представляет собой H;

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ила; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное незамещенное насыщенное карбоциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В этих соединениях в некоторых вариантах осуществления

каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, метила, этила и галогена;

R^2 выбран из H, метила, этила, пропила, -O-метила, -O-этила, -O-пропила, -O-CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CN, F, Cl и Br;

каждый из R^5 и R^7 представляет собой H;

R^{61} выбран из H, метила и этила;

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азиридиныла, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

R^{65} выбран из

пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-5-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

В этих соединениях в других вариантах осуществления

каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, метила и галогена;

R^2 выбран из метила, этила, -O-метила, -O-этила, F, Cl, Br и -CN;

каждый из R^5 , R^7 и R^{61} представляет собой H;

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила;

R^{65} выбран из

пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;
 пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;
 пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;
 пиразол-5-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

В этих соединениях в еще других вариантах осуществления

каждый из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой H;

R^2 выбран из метила, этила, F, Cl, Br и -CN;

каждый из R^5 , R^7 и R^{61} представляет собой H;

R^{63} и R^{64} вместе образуют циклопропил;

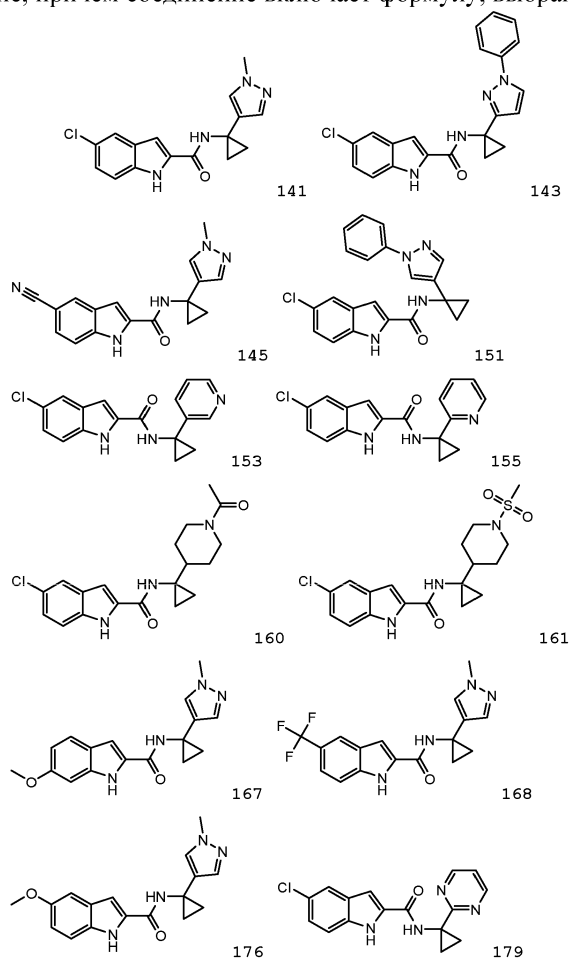
R^{65} выбран из

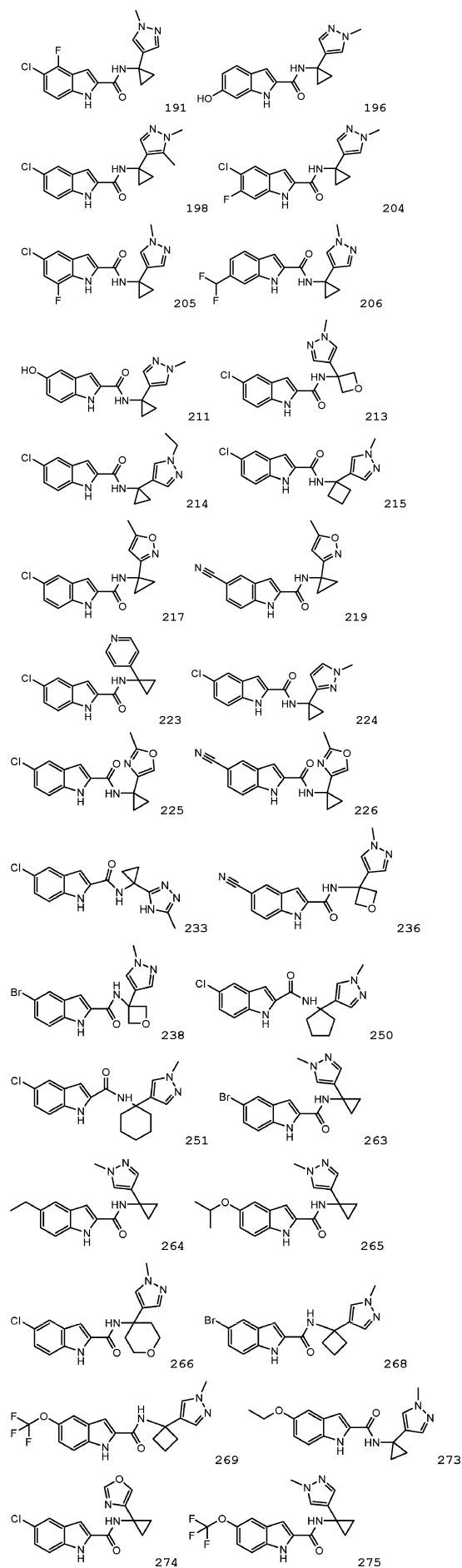
пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом; и

пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, ингибирующему TDO или IDO, для применения в медицине, причем соединение включает формулу, выбранную из одной из следующих:





В приведенных выше соединениях, если стереохимия не указана в хиральном центре, изобретение также включает как изолированные энантиомеры, так и рацемическую смесь. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению распространяются на изолированные энантиомеры и/или смесь двух или более энантиомеров, и/или смесь двух или больше диастереомеров (например, если имеется более одного хирального центра), и/или смесь двух или более эпимеров, и/или рацемические смеси. В дополнение к этому приведенные выше формулы (и все формулы, приведенные здесь) представляют все таутомерные формы, эквивалентные соответствующей формуле.

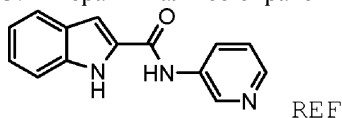
В контексте настоящего изобретения медицинское применение особенно не ограничено при условии, что оно представляет собой применение, облегчаемое ингибирующим действием соединения TDO и/или IDO. Таким образом, соединения по изобретению могут быть использованы при любом заболевании, состоянии или нарушении, которое может быть предотвращено, облегчено или вылечено с использованием ингибитора IDO и/или TDO. Например, оно может включать болезненное состояние и/или нарушение, выбранное из следующих: рак, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание, заболевание или нарушение центральной нервной системы, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность, когнитивная дисфункция после анестезии, болезненное состояние и/или нарушение, относящееся к женскому репродуктивному здоровью, включая контрацепцию или аборт, и катаракты.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как определено выше. Композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемую добавку и/или эксципиент. В фармацевтической композиции соединение, как определено выше, может присутствовать в форме, описанной выше, но может альтернативно быть в форме, подходящей для улучшения биодоступности, растворимости и/или активности, и/или может быть в форме, подходящей для улучшения рецептуры. Таким образом, соединение может быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Композиция обладает способностью ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и может быть пригодна для лечения заболевания, состояния или нарушения, которое может быть предотвращено, облегчено или вылечено с использованием ингибитора IDO и/или TDO.

Изобретение будет теперь описано более подробно только посредством примеров в отношении следующих частных вариантов осуществления.

Примеры

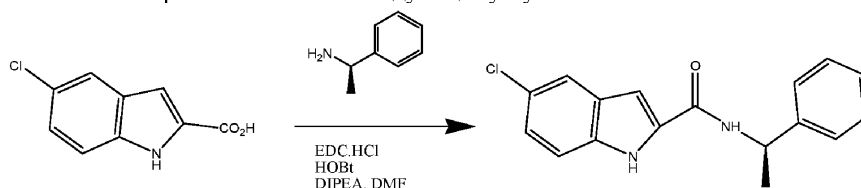
Примеры соединений по изобретению были получены и протестированы для определения их эффекта как ингибиторов IDO и/или TDO. Их сравнивали со справочным соединением REF



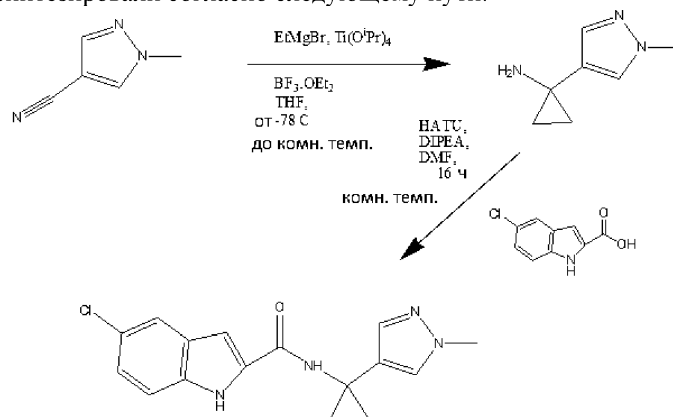
Примеры синтеза соединений по изобретению.

