

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 581**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2019** **PCT/GB2019/053613**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20128473**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2019** **E 19831814 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 3898625**

54 Título: **Compuestos novedosos y su uso en terapia**

30 Prioridad:

19.12.2018 GB 201820659

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2024

73 Titular/es:

IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LIMITED
(100.0%)
Level 1 Faculty Building, c/o Imperial College,
Exhibition Road
London SW7 2AZ, GB

72 Inventor/es:

TATE, EDWARD WILLIAM y
BELL, ANDREW SIMON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 980 581 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos y su uso en terapia

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato, que tienen actividad como inhibidores de las *N*-miristoil transferasas humanas. La invención también se refiere a usos de dichos compuestos como medicamentos, en particular, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de las *N*-miristoil transferasas humanas proporciona un efecto terapéutico o profiláctico. Dichas enfermedades incluyen infecciones víricas (tales como rinovirus humano, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poliovirus, fiebre aftosa e infecciones por enterovirus 71) y trastornos hiperproliferativos (tales como cánceres que incluyen linfoma de linfocitos B y leucemia).

Antecedentes de la invención

La *N*-miristoil transferasa (NMT) es una enzima monomérica, que es ubicua en los eucariotas. La NMT cataliza una transferencia cotranslativa irreversible del ácido mirístico (un ácido graso saturado de 14 carbonos) de miristoil-coenzima A (myr-CoA) a un sustrato proteínico que contiene una glicina N terminal con formación de un enlace amida (Farazi, T.A., G. Waksman, y J.I. Gordon, *J. Biol. Chem.*, 2001. 276(43): pág. 39501-39504).

Hay dos tipos de NMT humana, NMT1 humana (HsNMT1) y NMT2 humana (HsNMT2). Se ha sugerido la inhibición de la NMT humana como diana para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos, por ejemplo, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cánceres, por ejemplo, cáncer colorrectal humano, carcinoma de vesícula biliar, tumores cerebrales y linfomas tales como linfoma de linfocitos B) (Resh MD. 1993. *Biochem. Biophys. Acta* 1115, 307-22; Bertiaume LG, Beuachamp E, documento WO2017011907) e infecciones víricas tales como VIH (Gottlinger HG, Sodroski JG, Haseltine WA. 1989. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86:5781-85; Bryant ML, Ratner L. 1990. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:523-27) y rinovirus humano (RVH) (Davis MP, Bottley, G, Beales LP, Killton, RA, Rowlands DJ, Tuthill, TJ, 2008 *Journal of Virology* 82 4169-4174; Mousnier A, Bell AS, Swieboda DP, Morales-Sanfrutos J, Perez-Dorado I, Brannigan JA, Newman J, Ritzefeld M, Hutton, JA, Guedan A, Asfor AS, Robinson, SW, Hopkins-Navratilova I, Wilkinson AJ, Johnston SL, Leatherbarrow RJ, Tuthill TJ, Solari R, Tate EW 2018 *Nature Chemistry* 10 (6) 599-606), Corbic Ramljak I, Stanger J, Real-Hohn A, Dreier D, Wimmer L., Redlberger-Fritz M, Fischl W, Klingel K, Mihovilovic MD, Blas D, Kowalski H, *PLOS Pathogens* 14(8): e1007203. Como la NMT desempeña una función clave en el tráfico de proteínas, la mediación de interacciones entre proteínas, la estabilización de estructuras proteínicas y la transducción de señales en sistemas vivos, la inhibición de la enzima NMT tiene el potencial de alterar las rutas multiproteínicas. Esta es una característica atractiva para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia en, por ejemplo, el tratamiento o prevención de infecciones microbianas y trastornos hiperproliferativos.

Hay dos bolsillos de unión en NMT. Uno es el bolsillo de unión a myr-CoA y el otro es el bolsillo de unión a péptidos. La mayoría de los inhibidores de NMT presentados hasta la fecha se dirigen al bolsillo de unión a péptidos.

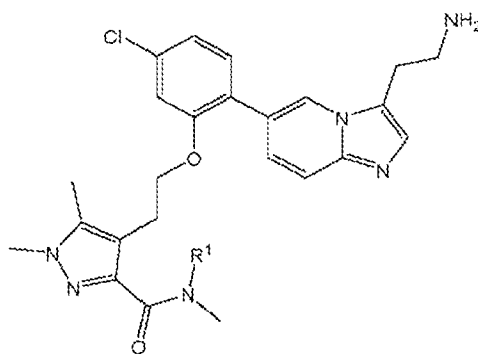
Se han descrito previamente compuestos activos como inhibidores de NMT, véanse, por ejemplo, los documentos WO00/37464 (Roche), WO2010/026365 (University of Dundee), WO2013/083991 (Imperial Innovations Limited) y WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited).

Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de compuestos adicionales activos como inhibidores de *N*-miristoil transferasa, y en particular aquellos que combinen inhibición muy potente de *N*-miristoil transferasas humanas con un perfil farmacocinético apropiado para administración oral, por ejemplo, una larga semivida y una buena biodisponibilidad oral.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han descubierto ahora que un determinado subconjunto de compuestos de imidazo[1,2-*a*]piridina sustituidos con clorofenilo que tienen un patrón de sustitución muy específico son inhibidores altamente potentes de *N*-miristoil transferasas humanas (tienen una alta potencia tanto enzimática como celular), y combinan esa alta potencia con buena estabilidad metabólica, y en particular una larga semivida *in vivo*. Los compuestos también están biodisponibles por vía oral, y se ha demostrado que previenen el crecimiento tumoral en ratones cuando se administran por vía oral. Esta combinación de propiedades hace o se espera que haga que los compuestos de la invención sean especialmente adecuados para su uso como medicamentos y, en particular, medicamentos para administración oral, para el tratamiento de enfermedades tales como cánceres.

Compendio de la invención

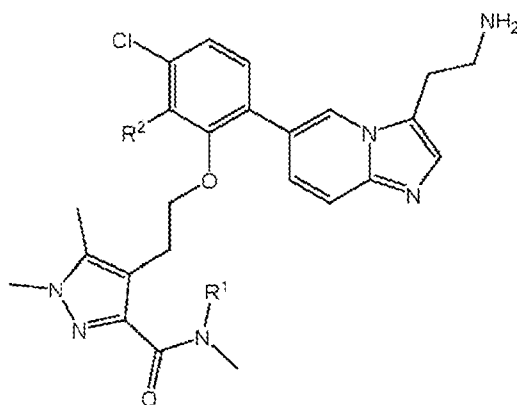
La invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato:



(Ia)

en donde R^1 es H o CH_3 .

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I), una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo sales de dichas amidas o carbamatos,



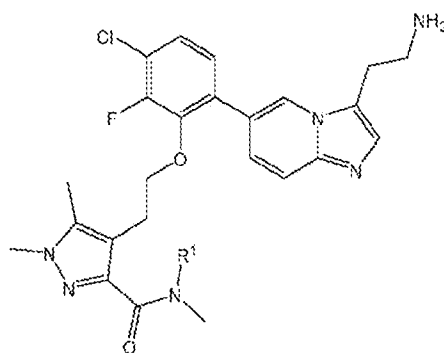
(I)

5

en donde R^1 es H o $-CH_3$; y

R^2 es H o F.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (Ib), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo sales de dichas amidas o carbamatos:



(Ib)

10

en donde R^1 es H o CH_3 .

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

La invención también proporciona un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica según la invención, para su uso como medicamento.

La invención también proporciona un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica según la invención, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de las *N*-miristoil transferasas humanas proporciona un efecto terapéutico o profiláctico. La invención también proporciona el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de las *N*-miristoil transferasas humanas proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

La invención también proporciona un kit de partes que comprende: (a) una primera composición farmacéutica que comprende un inhibidor de NMT humana según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional, adecuadamente un inhibidor adicional de la *N*-miristoil transferasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

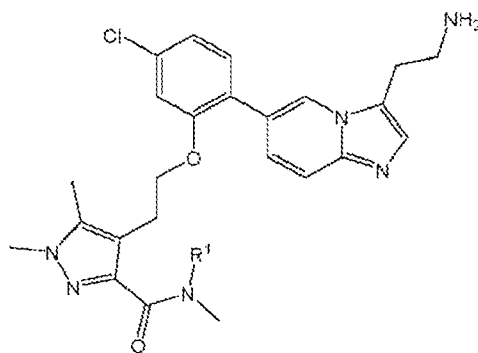
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la tasa de crecimiento tumoral en ratones a los que se les ha inyectado células MDA MB 231 y que tienen un tumor de al menos 50 mm³ de masa tratados con el ejemplo 1 ("NMTI") o control (solución salina tamponada con fosfato ("PBS")) durante un periodo de 10 días.

La figura 2 muestra el peso promedio de ratones a los que se les ha inyectado células MDA MB 231 y que tienen un tumor de al menos 50 mm³ de masa tratados con el ejemplo 1 ("NMTI") o control (solución salina tamponada con fosfato ("PBS")) durante un periodo de 10 días.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato:

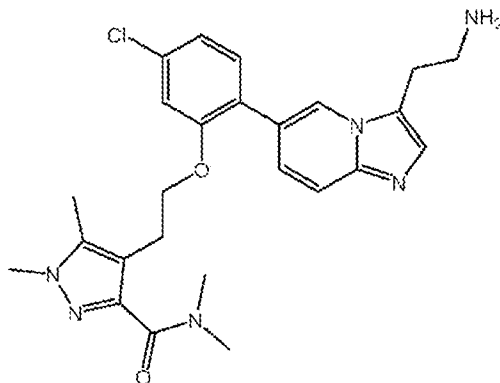


(Ia)

en donde R¹ es H o CH₃.

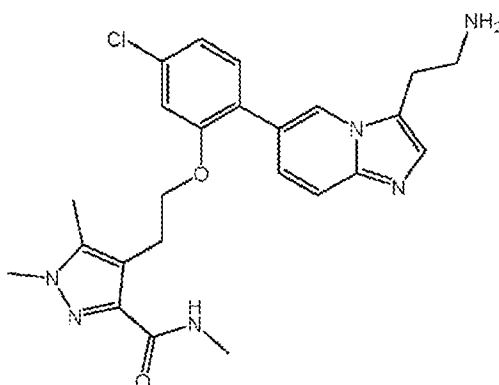
Adecuadamente, la invención proporciona un compuesto que es:

4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida:



o

4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida:



o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

Los compuestos de la invención son inhibidores de NMT.

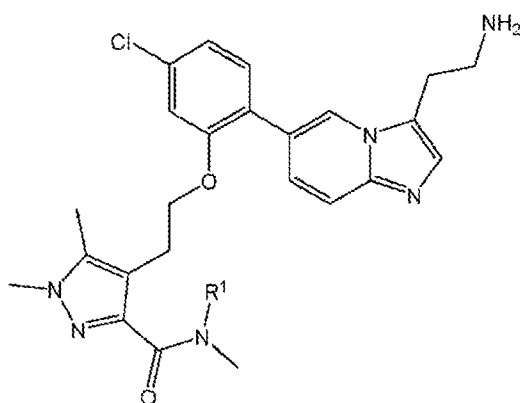
5 Los autores de la presente invención han descubierto que compuestos de fórmula (1a) son inhibidores altamente potentes de NMT humanas, HsNMT1 y HsNMT2. En particular, los datos en la presente solicitud muestran que los compuestos tienen una Cl_{50} nanomolar muy baja para NMT1 humana (HsNMT). (Está bien establecido que HsNMT1 y HsNMT2 se inhiben en general en el mismo grado por compuestos inhibidores de NMT (PLoS Neglected Tropical Diseases 6(4): e1625); y los autores de la invención no son conscientes de ningún inhibidor micromolecular de NMT
10 que sea selectivo para HsNMT2). La potencia de los compuestos de la invención para la enzima HsNMT1 es tan alta que tienen potencias en el umbral medible más bajo del ensayo del ejemplo (a). Para distinguir la potencia de los compuestos de otros compuestos inhibidores de NMT que tienen valores de Cl_{50} en el umbral medible en el ensayo (a), los compuestos de la invención se sometieron a prueba en ensayos celulares de actividad metabólica usando 4 líneas celulares de cáncer diferentes. Los compuestos sometidos a prueba de la invención tenían valores de CE_{50}
15 significativamente menores en todos los ensayos en comparación con compuestos de ejemplo comparativo estructuralmente similares y, en particular, compuestos de 3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridina sustituidos con 5-fluorofenilo descritos en el documento WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) y mostraron ser inhibidores activos de NMT humana. Como los datos en el documento WO2017/001812 muestran que los análogos de clorofenilo son inhibidores de NMT humana menos activos, y menos activos en ensayos celulares metabólicos, que los análogos de fluorofenilo que tienen estructuras equivalentes o muy similares, la potencia muy alta de los compuestos de la invención es especialmente sorprendente.

