

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191358 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.22

(22) Дата подачи заявки
2019.12.19

(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)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ

(31) 1820659.9

(32) 2018.12.19

(33) GB

(86) PCT/GB2019/053613

(87) WO 2020/128473 2020.06.25

(71) Заявитель:

ИМПЕРИАЛ КОЛЛЕДЖ
ИННОВЕЙШНЗ ЛИМИТЕД (GB)

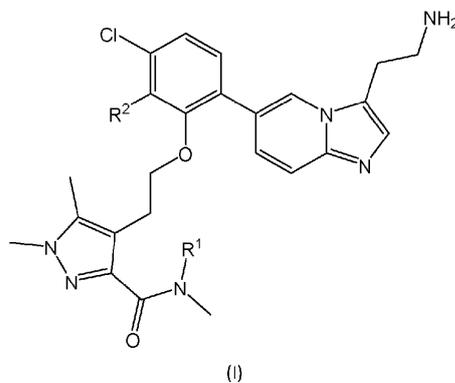
(72) Изобретатель:

Тэйт Эдвард Уилльям, Белл Эндрю
Саймон (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении, среди прочего, предложено соединение, как определено в данном документе, и его применение в предупреждении или лечении заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоилтрансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект, например, рака.



A1

202191358

202191358

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568417EA/061

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемому карбамату или соли, включая соли таких карбаматов, которые обладают активностью в качестве ингибиторов N-миристоилтрансфераз человека. Данное изобретение также относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в частности, при лечении заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоилтрансфераз человека обеспечивает терапевтический или профилактический эффект. Такие заболевания включают вирусные инфекции (такие как риновирус человека, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), полиовирус, ящур и инфекции энтеровируса 71) и гиперпролиферативные расстройства (такие как рак, включающий B-клеточную лимфому и лейкоз).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

N-миристоилтрансфераза (NMT) представляет собой мономерный фермент, который встречается повсеместно у эукариотов. NMT катализирует необратимый котрансляционный перенос миристиновой кислоты (насыщенная жирная кислота, имеющая 14 атомов углерода) из миристоил-коэнзима А (myr-CoA) на белковый субстрат, содержащий N-терминальный глицин, с образованием амидной связи (Farazi, T.A., G. Waksman, and J.I. Gordon, *J. Biol. Chem.*, 2001. **276**(43): p. 39501-39504).

Существуют два типа NMT человека, NMT1 человека (HsNMT1) и NMT2 человека (HsNMT2). Ингибирование NMT человека было предложено в качестве мишени для лечения или предупреждения различных заболеваний или расстройств, например, гиперпролиферативных расстройств (например, рака, например, колоректального рака человека, карциномы желчного пузыря, опухолей мозга и лимфом, таких как B-клеточная лимфома) (Resh MD. 1993. *Biochem. Biophys. Acta* 1115, 307-22; Bertiaume LG, Beuachamp E, WO2017011907), и вирусных инфекций, таких как ВИЧ (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) и риновируса человека (HRV) (Davis MP, Bottley, G, Beales LP, Killington, 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, Blaas D, Kowalski H, *PLOS Pathogens* 14(8): e1007203. Поскольку NMT играет ключевую роль в переносе белков, опосредовании взаимодействия белок-белок, стабилизации белковых структур и сигнальной трансдукции в живых системах, ингибирование фермента NMT имеет потенциал для нарушения многобелковых путей. Это является привлекательной

характеристикой для снижения риска развития резистентности, например, в лечении или предупреждении микробных инфекций и гиперпролиферативных расстройств.

В NMT есть два связывающих кармана. Один из них представляет собой связывающий карман туг-CoA, а другой - связывающий карман пептида. Большинство ингибиторов NMT, известных на сегодняшний день, нацелены на связывающий карман пептида.