Как было упомянуто, соединения по изобретению могут быть синтезированы с использованием известных реакций сочетания и исходных материалов, которые легко доступны. Примеры синтеза двух соединений по изобретению показаны ниже.

Соединение 48 синтезировали согласно следующему пути:



Соединение 141 синтезировали согласно следующему пути:



Тесты

Использовали два разных типа тестов.

1. TDO и IDO биохимический двойной тест, в котором использовали полученные рекомбинантным способом и очищенные ферменты TDO и IDO в комбинации с ферментом формамидазой. Эта двойная ферментная система обеспечивала превращение N-формилкинуренина, продуцированного активностью TDO или IDO, в кинуренин, который затем определяли количественно флюоресценцией после добавления реактива Эрлиха.

2. Клеточный тест для обнаружения эффекта тестируемого соединения на продукцию кинуренина в двух разных типах раковых клеток. В этом тесте используют раковые клетки, которые экспрессируют TDO или IDO, и его использовали как таковой в качестве средства тестирования активности соединений в отношении этих двух ферментов клеточном контексте.

Протоколы этих тестов изложены ниже.

TDO биохимические тесты.

2 мкМ человеческого белка TDO преинкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре с тестируемыми соединениями в присутствии 50 мМ KH_2PO_4 , pH 7,0, 0,5 мМ EDTA, 0,5 мМ EGTA, 0,05% Triton X-100, 20 мМ аскорбата, 500 Ед./мл каталазы, 10 мкМ метиленового синего при комнатной температуре в 384-луночном планшете. Добавляли 0,05 мкг/мкл кинуренин формамидазы и 330 мкМ или 178 мкМ L-триптофана и тестируемые соединения инкубировали при комнатной температуре (RT) в течение 17 мин.

Тесты останавливали и уровень кинуренина определяли инкубацией с реактивом Эрлиха до конечной концентрации 1,33% при комнатной температуре в течение 5 мин. Интенсивность флюоресценции считывали при 475 нм/530 нм.

IDO биохимические тесты.

0,17 мкМ человеческого белка IDO преинкубировали в течение 10 мин или 120 мин при комнатной температуре с тестируемыми соединениями в присутствии 50 мМ KPO_4 , pH 7,0, 0,5 мМ EDTA, 0,5 мМ EGTA, 0,05% Triton X-100, 20 мМ аскорбата, 500 Ед./мл каталазы, 10 мкМ метиленового синего при комнатной температуре в 384-луночном планшете. Добавляли 0,05 мкг/мкл кинуренин формамидазы и 45 мкМ или 121 мкМ L-триптофана (L-Trp) и тестируемые соединения инкубировали при комнатной температуре в течение 17 мин. Тесты останавливали и уровень кинуренина определяли инкубацией с реактивом Эрлиха до конечной концентрации 1,33% при комнатной температуре в течение 5 мин. Интенсивность флюоресценции считывали при 475 нм/530 нм.

TDO и IDO клеточные тесты.

Клетки глиобластомы человека A172 (ATCC) выращивали в DMEM+2 мМ среды L-глутамина, дополненной 10%-ной эмбриональной бычьей сывороткой, и клетки аденокарциномы яичника SKOV-3 (ATCC) выращивали в среде McCoy's 5A+L-глутамакс, дополненной 15%-ной эмбриональной бычьей сывороткой. В день теста клетки отделяли, используя трипсин-EDTA (0,25% об./об.), повторно суспендировали в средах для количественного определения (RPMI 1640 без фенолового красного+L-глутамин, дополненная 10% диализованной эмбриональной бычьей сыворотки). Клетки A172 высевали в плотности 30К клеток на лунку и клетки SKOV-3 - в плотности 40К клеток на лунку в планшеты с 96 лунками, содержащие тестируемые образцы/контрольный носитель вместе с 500 мкМ L-Trp. Клетки затем инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO_2 . В клетки SKOV-3 также добавляли IFN γ в количестве 500 нг/мл для инкубации в течение 48 ч, чтобы индуцировать экспрессию IDO. Планшеты центрифугировали и супернатант удаляли и инкубировали в течение 5 мин в присутствии реактива Эрлиха 1%. Уровни кинуренина затем определяли количественно, измеряя поглощение при 490 нм.