Los compuestos sometidos a prueba de la invención, además de ser altamente potentes, combinan esto con muy buena estabilidad metabólica. Los ejemplos (e), (f) y (g) a continuación muestran la semivida en hepatocitos de rata, la semivida oral en rata y la semivida en microsomas hepáticos humanos de un compuesto de la invención, así como
25 diversos ejemplos comparativos descritos en el documento WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited). A partir de la investigación de los autores de la invención, creen que el inhibidor de NMT humano muy potente IMP-1088 (que se describe en el documento WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) como compuesto 49), y análogos potentes similares a IMP-1088, tienen una semivida *in vitro* e *in vivo* corta, y por tanto baja estabilidad metabólica. Por tanto, la muy buena estabilidad metabólica de los compuestos sometidos a prueba de la invención, combinada con su
30 alta potencia, es especialmente sorprendente y ventajosa.

Los compuestos sometidos a prueba también están biodisponibles por vía oral, y se ha demostrado que previenen el crecimiento tumoral en ratones cuando se administran por vía oral.

La combinación de propiedades hace, o se espera que haga, que los compuestos de la invención sean especialmente adecuados para su uso como medicamentos y, en particular, medicamentos para administración oral, para el
35 tratamiento de enfermedades tales como cánceres.

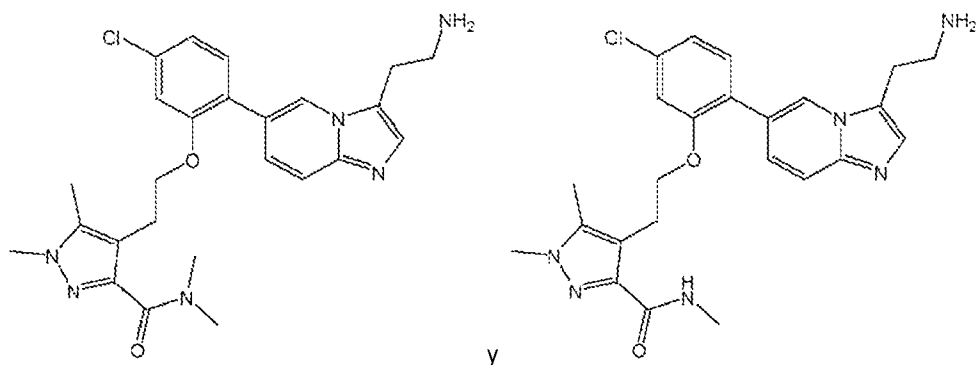
El compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (1a):



(Ia);

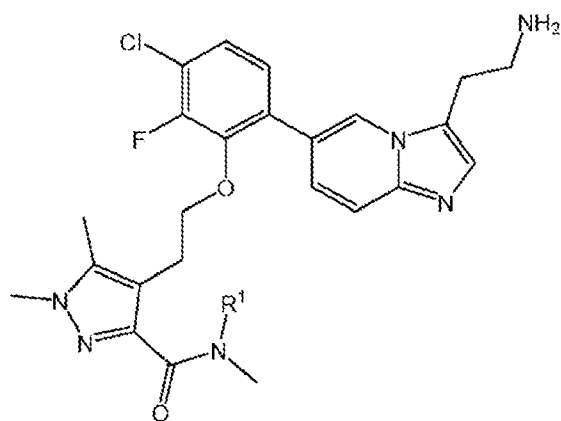
en donde R¹ se define en otra parte en la presente memoria.

El compuesto de la invención puede seleccionarse de:



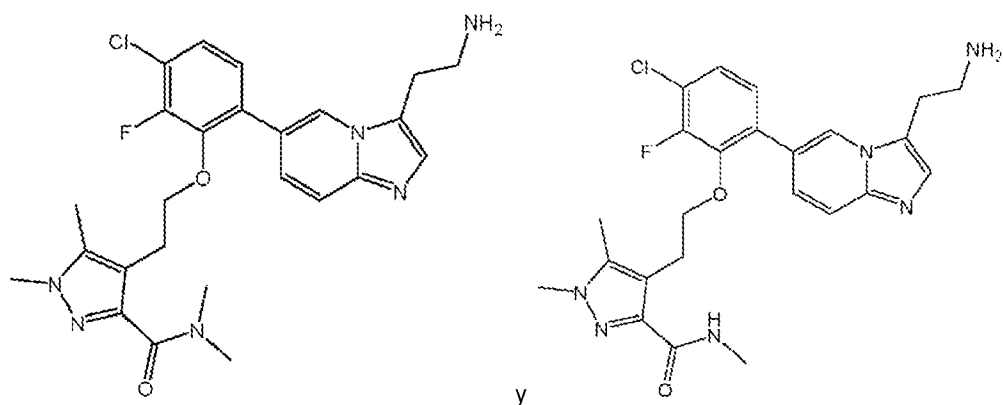
- 5 (es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida y 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida).

También se describen compuestos de fórmula (Ib):



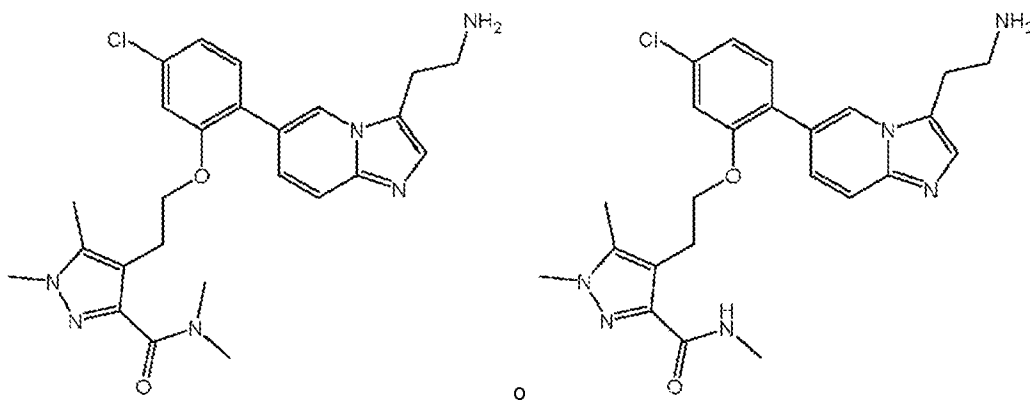
(Ib).

- 10 También se describen compuestos seleccionados de:



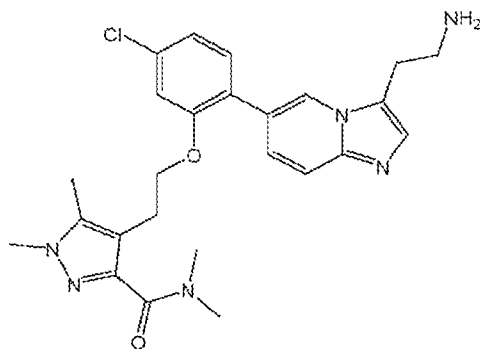
(es decir, 4-(2-{6-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida y 4-(2-{6-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-4-fluorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida).

5 En una realización especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula (Ia) es



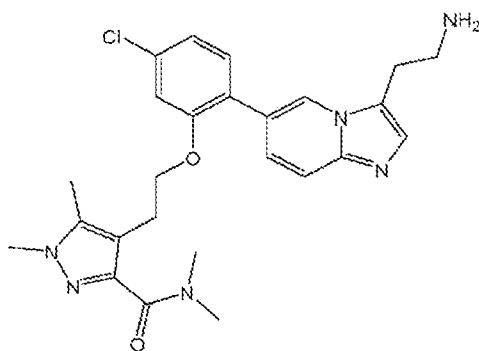
(es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida o 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida).

10 En otra realización especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula (Ia) es:



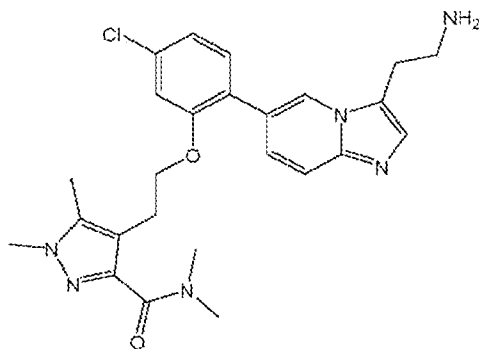
(es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida).

En otra realización especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula (Ia) es:



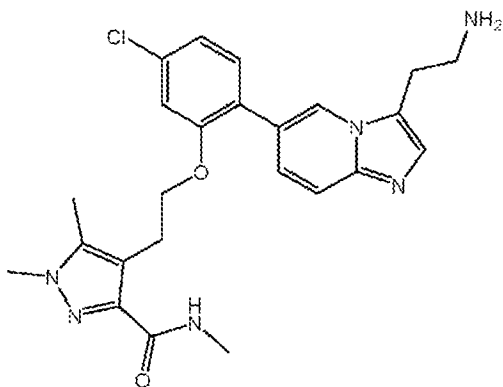
(es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

5 En otra realización especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula (Ia) es:



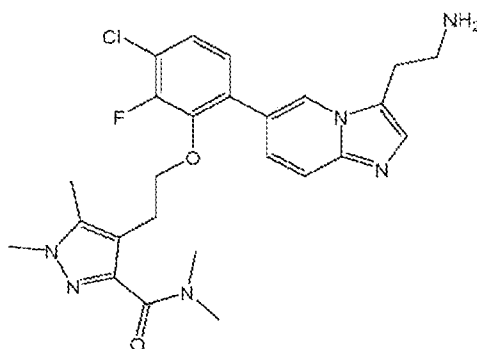
(es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula (Ia) es:



10 (es decir, 4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida), o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

15 También se describen compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es CH₃. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede ser:



(es decir, 4-(2-{6-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida).

5 Como se muestra en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa H parecen ser más potentes como inhibidores de HsNMT1 que los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa F.

Las formas isotópicas, por ejemplo, cuando un átomo de hidrógeno se reemplaza con deuterio, se incluyen dentro de la invención. Determinadas formas isotópicas pueden tener propiedades biológicas beneficiosas, por ejemplo, estabilidad metabólica mejorada o actividad terapéutica potenciada sobre otras formas isotópicas; o una forma isotópica específica puede ser útil con propósitos de obtención de imágenes biológicas, por ejemplo, se pueden usar
10 variantes isotópicas de carbono-11, nitrógeno-13 o flúor-18 para tomografía por emisión de positrones.

Los compuestos de la invención pueden formar amidas, carbamatos y/o sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de los compuestos de la invención que son adecuadas para su uso en medicina son aquellas en donde un contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la
15 preparación de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y derivados fisiológicamente funcionales. Por la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto libre de fórmula (I), por ejemplo, al poder convertirse en el cuerpo en el mismo. Las amidas y carbamatos son ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales.