Значения pIC_{50} для различных тестируемых соединений показаны в таблице.

Значения pIC_{50} для ингибирования IDO (клетки SKOV3) и TDO (клетки A172),
определенные для тестируемых соединений

Соединение	TDO клеточный тест (A172)	IDO клеточный тест (SKOV3)
141	-	+++
143	+	+++
145	-	+++
151	-	+++
153	-	+++
155	-	+++
160	-	+++
161	-	+++
167	-	++
168	+	+++
176	-	+++
179	-	++
191	-	+++
196	-	+
198	-	+++
204	-	+++
205	-	+++
206	-	+
211	-	+
213	-	+++
214	-	+++
215	-	+++
217	-	+++
219	-	+++
223	-	+++
224	++	++
225	-	+++
226	-	+++
233	-	+
236	-	+++
238	-	+++
250	-	+++
251	-	+++
263	-	+++
264	-	+++
265	-	+++
266	-	+++
268	-	+++
269	-	+++
273	-	+++
274	-	+++
275	-	+++

Ключ: +++ = $pIC_{50} \geq 5,50$,
 ++ = $pIC_{50} 5,00 < 5,50$,
 + = $pIC_{50} 4,50 < 5,00$,
 - = $pIC_{50} < 4,50$.

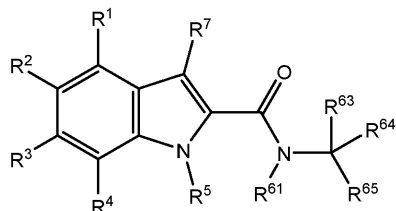
Эта таблица показывает, что значительное число тестируемых соединений показывает сильную TDO- и IDO-ингибирующую активность в клеточных тестах. Для сравнения соединение REF, которое получило оценки "-" и "-" в каждом из тестов и которое поэтому не входит в объем настоящего изобре-

ния, поскольку оно не является активным в отношении TDO или IDO.

Биохимические ферментные тесты проводили согласно протоколам, описанным выше, и результаты подтвердили *bona fide* активность соединений в качестве ингибиторов ферментов. Соединения 160, 205 и 215 показали в hIDO тесте $\text{pIC}_{50} > 5$. Для сравнения соединение REF получило оценки $< 3,99$ и $< 3,99$ в тестах hTDO и hIDO соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NHMe}$, $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$, $-\text{NH-SO}_2\text{Et}$, $-\text{NH-SO}_2\text{Pr}$ и $-\text{NH-SO}_2\text{iPr}$;

R^5 представляет собой H;

R^7 выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^{61} выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-3-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-6-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, оксазол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила, изоксазол-5-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ил; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила, $-\text{C}(\text{O})\text{-метила}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-метила}$ и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, $-\text{CN}$, метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O-метила}$, $-\text{O-этила}$, $-\text{O-пропила}$ и $-\text{OCF}_3$;

R^5 представляет собой H;

R^7 выбран из H и метила;

R^{61} выбран из H, метила, этила, пропила и изопропила;

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ил; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена и метила; R^2 выбран из галогена, $-\text{CN}$, метила, этила, пропила, изопропила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O-метила}$, $-\text{O-этила}$, $-\text{O-пропила}$ и $-\text{OCF}_3$ и

каждый из R^5 и R^7 представляет собой H.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{61} представляет собой H.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, 1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-5-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ила; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила.

6. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой H;

R^2 выбран из галогена, -CN, метила, этила, -CF₃, -O-метила и -OCF₃;