20 Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos según la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C_1 - C_4)- o arilsulfónicos son sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno. Las sales de adición de ácido
25 farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina. Por ejemplo, puede ser la sal clorhídrica (HCl). Otros ácidos, que pueden ser o no en sí mismos farmacéuticamente
30 aceptables, pueden ser útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo apropiado convertido en una amida o un carbamato, y adecuadamente en un carbamato. Los grupos amida y carbamato típicos formados a partir de un nitrógeno básico en
35 el compuesto de fórmula (I) incluyen $-NHC(O)R^G$, $-NHCO_2R^G$, y $-NHSO_2R^G$, $-NR^G C(O)R^G$, $-NR^G CO_2R^G$, y $-NR^G SO_2R^G$ (adecuadamente $-NHCO_2R^G$ y $NR^G CO_2R^G$), donde R^G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueniilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , dihaloalquilo C_{1-8} , trihaloalquilo C_{1-8} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} ; más adecuadamente R^G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , lo más adecuadamente R^G es alquilo C_{1-8} (ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, 1-etilbutilo y hexilo). Por ejemplo, un carbamato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede ser *N*-[2-{6-[2-{2-(3-(dimetil)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi}-4-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]-carbamato de *terc*-butilo (es decir, el producto de la etapa 1 del ejemplo 1, a continuación) o *N*-[2-{6-[4-cloro-2-{2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]etoxi}fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]-carbamato de *terc*-butilo (es decir, el producto de la etapa 1 del ejemplo 2, a continuación) o *N*-[2-{6-[4-cloro-2-{2-[3-(dimetilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi}-3-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]-carbamato de *terc*-butilo (es decir, el producto de la etapa 1 del ejemplo 3, a continuación) o *N*-[2-{6-[4-cloro-2-{2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-3-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]-carbamato de *terc*-butilo (es decir, el producto de la etapa 1 del ejemplo 4, a continuación).

Los expertos en la materia de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos, tales como hidratos, existen cuando la sustancia farmacológica incorpora disolvente, tal como agua, en la red cristalina en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Las sustancias farmacológicas se criban rutinariamente para la existencia de hidratos, ya que estos pueden encontrarse en cualquier etapa del proceso de fabricación del fármaco o tras el almacenamiento de la sustancia farmacológica o forma farmacéutica. Los solvatos se describen en S. Byrn *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1995. 12(7): pág. 954, y *Water-Insoluble Drug Formulation*, 2.^a ed. R. Liu, CRC Press, página 553, que se incorporan en la presente memoria por referencia. Por consiguiente, el experto en la materia entenderá que los compuestos de la invención pueden estar presentes, por lo tanto, en forma de solvatos. Los solvatos de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en donde el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un hidrato es un ejemplo de un solvato farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los solvatos que tienen disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso como intermedios en la preparación de los compuestos según la invención.

Derivados farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados de los compuestos de la invención son carbamatos y sales, incluyendo sales de dichos carbamatos.

En una realización, el compuesto no es un derivado tal como una amida o carbamato. En una realización, el compuesto no es una sal.

Usos de los compuestos de la invención

La inhibición de la NMT humana se ha sugerido como una diana para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos, como se describe anteriormente. La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de NMT. La expresión "inhibidor de NMT", como se usa en la presente memoria pretende cubrir cualquier resto que se una a NMT e inhiba su actividad. Los inhibidores pueden actuar como inhibidores competitivos, o inhibidores competitivos parciales. El inhibidor puede unirse a NMT en el bolsillo de unión de myr-CoA o en el bolsillo de unión de péptidos (o inhibir NMT a través de otro mecanismo). Los compuestos de la invención se unen adecuadamente a e inhiben NMT a través del bolsillo de unión de péptidos.

Como los compuestos de la invención son inhibidores de NMT, un compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de NMT o puede usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno al dirigirse a la actividad de NMT (por ejemplo, en enfermedades hiperproliferativas (tales como cáncer) e infecciones víricas (tales como infecciones picornavíricas)). Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento. También se proporciona un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

La invención también proporciona el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que se la inhibición de la *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

Enfermedades y trastornos en los que la inhibición de *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico incluyen: trastornos hiperproliferativos, infecciones víricas, enfermedades neurológicas, isquemia, osteoporosis, diabetes, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias. Por tanto, los compuestos de la invención encuentran uso en el tratamiento o prevención de esos trastornos/enfermedades.

Como los compuestos de la invención son inhibidores especialmente potentes de la NMT humana, se espera que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), rinovirus humano (RVH)) y trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer), así como otras afecciones para las que se ha sugerido la inhibición de la NMT humana como medio de terapia.

También se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad particular en abordar enfermedades en poblaciones de pacientes particulares, es decir, donde se espera que la enfermedad se vea particularmente afectada por la inhibición de la *N*-miristoil transferasa, y especialmente la *N*-miristoil transferasa humana. Dichas enfermedades incluyen trastornos hiperproliferativos, y especialmente cáncer, por ejemplo, una neoplasia hemática maligna (tal como un linfoma, y en particular un linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de zona del manto de alto grado, linfoma folicular, linfoma plasmoblástico, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Burkitt), un mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple) o una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, AML y leucemia linfocítica aguda B)) o un tumor sólido (tal como cáncer de cerebro, pulmón, mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo o un carcinoma invasivo de mama), cáncer de próstata, ovario, colorrectal (por ejemplo, colon), vesícula biliar, riñón o hígado, o un neuroblastoma (por ejemplo, un retinoblastoma, un glioblastoma, un carcinoma pulmonar microcítico o un astrocitoma)).

En una realización adecuada, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos hiperproliferativos e infecciones víricas.

En una realización especialmente adecuada, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde el trastorno hiperproliferativo es cáncer. El cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, carcinoma de vesícula biliar, tumores cerebrales, linfomas (tales como linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes)), leucemia (tal como leucemia mielógena aguda (AML) y neuroblastoma).

El cáncer puede ser, adicionalmente o como alternativa, un tumor sólido seleccionado del grupo que consiste en cáncer de cerebro, pulmón, mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo o un carcinoma invasivo de mama), cáncer de próstata, ovario, colorrectal (por ejemplo, colon), vesícula biliar, riñón e hígado. Por ejemplo, el cáncer puede ser citadionocarcinoma seroso ovárico, carcinoma esofágico, carcinoma escamocelular de pulmón, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma urotelial de vejiga, carcinosarcoma uterino, adenocarcinoma de estómago, carcinoma invasivo de mama o carcinoma hepatocelular hepático. En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo o un carcinoma invasivo de mama. En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro, mama, próstata, colon, vesícula biliar o riñón. En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, colon o vesícula biliar.

El cáncer puede ser, adicionalmente o como alternativa, una neoplasia hemática maligna seleccionada del grupo que consiste en linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos B y, en particular, un linfoma seleccionado del grupo que consiste en linfoma de la zona del manto de alto grado, linfoma folicular, linfoma plasmoblástico, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Burkitt), mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple) y leucemia (por ejemplo, una leucemia seleccionada del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica, AML y leucemia linfocítica aguda B).

El cáncer también puede ser, adicionalmente o como alternativa, un blastoma y, en particular, un neuroblastoma, por ejemplo, un retinoblastoma, un glioblastoma, un carcinoma pulmonar microcítico o un astrocitoma.

En una realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, neuroblastoma, AML y leucemia linfocítica aguda B. En una realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, neuroblastoma, AML, leucemia linfocítica aguda B y cáncer de mama. En otra realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes, neuroblastoma, leucemia linfocítica aguda B y cáncer de mama triple negativo. En otra realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, carcinoma de vesícula biliar, tumor cerebral, linfoma (tal como linfoma difuso de linfocitos B grandes), leucemia (tal como leucemia mielógena aguda) y neuroblastoma (tal como retinoblastoma o glioblastoma). En otra realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, neuroblastoma, AML, leucemia linfocítica aguda B y cáncer de mama triple negativo. En otra realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en mieloma múltiple, neuroblastoma, AML, leucemia linfocítica aguda B y cáncer de mama triple negativo. En otra realización, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en mieloma múltiple, neuroblastoma y cáncer de mama triple negativo.

En otra realización especialmente adecuada, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de una infección vírica y, en particular, una infección enterovírica o una infección retrovírica. Por ejemplo, la infección enterovírica puede ser una infección picornavírica (por ejemplo, un rinovirus, poliovirus, virus de la fiebre aftosa, coxsackievirus, virus de la hepatitis A o infección por enterovirus 71); y la infección retrovírica puede ser una infección lentivírica (por ejemplo, una infección por VIH). Por tanto, la infección vírica puede seleccionarse del grupo que consiste en una infección por rinovirus (RVH, también conocido como resfriado común), infección por lentivirus (por ejemplo, infección por VIH), infección por poliovirus, infección por virus de la fiebre aftosa, infección por coxsackievirus, infección por virus de la hepatitis A e infección por enterovirus 71. En una realización especialmente adecuada, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de una infección vírica, en donde la infección vírica es una infección picornavírica e, incluso más especialmente, es una infección por rinovirus (RVH, también conocido como resfriado común).

Las infecciones víricas mencionadas anteriormente provocan muchos tipos de enfermedades. Por ejemplo: la infección por rinovirus provoca el resfriado común; diversas infecciones picornavíricas, en particular coxsackievirus y enterovirus 71, provocan fiebre aftosa y síndrome de tipo poliomielítico; los coxsackievirus también pueden provocar parálisis flácida, herpangina, conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades febriles no específicas, erupciones, enfermedad de las vías respiratorias altas, derrame pericárdico, diabetes insulín dependiente (DMID), síndrome de Sjogren, miocarditis (inflamación del corazón), pericarditis (inflamación del saco que rodea al corazón), meningitis (inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal) y pancreatitis (inflamación del páncreas); el enterovirus 71 también puede provocar enfermedades neurológicas graves en niños; el virus de la fiebre aftosa provoca fiebre aftosa; el virus de la hepatitis A provoca hepatitis A; y la infección por VIH puede provocar síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente provocadas por las infecciones víricas mencionadas anteriormente, así como otras enfermedades y afecciones provocadas por una infección enterovírica o una infección retrovírica.

Aunque un compuesto inhibidor de NMT de la invención puede usarse como el único principio activo en un medicamento, también es posible que el compuesto inhibidor de NMT se use en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un compuesto de la invención, junto con un agente terapéutico adicional. El ingrediente terapéutico adicional puede ser para administración simultánea, secuencial o separada. La invención también proporciona un kit de partes que comprende: (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden ser inhibidores de NMT adicionales, por ejemplo, un inhibidor de NMT adicional según la invención (es decir, un compuesto adicional de fórmula (I), o un carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo sales de dichas amidas o carbamatos).

Los compuestos inhibidores de NMT de la invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico (por ejemplo, agentes útiles para el tratamiento o prevención de trastornos hiperproliferativos, infecciones víricas, enfermedades neurológicas, isquemia, osteoporosis, diabetes, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias y, en particular, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer) e infecciones víricas (por ejemplo, infección por RVH o VIH)). Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse por separado en diferentes momentos durante el ciclo de terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o únicas. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todas estas pautas de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia. Se entenderá que el alcance de las combinaciones de un compuesto inhibidor de NMT de la invención con otros agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la *N*-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

Un agente terapéutico adicional, cuando se emplea en combinación con los compuestos de la invención, puede usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) para ese agente, o como las determina de otro modo un experto en la materia.

Cuando los compuestos inhibidores de NMT de la invención se utilizan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, simultánea o secuencialmente, las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosificación son adecuados: cuando se combinan con un agente terapéutico adicional, el compuesto inhibidor de NMT de la invención puede emplearse, por ejemplo, en una relación ponderal al agente terapéutico adicional dentro del intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.

En una realización, cuando el compuesto inhibidor de NMT de la invención es para el tratamiento o prevención del cáncer, el compuesto inhibidor de NMT de la invención puede utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, simultánea o secuencialmente, para el tratamiento del cáncer.

En una realización, cuando el compuesto inhibidor de NMT de la invención es para el tratamiento o prevención de rinovirus (RVH, también conocido como resfriado común), el compuesto inhibidor de NMT de la invención puede utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, simultánea o secuencialmente, para el tratamiento de RVH y/o para el tratamiento de asma y/o para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por ejemplo, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en: pleconaril, pivodavir, vapendavir BTA-798, V-073, rupintrivir, enviroxima, IFN- β (SNG001); corticoesteroides (inhales y orales, por ejemplo, beclometasona, fluticasona, budesonida, ciclesonida), agonistas beta (por ejemplo, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, clenbuterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, ritodrina, isoprenalina, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, olodaterol e indacaterol), antagonistas muscarínicos (por ejemplo, ipratropio y difenhidramina), antagonistas de receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, zafirlukast, zileutón), cromilinas, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, ibudilast) y anticuerpos anticitocina, tales como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), anti-IL5 (por ejemplo, mepolizumab, reslizumab y benralizumab), anti-IL4 (por ejemplo, dupilumab y pitakinra).

En una realización, el compuesto de la invención comprende un átomo de isótopo, adecuadamente un átomo de isótopo radiactivo. Como se define en la presente memoria, un átomo de isótopo es un átomo de un elemento que no es el isótopo de origen natural más común. Dichos compuestos pueden encontrar uso como agentes de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de NMT proporciona un efecto terapéutico o profiláctico. Por consiguiente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención que comprende un átomo de isótopo, adecuadamente un átomo de isótopo radiactivo, como agente de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de NMT proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

Dosis y formulaciones

La cantidad de principio activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando, así como su gravedad. Un médico, veterinario o clínico experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Debido a la alta potencia de los compuestos de la invención como inhibidores de NMT y las buenas propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, la larga semivida) de al menos los compuestos sometidos a prueba, un compuesto de la presente invención en general puede proporcionarse en una dosificación total más baja y/o dosificarse menos frecuentemente que otros inhibidores de NMT conocidos.

Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, adecuadamente de 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día y lo más adecuadamente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para administración oral, las composiciones se proporcionan adecuadamente en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades diferenciadas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, adecuadamente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más adecuadas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, adecuadamente los compuestos de la invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidas por los expertos en la materia. Para administrarla en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta de dosificación.

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible que esté presente en una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención, y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable (denominados colectivamente en la presente memoria materiales "de vehículo"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar la forma de una formulación farmacéutica como se describe a continuación.

Las formulaciones farmacéuticas según la invención incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa [en embolada o infusión], e intraarticular), intranasal (también conocida como administración nasal), inhalación (incluyendo polvos o brumas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida), insuflación, rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del destinatario.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas según la invención son aquellas adecuadas para administración oral y parenteral; y más adecuadamente son aquellas adecuadas para administración oral. Dichas realizaciones son especialmente adecuadas para, por ejemplo, el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo y, en particular, un cáncer.

En otra realización adecuada, un compuesto según la presente invención se administra por administración intranasal, inhalación (incluyendo polvos o brumas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida) o insuflación. Dichas realizaciones son especialmente adecuadas para, por ejemplo, el tratamiento de una infección picornavírica, tal como infección por rinovirus humano. Dicho método de administración permite administrar dosis bajas del compuesto de la invención, lo que puede dar lugar a una reducción en los efectos secundarios. Por ejemplo, se puede usar una dosis diaria de 10 a 0,01 µg, adecuadamente de 1 a 0,01 µg, y más adecuadamente en la región de tan baja como 0,1 µg (100 ng) de compuesto de la invención.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, obleas, pastillas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden lograr mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden un compuesto de la presente invención o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en liposomas.

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y los comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, disolventes, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, glúcidos naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los compuestos según la invención también se pueden administrar a través de la cavidad bucal mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos por compresión o comprimidos liofilizados son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan un compuesto de la presente invención con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, atóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina (cefalina) o fosfatidilcolina (lecitina).

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados atóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, o Cremaphor.

Las composiciones ejemplares para administración intranasal, en aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Dichos vehículos son típicamente sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

- 5 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, de forma bucal o sublingual, incluyen pastillas de chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y grajeas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica. Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

- 10 Las formulaciones farmacéuticas unitarias adecuadas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como menciona anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

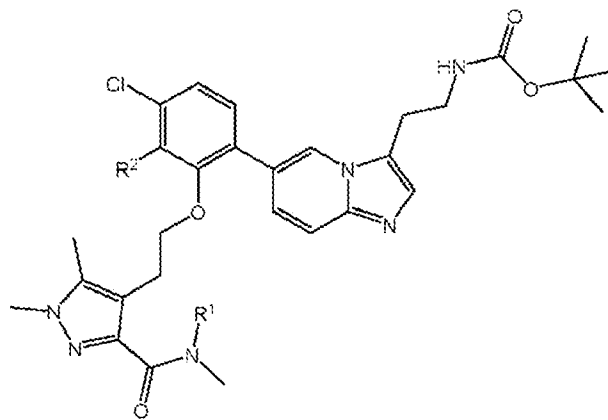
Síntesis de compuestos de la invención y otros compuestos descritos en la presente memoria

- 15 Un experto en la materia puede idear numerosas vías sintéticas para los compuestos de la invención u otros compuestos descritos en la presente memoria y las vías sintéticas ejemplificadas descritas a continuación no limitan la invención. Existen muchos métodos en la bibliografía para la síntesis de heterociclos, por ejemplo: Joule, J. A.; Mills, K., Heterocyclic Chemistry, 2010, 5.^a edición, Pub. Wiley. A continuación se ejemplifican varias vías de síntesis posibles. Cuando sea apropiado, cualquier compuesto producido inicialmente según la invención u otros compuestos
20 descritos en la presente memoria se pueden convertir en otro compuesto según la invención u otros compuestos descritos en la presente memoria por métodos conocidos.

Método general I

La descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo el proceso:

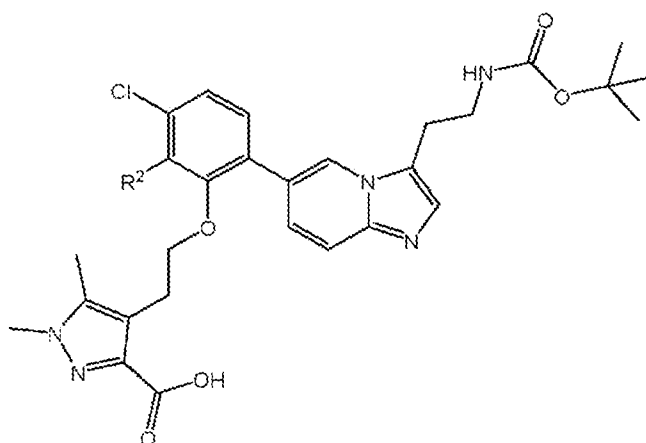
- (i) someter un compuesto de fórmula (II)



(II)

- 25 en donde R¹ es H o -CH₃; y
R² es H o F; a condiciones de desprotección para producir un compuesto de fórmula (I), y
(ii) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo sales de dichas amidas o carbamatos.
- 30 La etapa de someter el compuesto de fórmula (II) a condiciones de desprotección para producir un compuesto de fórmula (I) puede comprender poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con un ácido (por ejemplo, HCl).

El compuesto de fórmula (II) puede producirse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)

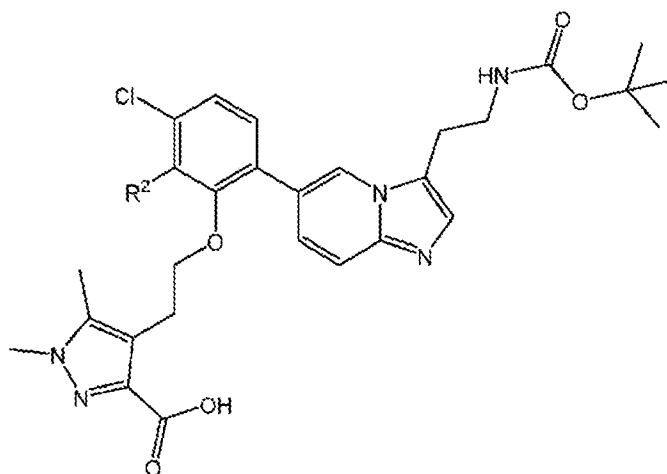


(III)

en donde R² es H o F;

con metilamina o dimetilamina en presencia de una base tal como trietilamina y un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI)).

- 5 El compuesto de fórmula (III) puede producirse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV)

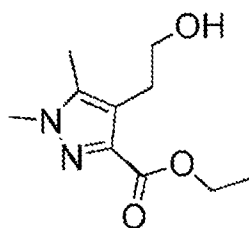


(IV)

en donde R² es H o F;

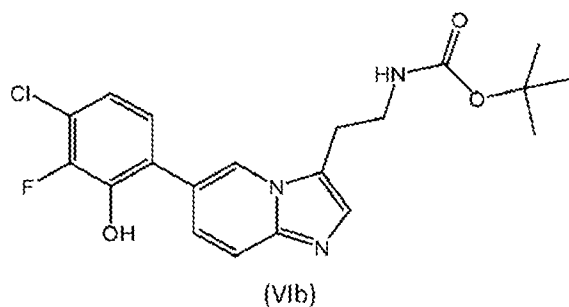
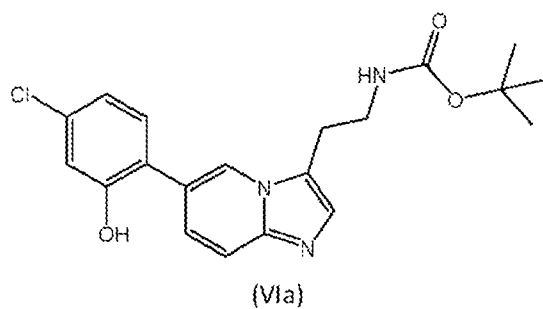
en condiciones de hidrólisis, por ejemplo, hidróxido de litio en THF/agua.

El compuesto de fórmula (IV) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



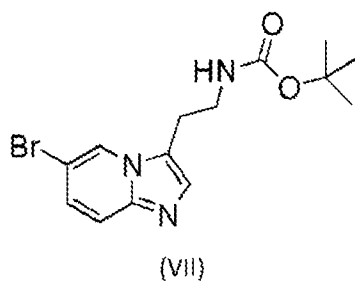
(V)

con un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb)



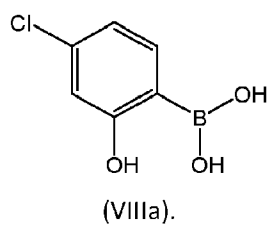
usando un agente de acoplamiento de Mitsunobu tal como (cianometileno)tributilfosforano (CMBP).

El compuesto de fórmula (VIa) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

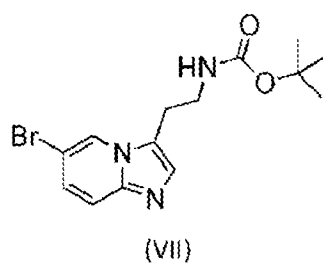


5

con un compuesto de fórmula (VIIIa)

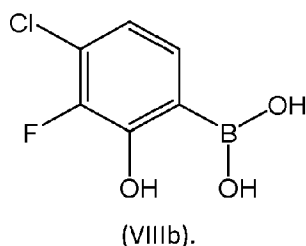


El compuesto de fórmula (VIb) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



10

con un compuesto de fórmula (VIIIb)



Ejemplos

Síntesis de compuestos de ejemplo

Detalles experimentales generales

5 CL-EM

Los compuestos que requerían purificación en condiciones básicas se purificaron en un sistema de CL-EM equipado con una columna YMC Actus Triart C18 de 5 μ m (20 $\times$ 250 mm) o una columna Gemini NX de 5 μ m C18 (100 $\times$ 30 mm), usando una elución en gradiente de acetonitrilo en agua que contenía bicarbonato de amonio 20 mM (10-45 % durante 30 min, después acetonitrilo al 95 % durante 2 minutos).

10 HPLC

La pureza de los compuestos de ejemplos 1 y 2 se determinó por HPLC analítica usando una columna Eclipse Extensive de 5 μ m C18 (150 $\times$ 4,6 mm) o columna 2 ODS de 5 μ m C18 (150 $\times$ 4,6 mm) de Shimadzu L usando elución en gradiente de acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM durante 12 min.

RMN

15 Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en instrumentos de 400 MHz y 101 MHz respectivamente a temperatura ambiente a menos que se especifique lo contrario, se referenciaron a señales de disolvente residual. Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico en ppm, integración, multiplicidad (a = ancho, ap. = aparente, s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = quintuplete, m = multiplete) y constantes de acoplamiento en Hz.