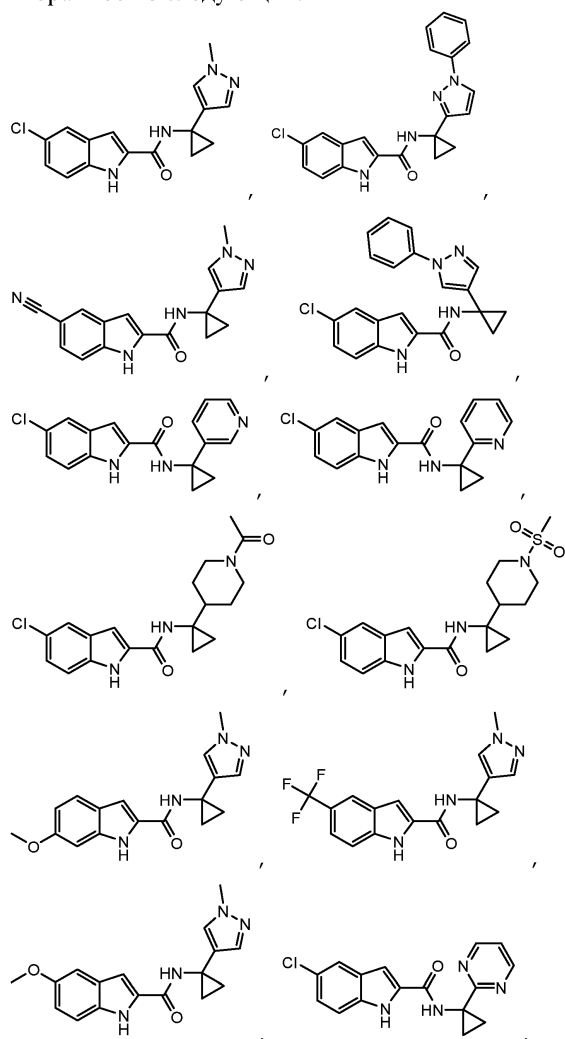
каждый из R^5 и R^{61} представляет собой H;

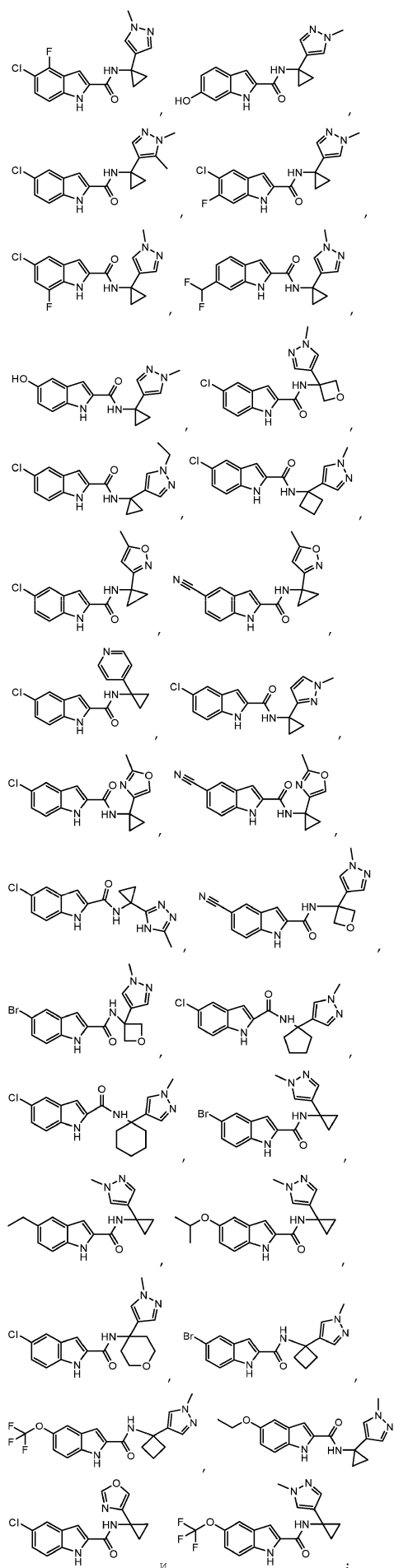
R^7 представляет собой H;

R^{65} представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, оксазол-4-ила, изоксазол-3-ила, тетразол-1-ила, тетразол-2-ила и тетразол-5-ила; каждая из которых необязательно замещена заместителями числом от одного до трех, независимо выбранными из галогена, метила, этила, пропила и фенила; и

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное незамещенное насыщенное карбоциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила.