20 Procedimientos generales

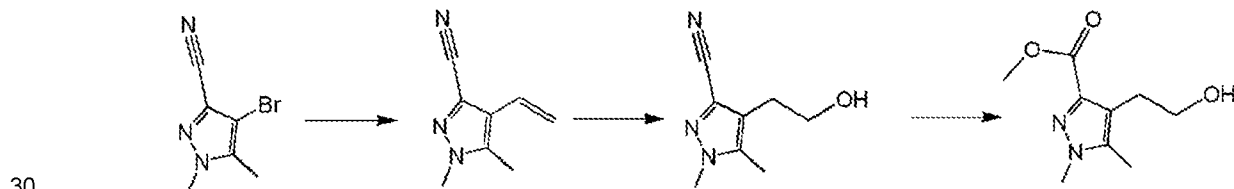
Desprotección de Boc (método B)

La amina protegida con Boc se disolvió en dioxano y se trató con una solución de HCl en dioxano (6 M, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Todos los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto se trituró con éter, se volvió a disolver en agua y se liofilizó.

25 Preparación de materiales de partida

Todos los materiales de partida para preparar el compuesto intermedio y de ejemplo se obtuvieron de fuentes comerciales o usando métodos de la bibliografía, excepto para 4-(2-hidroxietyl)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, que se preparó como sigue:

Preparación del material de partida 4-(2-hidroxietyl)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo:



Etapa 1

Una solución de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-carbonitrilo (8,0 g, 40 mmol) en DMF seca (40 ml) se trató con tributilvinilestanano (23,4 ml, 80 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 15 min antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,3 g, 2 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de fluoruro de potasio, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna por elución con acetato de etilo/hexano (20:80) para proporcionar 4-etenil-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (4,0 g, 68 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 6,45 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 2

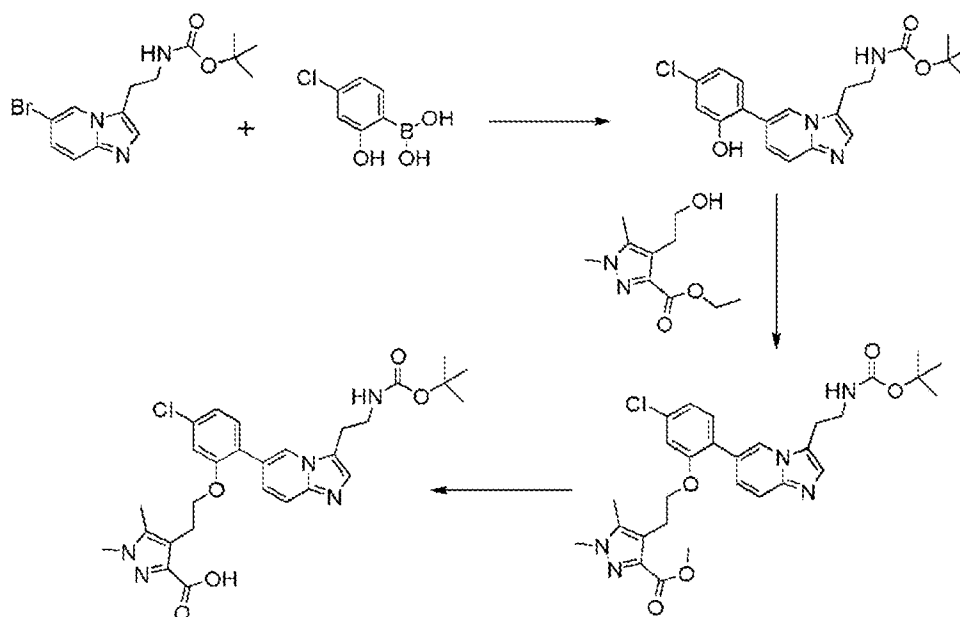
Una solución de 4-etnil-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,2 g, 8,2 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con una solución de 9-BBN (0,5 M en THF, 32 ml, 16 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C, y se trató con etanol (4,8 ml), solución de NaOH (6 M, 2,4 ml), H₂O₂ (solución al 50 %, 3,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 2 h, se diluyó con DCM/metanol (95:5), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna por elución con DCM/metanol (98:2) para proporcionar el compuesto del título 4-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (500 mg, 37 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,81 (s, 3H), 3,78 (c, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,86 (t, 1H).

Etapa 3

Una solución de 4-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 6,1 mmol) en metanol (12 ml) se trató con una solución de HCl en dioxano (4 M, 12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se basificó con solución sat. de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar 4-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 92 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (c, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (t, 1H).

Preparación de intermedio 1

Intermedio 1



Ácido 4-(2-[2-[3-(2-((*tert*-butoxi)carbonil)amino]etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-clorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Etapa 1

Una solución de N-(2-[6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (7,0 g, 20,5 mmol) se disolvió en dioxano/agua (5:1, 175 ml) y se trató con ácido 4-cloro-2-hidroxibencenoborónico (8,0 g, 46,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (937 mg, 2,0 mmol), seguido de fosfato de potasio (13 g, 61,7 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, después se calentó hasta 100 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 3 % en DCM para dar N-(2-[6-(4-cloro-2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (7,98 g, 97 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H), 6,97-7,01 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 2

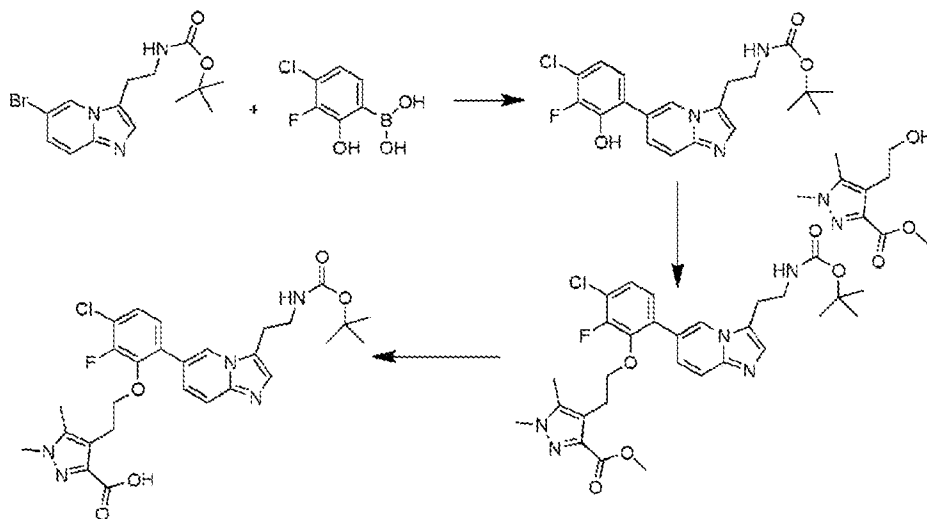
Una solución de N-(2-[6-(4-cloro-2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]etil)carbamato de metil *tert*-butilo (5,0 g, 12,9 mmol) en tolueno (50 ml) se hizo reaccionar con 4-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,07 g, 15,5 mmol) y cianometiltributilfosforano (6,77 ml, 25,8 mmol) a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Este material en

bruto se purificó por cromatografía en columna por elución con DCM:metanol (95:5) para dar 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,8 g, 52 %) como una goma de color pardo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,97 (t a, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,99-3,03 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 3

Una solución de 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 5,3 mmol) en THF-agua (4:1, 50 ml) se trató con metanol (0,1 ml), seguido de hidróxido de litio hidratado (444 mg, 10,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con DCM. La capa orgánica final se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto deseado ácido 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (2,7 g, 92 %) como un sólido de color pardo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,01-3,04 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Intermedio 2



Ácido 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Etapa 1

Una solución de N-(2-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-yl}etil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,9 mmol) se disolvió en dioxano/agua (10:1, 11 ml) y se trató con ácido 4-cloro-3-fluoro-2-hidroxibencenoborónico (1,68 g, 8,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (340 mg, 0,29 mmol), seguido de fosfato de potasio (1,87 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, después se calentó hasta 100 °C durante 5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 4 % en DCM para dar N-(2-{6-(4-cloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)-1H,8aH-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}etil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 50 %) como un sólido de color pardo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2

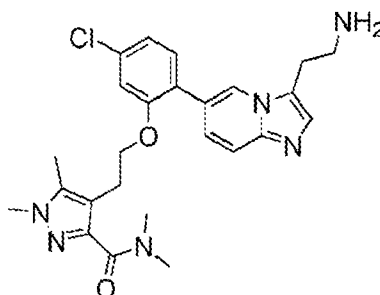
Una solución de N-(2-{6-(4-cloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)-1H,8aH-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}etil)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, 2,2 mmol) en tolueno (15 ml) se hizo reaccionar con 4-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (440 mg, 15,5 mmol) y cianometiltributylfosforano (1,2 ml, 4,4 mmol) a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna por elución con DCM:metanol (95:5) para dar 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo; (700 mg, 46 %) como una goma de color pardo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3

Una solución de 4-(2-{6-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (700 mg, 1,2 mmol) en THF-agua (4:1, 12 ml) se trató con metanol (0,1 ml), seguido de hidróxido de litio hidratado (100 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con DCM. La capa orgánica final se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto deseado ácido 4-(2-{6-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (550 mg, 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,01-3,04 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Preparación de ejemplos 1-4

Ejemplo 1



4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida

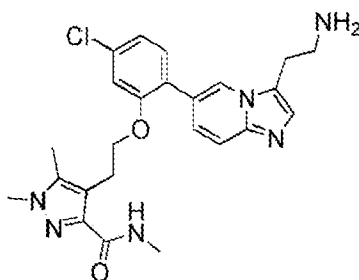
Etapa 1

A una solución de ácido 4-(2-{2-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-clorofenoxi}etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (intermedio 1, 1,8 g, 3,25 mmol) en THF (20 ml), se le añadió carbonilimidazol (790 mg, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se trató con trietilamina (1,4 ml, 9,7 mmol), seguido de solución de dimetilamina (2 M en THF, 3,2 ml, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se inactivó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa (3 % de MeOH/DCM) para dar N-[2-(6-{2-[2-(3-(dimetil)carbamoil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etoxi]-4-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etil]-carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino (1,0 g, 53 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,29 (d, 9H).

Etapa 2

Según el método general para la desprotección de Boc (método A) se trató N-[2-(6-{2-[2-(3-(dimetil)carbamoil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etoxi]-4-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etil]-carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 2,4 mmol) con una solución de HCl en éter (2 M, 70 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,23 g, 92 %) HPLC TR 6,3 min CL-EM MH⁺ 481; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,9 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 2



4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida

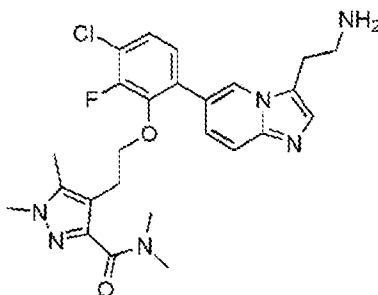
Etapa 1

Una solución de ácido 4-(2-[3-(2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-clorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (intermedio 1, 64 mg, 0,19 mmol) en THF (2 ml) se trató con trietilamina (0,048 ml, 0,35 mmol), solución de metilamina (2 M en THF, 0,17 ml, 0,35 mmol), hidroxibenzotriazol (23,4 mg, 0,17 mmol) y EDCI (33,2 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se inactivó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa (5 % de MeOH/DCM) para dar N-{2-[6-(4-cloro-2-[2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]etoxi]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino (30 mg, 46 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,02 (c, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,30 (d, 9H).

Etapa 2

Según el método general para la desprotección de Boc (método B), se disolvió N-{2-[6-(4-cloro-2-[2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]etoxi]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,053 mmol) en dioxano (2 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl en éter (2 M, 2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (20 mg, 81 %) HPLC TR 3,9 min CL-EM MH⁺ 467; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,7 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,19 (s a, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,89 (c, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,20 (c, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,67 (d, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 3



4-(2-[6-[3-(2-aminoethyl)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida

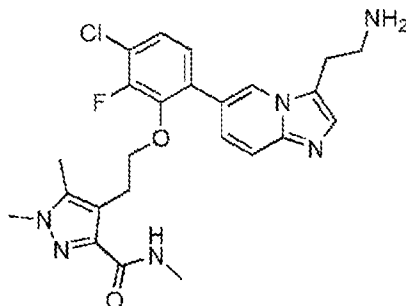
Etapa 1

A una solución de ácido 4-(2-[6-[3-(2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi)etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (intermedio 2, 250 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml) se le añadió dimetilamina (2 M, en THF, 0,66 ml, 1,31 mmol), seguido de trietilamina (0,31 ml, 2,18 mmol), clorhidrato de EDC (125 mg, 0,66 mmol) e hidroxibenzotriazol (88 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa (3 % de MeOH/DCM) para dar N-{2-[6-(4-cloro-2-[2-[3-(dimetilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi]-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 38 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,30 (d, 9H).

Etapa 2

Según el método general para la desprotección de Boc (método A) se disolvió N-{2-[6-(4-cloro-2-[2-[3-(dimetilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi]-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,17 mmol) en éter (2 ml) y se trató con una solución de HCl en éter (2 M, 10 ml) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter, después se liofilizó para dar el compuesto del título (82 mg, 98 %) HPLC TR 1,86 min CL-EM MH⁺ 499; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,79 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,21 (s a, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 4



4-(2-{6-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapas 1

- 5 A una solución de ácido 4-(2-{6-[3-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}etil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3-cloro-2-fluorofenoxi}etil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (intermedio 2, 250 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml) se le añadió metilamina (2 M, en THF, 0,65 ml, 1,31 mmol), seguido de trietilamina (0,31 ml, 2,18 mmol), clorhidrato de EDC (126 mg, 0,66 mmol) e hidroxibenzotriazol (89 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa (3 % de MeOH/DCM), seguida de HPLC preparativa para dar N-{2-[6-(4-cloro-2-{2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 39 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,89 (t, 3H), 2,63 (d, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,30 (d, 9H).

Etapas 2

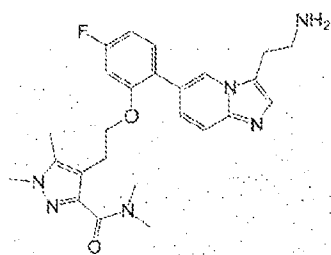
- Según el método general para la desprotección de Boc (método A) se disolvió N-{2-[6-(4-cloro-2-{2-[1,5-dimetil-3-(metilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,17 mmol) en éter (2 ml) y se trató con una solución de HCl en éter (2 M, 10 ml) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter, después se liofilizó para dar el compuesto del título (82 mg, 99 %), HPLC TR 1,83 min CL-EM MH⁺ 485; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,75 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,17 (s a, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,87 (t, 3H), 2,57 (d, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ensayo biológico

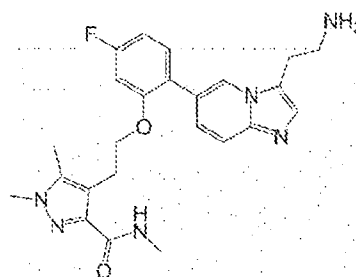
- 25 Ejemplo (a): Cl₅₀ para HsNMT1

Los valores de Cl₅₀ para NMT1 humana (HsNMT1) de cuatro compuestos de ejemplo (ejemplos 1-2 de la invención y ejemplos de referencia 3-4) y seis ejemplos comparativos (ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6) se midieron usando un ensayo basado en fluorescencia sensible basado en la detección de CoA por 7-dietilamino-3-(4-maleimido-fenil)-4-metilcumarina, como se describe en Goncalves, V., *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 2012, 421, 342-344 y Goncalves, V., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3578.

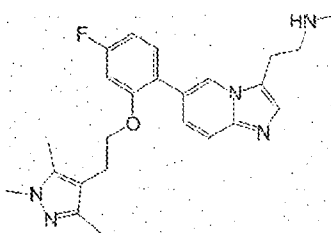
- La estructura de los ejemplos comparativos se muestra a continuación: el ejemplo comparativo 1 es el ejemplo 70 del documento WO 2017/001812 (4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-fluorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida); el ejemplo comparativo 2 es el ejemplo 94 del documento WO 2017/001812 (4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-fluorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida); el ejemplo comparativo 3 es el ejemplo 71 del documento WO 2017/001812 ([2-(6-{4-fluoro-2-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil](metil)amina); el ejemplo comparativo 4 es el ejemplo 78 del documento WO 2017/001812 (4-[2-(2-{3-[(dimetilamino)metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-fluorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida); el ejemplo comparativo 5 es el ejemplo 17 del documento WO 2017/001812 (1-(5-(4-fluoro-2-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi)fenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina); y el ejemplo comparativo 6 es el ejemplo 30 del documento WO 2017/001812 (1-(5-(3-fluoro-2-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]etoxi)fenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina). Los métodos para sintetizar los ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se proporcionan en el documento WO 2017/001812.



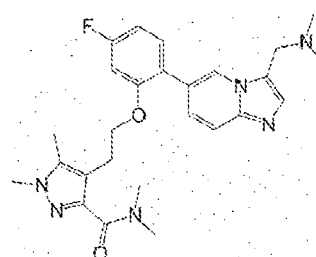
Ejemplo comparativo 1 (ejemplo 70 del documento WO 2017/001812)



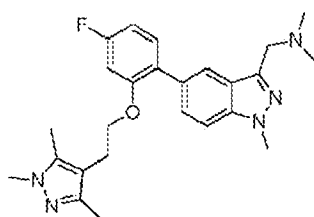
Ejemplo comparativo 2 (ejemplo 94 del documento WO 2017/001812)



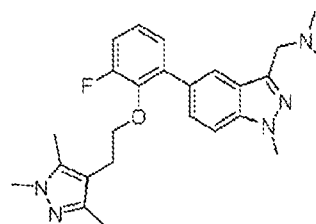
Ejemplo comparativo 3 (ejemplo 71 del documento WO 2017/001812)



Ejemplo comparativo 4 (ejemplo 78 del documento WO 2017/001812)



Ejemplo comparativo 5 (ejemplo 17 del documento WO 2017/001812)



Ejemplo comparativo 6 (ejemplo 30 del documento WO 2017/001812)

Los ejemplos comparativos 1 y 2 son estructuralmente los más similares a los compuestos de la invención. Los ejemplos comparativos 5 y 6 son estructuralmente los más similares al potente inhibidor de NMT humano IMP-1088 conocido (que se describe en el documento WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) como compuesto 49).

Resultados:

- 5 Los valores de CI_{50} para HsNMT1 de los ejemplos 1-2 de la invención y los ejemplos de referencia 3-4 se proporcionan en la tabla 3 a continuación. La tabla 3 también muestra los valores de CI_{50} para HsNMT1 de los ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

- 10 Todos los compuestos de ejemplo y los ejemplos comparativos 1, 2 y 4 tenían valores de CI_{50} para HsNMT1 de aproximadamente 1 nM, que es el umbral medible más bajo de este ensayo (es decir, los compuestos son potentes más allá de la sensibilidad medible del ensayo de inhibición enzimática). Por tanto, para distinguir la potencia de estos compuestos se usaron múltiples ensayos de líneas celulares (un ensayo de actividad metabólica y un ensayo CellTiter-Blue®) para distinguir la potencia de los compuestos, como se describe a continuación.

Ejemplo (b): Ensayo de actividad metabólica (ensayo MTS)

- 15 Se sometió a prueba la actividad de los inhibidores de NMT de ejemplo de la presente invención en un ensayo de actividad metabólica *in vitro* usando la línea celular humana MRC5. Los ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 también se sometieron a prueba en el mismo ensayo de actividad metabólica. Se espera que los compuestos que tienen actividad inhibidora de la actividad metabólica en el ensayo sean útiles como agentes para prevenir y/o tratar el cáncer, en virtud de que son inhibidores de NMT1 y/o NMT2 humana. Se espera que los compuestos con mayor actividad en el ensayo sean los inhibidores más potentes de NMT1 y/o NMT2 humana.

- 20 Preparación celular:

Células MRC5 (obtenidas del grupo del Dr. David Mann, Imperial College; tipo de célula: fibroblastos que derivan de tejido pulmonar normal) se cultivaron en medio DMEM (complementado con FBS al 10 %) y se sembraron en una

placa de 96 pocillos, 24 h antes del tratamiento. Se prepararon suspensiones celulares ajustando la densidad celular a la concentración apropiada (como se indica en la tabla 1 a continuación) y se transfirieron 50 µl de la suspensión celular a los pocillos B-G en las columnas 2-11 de una placa de 96 pocillos.

Tabla 1: Número de células sembradas en placa

	MRC5
Concentración de suspensión celular (células/ml)	38 000
Células por pocillo	1900

5

Procedimiento de ensayo:

Se añadieron 100 µl de medio de cultivo (medio DMEM) que contenía DMSO al 0,2 % a los pocillos B-G en las columnas 2 y 11 como controles positivos, y 100 µl de medio de cultivo que contenía puromicina (3 µg/ml; concentración final en la placa de 2 µg/ml) a los pocillos B-G de la columna 3 como control negativo. Se prepararon siete concentraciones de solución madre de inhibidor de NMT para cada ejemplo (ejemplos 1 y 2) y cada ejemplo comparativo (ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6) sometido a prueba (mismo porcentaje final de DMSO, factor de dilución = 3 empezando desde 15 µM o 150 µM). Se añadieron 100 µl de solución madre de inhibidor a los pocillos B-G en las columnas 4-10 de una placa de 96 pocillos (concentración final del compuesto de ejemplo o compuesto de ejemplo comparativo en la placa empezando desde 10 µM o 100 µM; el volumen total en cada pocillo fue de 150 µl). La placa se incubó a 37 °C con un nivel de CO₂ de un 5 %.

Después de 72 h, se añadieron 20 µl de reactivo MTS (Promega, preparado según el protocolo del proveedor) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. La placa se incubó a 37 °C durante 2 h y se midió la absorbancia por pocillo a 490 nm con un lector de placas EnVision. El valor de absorbancia promedio del control negativo (células tratadas con puromicina) se restó de cada valor y se calculó la actividad metabólica como un porcentaje relativo al control positivo (células tratadas con DMSO). Los valores de CE₅₀ se calcularon usando GraphPad.

Resultados:

Los valores de CE₅₀ para los compuestos de ejemplo 1 y 2 para la línea celular MRC5 se proporcionan en la tabla 3, a continuación. La tabla 3 también muestra los valores de CE₅₀ para los ejemplos comparativos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 para la línea celular MRC5.

Como puede observarse a partir de estos resultados, los compuestos de ejemplo 1 y 2 mostraron la actividad más alta en el ensayo de actividad metabólica, teniendo valores de CE₅₀ de menos de 40 nM en la línea celular MRC5, indicando, por tanto, que estos compuestos son inhibidores muy potentes de NMT humana, y son útiles como agentes antineoplásicos. El ejemplo comparativo 6 también mostró una alta actividad en la actividad metabólica, y el ejemplo comparativo 4 tuvo una actividad relativamente alta en la actividad metabólica. Los ejemplos comparativos 1, 2, 3 y 5 fueron significativamente menos activos en el ensayo de línea celular de actividad metabólica.

Ejemplo ©: Ensayo CellTiter-Blue®

Se sometió a prueba la actividad de inhibidores de NMT de ejemplo de la presente invención en ensayos CellTiter-Blue® *in vitro* usando la línea celular humana MDA MB 231, LY 12318 o BL-41. Los ejemplos comparativos 1 y 2 también se sometieron a prueba en los mismos ensayos. Se espera que los compuestos que tienen actividad inhibidora de la actividad metabólica en el ensayo sean útiles como agentes para prevenir y/o tratar el cáncer, en virtud de que son inhibidores de NMT1 y/o NMT2 humana. Los compuestos con la actividad más alta en el ensayo son los inhibidores más potentes de NMT1 y/o NMT2 humana.