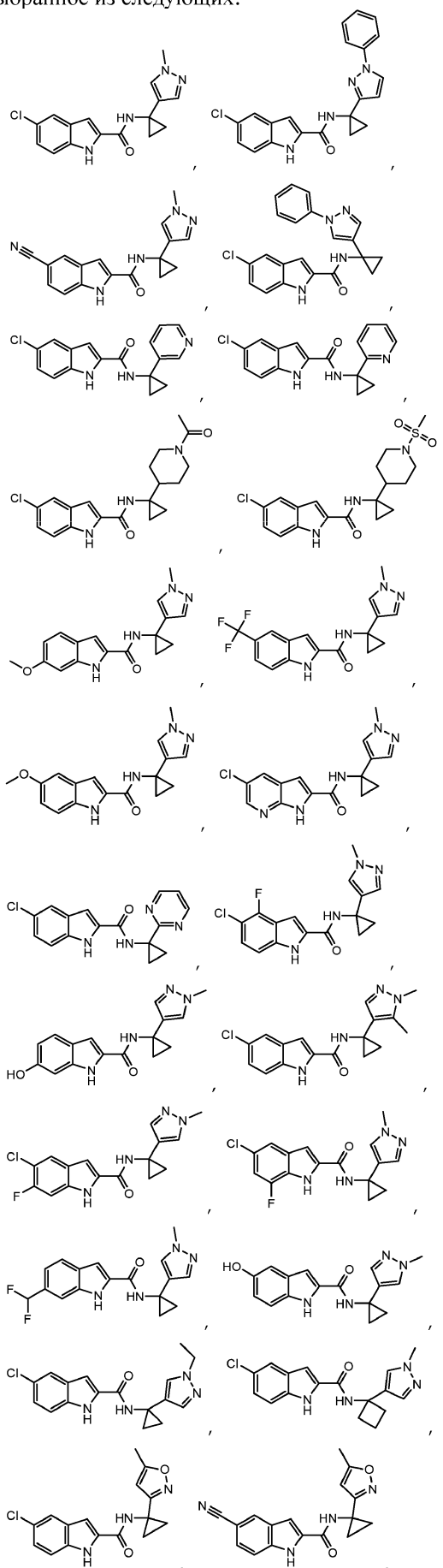
7. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

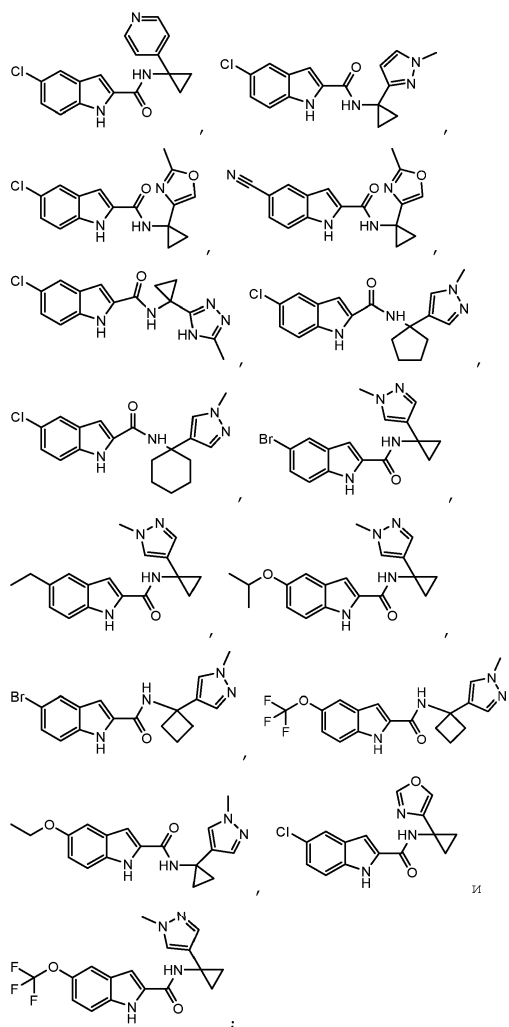




или его фармацевтически приемлемая соль.