Se cultivaron células MDA MB 231 (obtenidas del profesor Eric Aboagye, Hammersmith Hospital; tipo de célula: cáncer de mama triple negativo) en DMEM con bajo contenido de glucosa en medio CO₂ al 5 % (complementado con FBS al 10 %); se cultivaron células LY 12318 (obtenidas del Dr. Martin Janz, Max Delbrueck Center; tipo de célula: xenoinjerto derivado de paciente con linfoma de linfocitos B) en medio DMEM (complementado con FBS al 10 %); y se cultivaron células BL-41 (obtenidas de Cell Services en el Crick Institute; tipo de célula: linfoma de Burkitt) en medio RPMI-1640 en CO₂ al 5 % (complementado con FBS al 10 %). Las células MDA MB 231, las células LY 12318 o las células BL-41 se sembraron en placas de 96 pocillos, 24 h antes del tratamiento. Se prepararon suspensiones celulares ajustando la densidad celular a la concentración apropiada (como se indica en la tabla 2 a continuación) y se transfirieron 50 µl de la suspensión celular a los pocillos B-G en las columnas 2-11 de una placa de 96 pocillos.

Tabla 2: Número de células sembradas en placa

	MDA MB 231	LY 12318	BL-41
Concentración de suspensión celular (células/ml)	70 000	500 000	500 000
Células por pocillo	3500	25 000	35 000

Veinticuatro horas después, se prepararon 50 µl de medio de cultivo (DMEM con bajo contenido de glucosa en medio de CO₂ al 5 % complementado con FBS al 10 % para células MDA MB 231; medio DMEM en CO₂ al 5 % complementado con FBS al 10 % para células LY 12318 o medio RPMI-1640 complementado con FBS al 10 % para células BL-41) que contenía DMSO al 0,0004 % (control positivo), una mezcla de puromicina y estaurosporina (controles negativos, concentración final de 2 µg/ml y 1 µM respectivamente) o diferentes concentraciones de cada ejemplo (ejemplo 1 y 2) o cada ejemplo Comparativo (ejemplo comparativo 1 y 2) (factor de dilución = 3, empezando en 20 µM, concentración final en la placa empezando desde 10 µM) y se añadieron a un pocillo de la placa de 96 pocillos. La placa se incubó a 37 °C con un nivel de CO₂ de un 5 %.

72 horas después, se añadieron a las placas 20 µl/pocillo de CellTiter-Blue® (G8081, Promega) según el protocolo del fabricante, la placa se incubó a 37 °C durante 4 h para células MDA MB 231 y células BL-41, o 3 h para células LY 12318, seguido de medición de la absorbancia por pocillo a 570 nm usando un lector de placas EnVision. Los valores del control negativo se restaron de cada valor. La actividad metabólica se calculó como porcentaje relativo al control positivo. Los valores de CE₅₀ se calcularon usando GraphPad Prism.

Resultados:

Los valores de CE₅₀ para los compuestos de ejemplo 1 y 2 en las líneas celulares MDA MB 231, LY 12318 y BL-41 se proporcionan en la tabla 3, a continuación. La tabla 3 también muestra los valores de CE₅₀ para los ejemplos comparativos 1 y 2 para las líneas celulares MDA MB 231, LY 12318 y BL-41.

Como puede observarse a partir de estos resultados, los compuestos de ejemplo 1 y 2 mostraron la actividad más alta en los ensayos CellTiter-Blue®, teniendo valores de CE₅₀ de menos de 70 nM en cada línea celular, lo que indica que los compuestos son útiles como agentes antineoplásicos. Los ejemplos comparativos 1 y 2 fueron significativamente menos activos en cada línea celular sometida a prueba. Los compuestos de los ejemplos de referencia 3 y 4 eran potentes inhibidores de HsNMT1, aunque parecían ser menos potentes que los compuestos de ejemplo 1 y 2.

Tabla 3: Resultados de los ejemplos (a), (b) y (c)

Compuesto*	Cl ₅₀ para HsNMT1 (nM)	CE ₅₀ para MRC5 (nM)	CE ₅₀ para MDA-MB-231 (nM)	CE ₅₀ para LY 12318 (nM)	CE ₅₀ para BL-41 (nM)
Compuesto de ejemplo 1	1,5	13	20	27	14
Compuesto de ejemplo 2	0,4	37	45	69	24
Compuesto del ejemplo de referencia 3	4,2				
Compuesto del ejemplo de referencia 4	6,3				
Ejemplo comparativo 1 (ejemplo 70 del documento WO2017001812)	2	450	285	246	91
Ejemplo comparativo 2 (ejemplo 94 del documento WO2017001812)	1	>6800	237	>370	298
Ejemplo comparativo 3 (ejemplo 71 del documento WO2017001812)	10,5	5400			
Ejemplo comparativo 4 (ejemplo 78 del documento WO2017001812)	1	63			
Ejemplo comparativo 5 (ejemplo 17 del documento WO2017001812)	13	27 000			
Ejemplo comparativo 6 (ejemplo 30 del documento WO2017001812)	5	38			

*los resultados se recopilaron en más de un experimento y, en particular, los resultados de los ejemplos de referencia 3 y 4 se recopilaron más tarde que los resultados de los ejemplos 1 y 2

Ejemplo (d): Estudio *in vivo* en ratones

También se investigó el efecto del ejemplo 1 sobre la tasa de crecimiento tumoral en ratones.

5 Se resuspendieron 5×10^6 células MDA MB 231 (obtenidas del profesor Eric Aboagye, Hammersmith Hospital; tipo de célula: cáncer de mama triple negativo) en PBS, y se mezclaron 50 μ l de células/PBS con 50 μ l de Matrigel para proporcionar un volumen total de 100 μ l que contenía un 50 % de Matrigel. La suspensión se inyectó en el flanco derecho de 16 ratones atímicos hembra. Los ratones tenían de cinco a seis semanas de edad y se obtuvieron de Charles Rivers Laboratories. Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo la autoridad de licencia del Ministerio del Interior de Londres y las directrices del Comité de Ética del Ministerio del Interior de Londres. Cuando la masa tumoral alcanzó 50 mm³, los animales se asignaron aleatoriamente (8 por grupo) y se trataron durante 10 días con solución de PBS (grupo de control) o 25 mg/kg del ejemplo 1 suspendido en PBS dos veces al día mediante sonda oral. Las tasas de crecimiento tumoral se analizaron mediante mediciones con calibre todos los días después del inicio del periodo de tratamiento con el ejemplo 1 ("NMTi") o el control ("PBS"). El volumen del tumor se calculó según la fórmula: (longitud $\times$ anchura)/2. También se midió el peso de los ratones todos los días después del inicio del periodo de tratamiento con el ejemplo 1 ("NMTi") o el control ("PBS"). Los ratones se sacrificaron cuando el tamaño del tumor excedía los 15 mm de diámetro en cualquier dirección. La figura 1 muestra las tasas de crecimiento tumoral promedio y la figura 2 muestra el peso de los ratones durante el periodo de tratamiento de 10 días con el ejemplo 1 ("NMTi") o el control ("PBS").

20 Resultados:

Como puede observarse a partir de la figura 1, la tasa de crecimiento tumoral se redujo en los ratones tratados con el ejemplo 1 de la presente invención, lo que muestra que los compuestos de la invención tienen o se espera que tengan actividad antitumoral *in vivo*. Además, los datos también demuestran que los compuestos de la invención son o se espera que sean eficaces cuando se administran por vía oral y, por tanto, están biodisponibles por vía oral. No se observó ningún cambio de peso en los ratones.

También se investigó la estabilidad metabólica de los compuestos de la invención:

Ejemplo (e): Semivida de hepatocitos de rata

Se sometió a prueba la estabilidad metabólica del compuesto de ejemplo 1 en ensayos metabólicos en ratas usando hepatocitos derivados de ratas Sprague-Dawley macho combinadas. Los ejemplos comparativos 2, 3 y 4 también se sometieron a prueba en el mismo ensayo. Se espera que los compuestos que tienen buena estabilidad metabólica en el ensayo sean especialmente útiles como agentes para prevenir y/o tratar el cáncer, al tener una semivida larga en pacientes humanos.

Se descongelaron y purificaron hepatocitos de rata combinados congelados obtenidos de LifeTechnologies según las instrucciones del fabricante. El compuesto de prueba (4 mM) en DMSO se diluyó con acetonitrilo para proporcionar una subsolución madre 100 μ M y luego se diluyó adicionalmente con tampón Krebs-Henseleit de pH 7,4 complementado con CaCl₂, NaHCO₃, HEPES, fructosa y glicina) para proporcionar una solución de trabajo 2 μ M. Se incubaron 25 μ l de solución de trabajo a 37 °C, se trataron con 25 μ l de suspensión de hepatocitos de rata (que contenía 1×10^6 células/ml) y se incubaron a 37 °C con un nivel de CO₂ de un 5 % a una humedad relativa de un 95 %. Los pocillos se incubaron durante un tiempo apropiado (0, 15, 30, 45, 60 y 75 min), después se inactivaron con 250 μ l de acetonitrilo que contenía patrones de referencia (diltiazem, 7-etoxicumarina y propranolol). Las placas se agitaron, se sonicaron durante 5 min, después se enfriaron hasta 4 °C hasta que se completó todo el muestreo. Todas las placas se centrifugaron a 4000 rpm durante 20 min para sedimentar los desechos. Se diluyeron 110 μ l de sobrenadante en 110 μ l de agua y se cuantificaron usando CL-EM/EM.

Los resultados se usaron para calcular el % restante del compuesto de prueba en el punto temporal $t = 100x \sim [(ABC \text{ en el punto temporal } t)/(ABC \text{ en } T = 0)]$. Se ajustó una curva de regresión lineal a una gráfica del logaritmo natural (ln) del ABC frente al tiempo. La mitad de T (min) = 0,693/pendiente

Resultados:

Los tiempos de semivida de hepatocitos de rata para el compuesto de ejemplo 1 y para los ejemplos comparativos 2, 3 y 4 se proporcionan en la tabla 4. Estos resultados muestran que el compuesto de ejemplo 1 tiene buena estabilidad metabólica *in vitro*. Por tanto, se espera que los compuestos de la invención sean especialmente útiles como medicamentos y, en particular, para su uso como medicamentos para prevenir y/o tratar el cáncer al tener una semivida larga en pacientes humanos. Los ejemplos comparativos 3 y 4 tuvieron semividas significativamente más cortas.

Ejemplo (f): Semivida de rata o ratón

Se sometió a prueba la estabilidad metabólica del compuesto de ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 2 y 3 en ratas macho Sprague-Dawley. Se sometió a prueba la estabilidad metabólica del ejemplo comparativo 5 en ratones CD-1 macho. Se espera que los compuestos que tienen buena estabilidad metabólica en ratas o ratones sean especialmente útiles como agentes para prevenir y/o tratar el cáncer, al tener una semivida larga en pacientes humanos.

Protocolo para ratas:

Se dejaron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho durante 4 h antes de la dosificación. A grupos de 3 ratas se les administró el compuesto de ejemplo 1, el ejemplo comparativo 2 o el ejemplo comparativo 3.

(i) por vía intravenosa a una dosis de 1 mg/kg usando un volumen de dosis de 2 ml/kg donde los animales se anestesian usando mezcla de un 3 % v/v de isoflurano:oxígeno y la dosis se administra a través de la vena lateral de la cola; o

(ii) por vía oral mediante sonda forzada (OG) a una dosis de 3 mg/kg usando un volumen de dosis de 5 ml/kg para animales conscientes.

Se recogieron ~100 µl de muestra de sangre después de 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h (intravenosa) y 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h (oral) y se transfirieron a tubos capilares heparinizados y posteriormente a tubos de microcentrifuga de 0,5 ml. Todas las muestras de sangre se procesan para obtener plasma mediante centrifugación a 1640 x g durante 5 minutos a 4 °C dentro de la media hora posterior a su recolección. Las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C hasta que se recogieron todas las muestras. Todas las muestras se mezclaron con acetonitrilo enfriado en hielo que contenía un patrón interno (IS) en 1:4 v/v y se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 minutos a 15 °C. Después el sobrenadante se diluyó a la mitad en agua y se cargó para análisis de CLEM/EM. El área del pico del analito/área del pico de IS (la relación) se consideró para análisis de datos adicional como se describe a continuación.

Curva de calibración y muestras de control de calidad: se preparó solución madre de compuesto y se llevaron a cabo diluciones en serie adicionales. Las muestras se enriquecieron con plasma de blanco (1:50). La curva de calibración varió de 1 a 1250 ppm. También se prepararon tres muestras de control de calidad: control de calidad alto (HQC), control de calidad medio (MQC) y control de calidad bajo (LQC).

Protocolo para ratones:

Lo mismo que el protocolo para ratas excepto que a los ratones CD-1 se les administró 5 mg/kg iv y 10 mg/kg por vía oral.

Resultados:

Los tiempos de semivida oral en ratas para el compuesto de ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 2 y 3 se proporcionan en la tabla 4. El tiempo de semivida en ratones para el ejemplo comparativo 5 también se proporcionan en la tabla 4. Estos resultados muestran que el compuesto de ejemplo 1 tiene buena estabilidad metabólica *in vivo*. Por tanto, se espera que los compuestos de la invención sean especialmente útiles como medicamentos y, en particular, para su uso como medicamentos para prevenir y/o tratar el cáncer al tener una semivida larga en pacientes humanos. Los ejemplos comparativos 3 y 5 tuvieron semividas *in vivo* significativamente más cortas en comparación con el compuesto de ejemplo 1.

Ejemplo (g): Semivida de microsomas de hígado humano

Se sometió a prueba la estabilidad metabólica del compuesto de ejemplo 1 en un ensayo usando microsomas de hígado humano. Los ejemplos comparativos 2, 3, 4, 5 y 6 también se sometieron a prueba en el mismo ensayo. Se espera que los compuestos que tienen buena estabilidad metabólica en el ensayo sean especialmente útiles como agentes para prevenir y/o tratar el cáncer, al tener una semivida larga en pacientes humanos.

Se descongelaron microsomas de hígado humano congelados obtenidos de Corning, EE. UU. (n.º de cat. 452117) y se diluyeron con 100 mM de tampón fosfato de pH 7,4 para dar una solución de 1 mg/ml. Se preparó un sistema de regeneración de NADPH (NRS) como una solución que contenía NADP 13 mM, glucosa-6-fosfato 33 mM, MgCl₂ 33 mM y 4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en 100 mM de tampón fosfato de pH 7,4. El compuesto de prueba (4 mM) en DMSO se diluyó con acetonitrilo para proporcionar una subsolución madre 100 µM y después se diluyó adicionalmente con 100 mM de tampón fosfato de pH 7,4 para proporcionar una solución de trabajo 2 µM. La solución de microsomas hepáticos y NRS se incubaron a 37 °C antes de su uso. En cada pocillo de la placa de ensayo se distribuyeron 60 µl de tampón, 50 µl de solución del compuesto de prueba y 10 µl de NRS. Se inició una reacción mediante la adición de 40 µl de solución de microsomas hepáticos. Los pocillos se incubaron durante un tiempo apropiado (0, 5, 10, 20, 30 y 60 min), después se inactivaron con 300 µl de acetonitrilo que contenía patrones de referencia (atenolol, propranolol, diclofenaco, verapamilo). Todas las placas se centrifugaron a 3500 rpm durante 20

min a 15 °C para sedimentar los desechos. Se diluyeron 110 µl de sobrenadante en 110 µl de agua y se cuantificaron usando CL-EM/EM.

- 5 Los resultados se usaron para calcular el % restante del compuesto de prueba en el punto temporal $t = 100 \times \frac{[(ABC \text{ en el punto temporal } t) / (ABC \text{ en } T = 0)]}{T}$. Se ajustó una curva de regresión lineal a una gráfica del logaritmo natural (ln) del ABC frente al tiempo. La mitad de T (min) = 0,693/pendiente.

Resultados:

- 10 Los tiempos de semivida para el compuesto de ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 2, 3, 4, 5 y 6 en microsomas de hígado humano se proporcionan en la tabla 4. Estos resultados muestran que el compuesto de ejemplo 1 tiene una buena estabilidad metabólica *in vitro*. Por tanto, se espera que los compuestos de la invención sean especialmente útiles como medicamentos y, en particular, para su uso como medicamentos para prevenir y/o tratar el cáncer al tener una semivida larga en pacientes humanos. Los ejemplos comparativos 3 a 6 tienen todos semividas significativamente más cortas en comparación con el compuesto de ejemplo 1.

Tabla 4

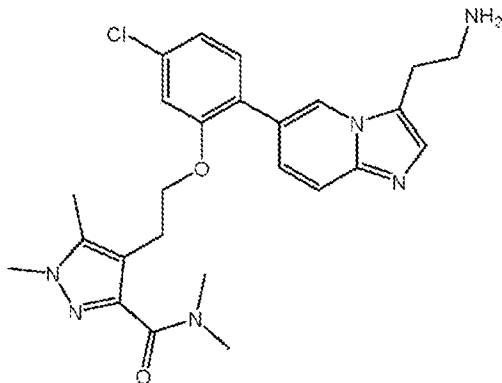
Compuesto	$t_{1/2}$ en hepatocitos de rata (min)	$t_{1/2}$ en rata o ratón (h)	$t_{1/2}$ en microsomas de hígado humano (min)
Compuesto de ejemplo 1	80	7,1 (rata)	67
Ejemplo comparativo 2 (ejemplo 94 del documento WO2017001812)	81	8.3 (rata)	117
Ejemplo comparativo 3 (ejemplo 71 del documento WO2017001812)	46	4,5 (rata)	37
Ejemplo comparativo 4 (ejemplo 78 del documento WO2017001812)	32		12
Ejemplo comparativo 5 (ejemplo 17 del documento WO2017001812)		0,7 (ratón)	7
Ejemplo comparativo 6 (ejemplo 30 del documento WO2017001812)			4

- 15 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas, pero sin excluir cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

REIVINDICACIONES

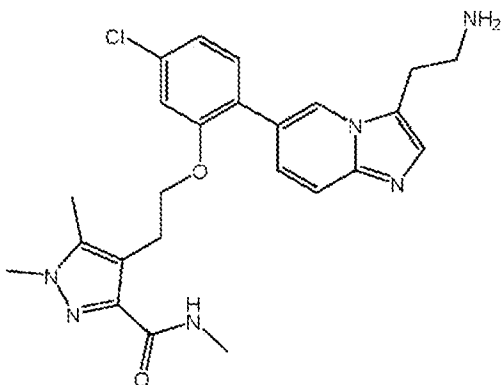
1. Un compuesto que es:

4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida:



5 o

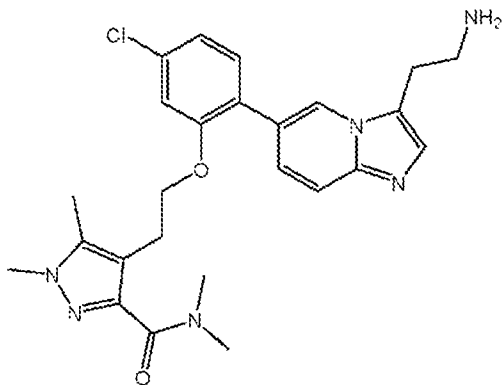
4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida):



o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

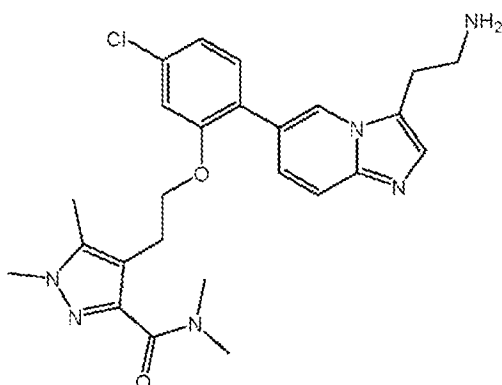
4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida:



o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

15 3. El compuesto según la reivindicación 2, que es:

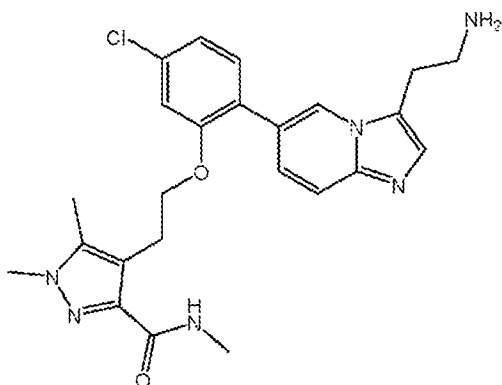
4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,N,1,5-tetrametil-1H-pirazol-3-carboxamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, que es

4-(2-{2-[3-(2-aminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-clorofenoxi}etil)-N,1,5-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida):



5

o una amida, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de dicha amida o carbamato.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

10 6. Una composición según la reivindicación 5, que también contiene un agente terapéutico adicional.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición según la reivindicación 5 o reivindicación 6, para su uso como medicamento.

15 8. Un compuesto o una composición según la reivindicación 7, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la N-miristoil transferasa proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

9. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos, infecciones víricas, enfermedades neurológicas, isquemia, osteoporosis, diabetes, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

20 10. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno hiperproliferativo, y en donde el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

11. Un compuesto o una composición para su uso según la reivindicación 10, en la prevención o tratamiento del cáncer, en donde el cáncer es cáncer colorrectal, carcinoma de vesícula biliar, tumor cerebral, linfoma, leucemia o neuroblastoma.

25 12. Un compuesto o una composición para su uso según la reivindicación 10, en la prevención o tratamiento del cáncer, en donde el cáncer es una neoplasia maligna hemática, un mieloma, una leucemia, un tumor sólido o un neuroblastoma.

13. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad o trastorno es una infección enterovírica o una infección retrovítica.

5 14. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en resfriado común, fiebre aftosa, síndrome de tipo poliomielítico, parálisis flácida, herpangina, conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades febriles no específicas, erupciones, enfermedades de las vías respiratorias altas, derrame pericárdico, diabetes insulino dependiente, síndrome de Sjogren, miocarditis, pericarditis, meningitis, pancreatitis, enfermedades neurológicas graves en niños, fiebre aftosa, hepatitis A y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

15. Un kit de partes que comprende: (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional.

10

Figura1

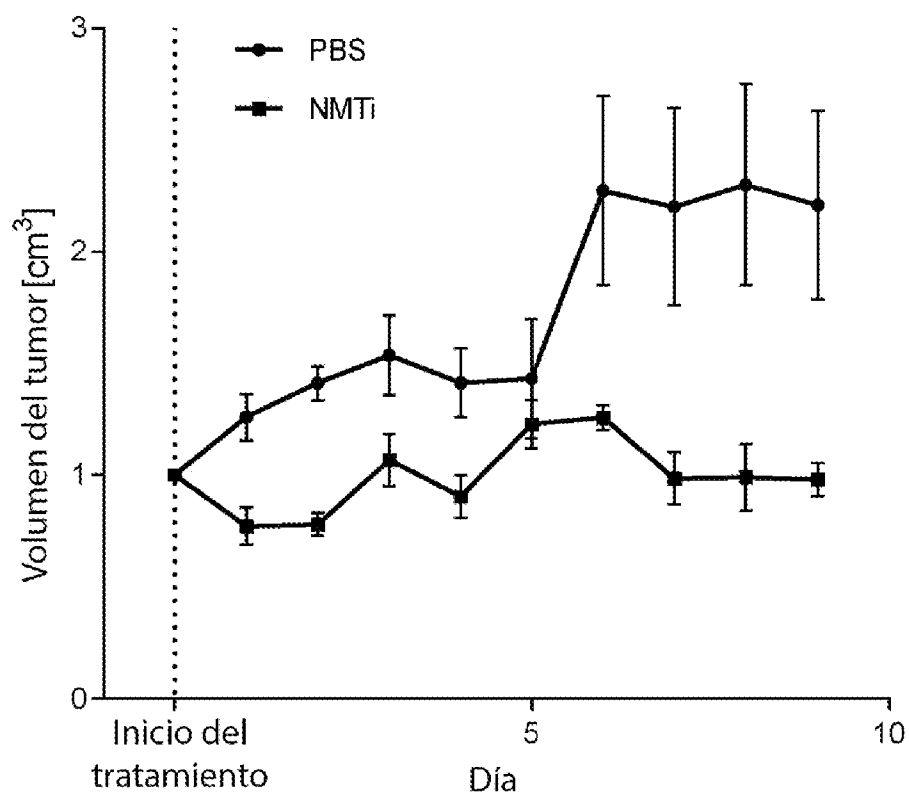


Figura2