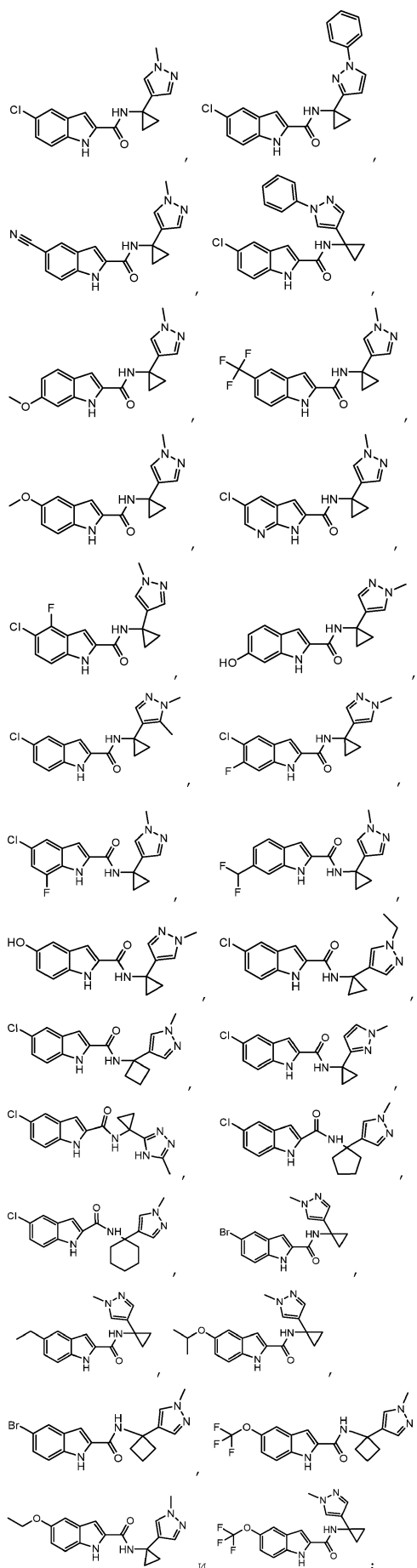
8. Соединение по п.1, выбранное из следующих:





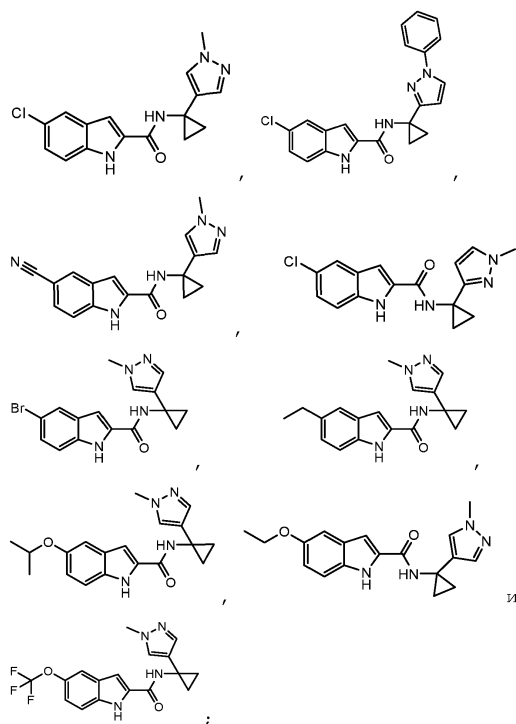
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, выбранное из следующих:



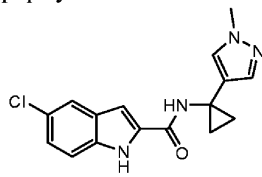
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, выбранное из следующих:



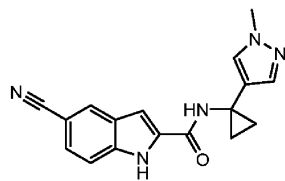
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.2 следующей формулы:



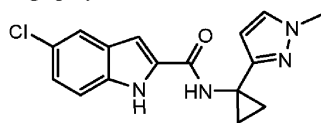
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.2 следующей формулы:



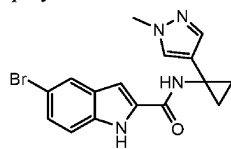
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.2 следующей формулы:



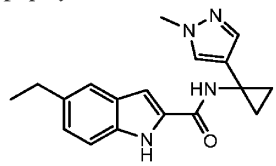
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.2 следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.2 следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, метила, этила и галогена;

R^2 выбран из H, метила, этила, пропила, -О-метила, -О-этила, -О-пропила, -О- CF_3 , - CF_3 , - CHF_2 , -CN, F, Cl и Br;

каждый из R^5 и R^7 представляет собой H;

R^{61} выбран из H, метила и этила;

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; и

R^{65} выбран из

пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-5-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

17. Соединение по п.16, в котором

каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, метила и галогена;

R^2 выбран из метила, этила, -О-метила, -О-этила, F, Cl, Br и -CN;

каждый из R^5 , R^7 и R^{61} представляет собой H;

R^{63} и R^{64} вместе образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила; и

R^{65} выбран из

пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-5-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

18. Соединение по п.16, в котором

каждый из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой H;

R^2 выбран из метила, этила, F, Cl, Br и -CN;

каждый из R^5 , R^7 и R^{61} представляет собой H;

R^{63} и R^{64} вместе образуют циклопропил и

R^{65} выбран из

пиразол-1-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-3-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом;

пиразол-4-ила, необязательно замещенного метилом, этилом или пропилом.

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое включает

изолированный энантиомер,

смесь двух или более энантиомеров,

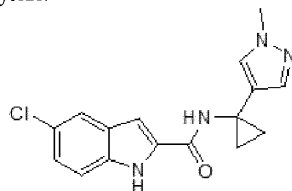
смесь двух или более диастереомеров и/или эпимеров,

рацемическую смесь и/или

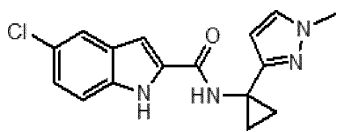
один или более таутомеров соединения.

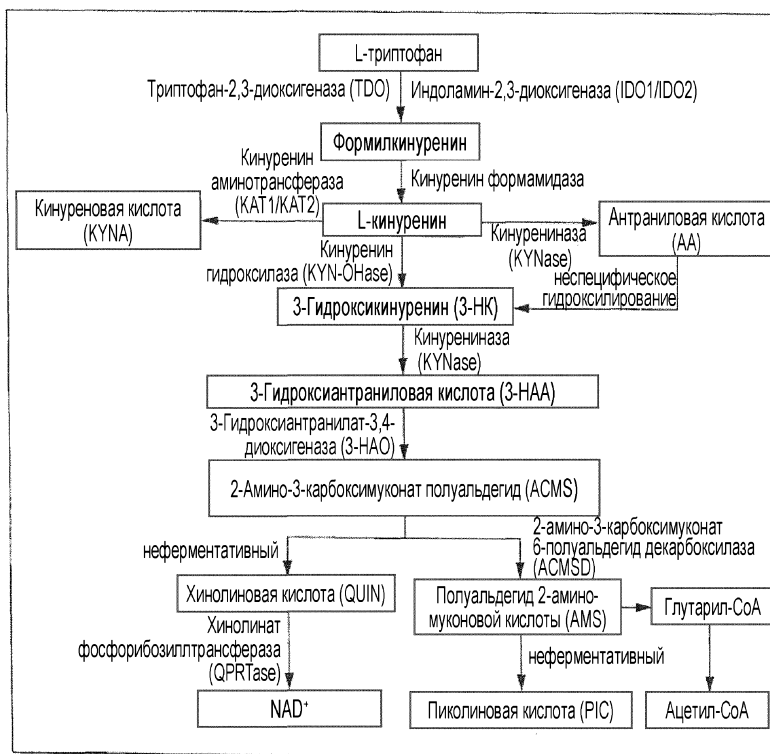
20. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемой добавкой или эксципиентом.

21. Соединение следующей формулы:

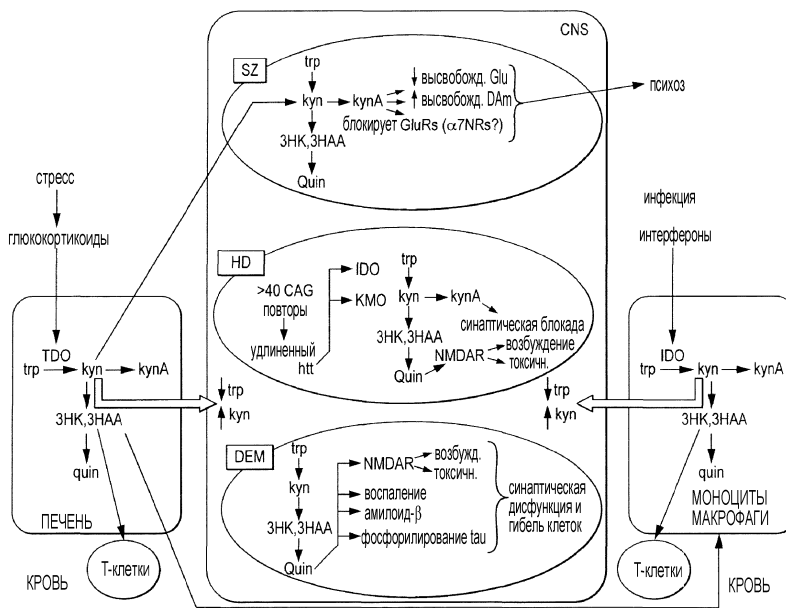


22. Соединение следующей формулы:





Фиг. 1



Фиг. 2