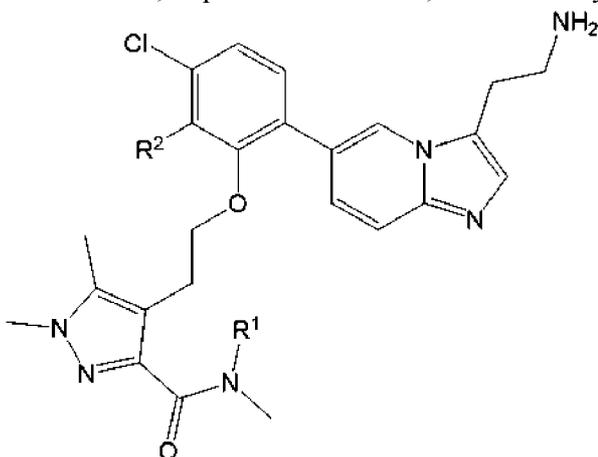
Соединения, активные в качестве ингибиторов NMT, ранее были описаны, см. например, WO00/37464 (Roche), WO2010/026365 (University of Dundee), WO2013/083991 (Imperial Innovations Limited) и WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited).

Тем не менее, остается необходимость в дополнительных соединениях, активных в качестве ингибиторов N-миристоил трансферазы, и, в частности, тех, которые объединяют очень сильнодействующее ингибирование N-миристоил трансфераз человека с соответствующим фармакокинетическим профилем для перорального введения, например, длительным периодом полувыведения и хорошей пероральной биодоступностью.

Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что определенное подмножество хлорфенил-замещенных соединений имидазо[1,2-а]пиридина, имеющих очень специфическую структуру замещения, являются сильнодействующими ингибиторами N-миристоилтрансфераз человека (они имеют как ферментативную активность, так и клеточную активность) и сочетают в себе такую высокую эффективность с хорошей метаболической стабильностью, в частности, длительный период полувыведения *in vivo*. Данные соединения также являются перорально биодоступными, и было показано, что они предотвращают рост опухоли у мышей при пероральном введении. Данная комбинация свойств делает или ожидается, что делает соединения по данному изобретению особенно пригодными для применения в качестве лекарственных средств, в частности, лекарственных средств для перорального введения для лечения таких заболеваний, как рак.

Сущность изобретения

В данном изобретении предложено соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включающую соли таких амидов или карбаматов,

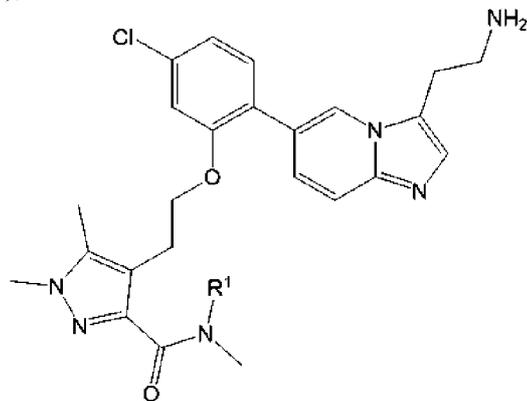


(I)

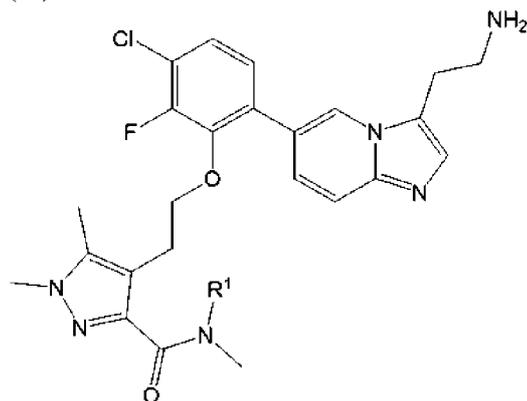
где R^1 представляет собой H или $-CH_3$; и

R^2 представляет собой H или F (далее в данном документе именуемые как «соединения по данному изобретению»).

Более конкретно, в данном изобретении предложены соединения формулы (Ia) или (Ib), фармацевтически приемлемые амиды, карбаматы или соли соединения формулы (Ia) или (Ib), включающие соли таких амидов или карбаматов:



(Ia)



(Ib)

где R^1 представляет собой H или $-CH_3$.

Предпочтительно соединение по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включающую соли таких амидов или карбаматов, в частности, соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемый карбамат или соль, включающую соли таких карбаматов, особенно соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль.

В данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном изобретении также предложено соединение по данному изобретению или фармацевтическая композиция по данному изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В данном изобретении также предложено соединение по данному изобретению или

фармацевтическая композиция по данному изобретению для применения в предупреждении или лечении заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансфераз человека обеспечивает терапевтический или профилактический эффект. В данном изобретении также предложено применение соединения по данному изобретению в производстве лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансфераз человека обеспечивает терапевтический или профилактический эффект. В данном изобретении также предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансферазы человека обеспечивает терапевтический или профилактический эффект, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или фармацевтической композиции по данному изобретению.

В данном изобретении также предложен набор деталей, содержащий: (a) первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор NMT человека по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель; и (b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую дополнительный терапевтический агент, предпочтительно, дополнительный ингибитор N-миристоил трансферазы человека и фармацевтически приемлемый носитель.

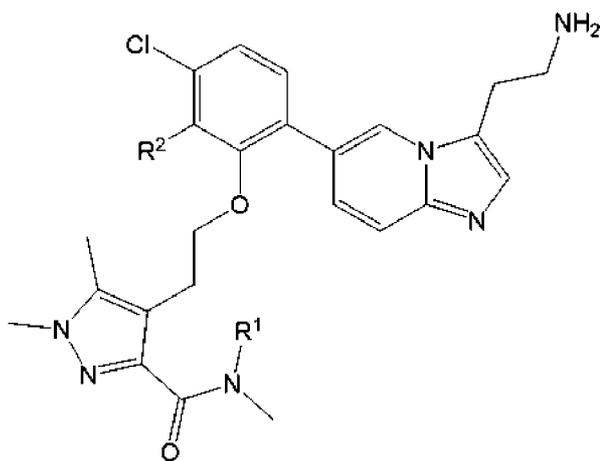
Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 продемонстрирована скорость роста опухоли у мышей, которым вводили клетки MDA MB 231 и имеющих опухоль не менее 50 мм³, обработанных Примером 1 («NMTi») или контролем (фосфатно-солевой буферный раствор («ФСБ»)) в течение периода времени 10 дней.

На Фиг. 2 продемонстрирована средняя масса мышей, которым вводили клетки MDA MB 231 и имеющих опухоль не менее 50 мм³, обработанных Примером 1 («NMTi») или контролем (фосфатно-солевой буферный раствор («ФСБ»)) в течение периода времени 10 дней.

Подробное описание изобретения

В данном изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включающую соли таких амидов или карбаматов,



(I)

где R¹ представляет собой H или -CH₃; и

R² представляет собой H или F.

Соединения по данному изобретению представляют собой ингибиторы NMT.

Авторы изобретения обнаружили, что соединения формулы (I) являются очень сильнодействующими ингибиторами NMT человека, HsNMT1 и HsNMT2. В частности, данные в данной заявке показывают, что указанные соединения имеют очень низкую наномолярную IC₅₀ для NMT1 человека (HsNMT). (Достоверно установлено, что HsNMT1 и HsNMT2 как правило ингибируются в той же степени соединениями ингибиторами NMT (PLoS Neglected Tropical Diseases **6**(4): e1625); и авторам изобретения неизвестно о любых малых молекулах ингибиторах NMT, которые являются селективными для HsNMT2). Эффективность соединений по данному изобретению для фермента HsNMT1 настолько высока, что они обладают эффективностью на самых низких порогах измерения анализа в Примере (а). Для установления различия эффективности данных соединений от других соединений ингибиторов NMT, имеющих значения IC₅₀ на пороге измерения в анализе (а) соединения по данному изобретению были протестированы в клеточных анализах метаболической активности с использованием 4 различных линий раковых клеток. Протестированные соединения по данному изобретению имели значительно меньшие значения EC₅₀ во всех анализах по сравнению со структурно похожими соединениями сравнительными примерами, и в частности, 5-фторфенил-замещенными соединениями 3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридина, описанными в WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) и заявленными как активные ингибиторы NMT человека. Поскольку данные в WO2017/001812 показывают, что хлорфенильные аналоги являются менее активными ингибиторами NMT человека и являются менее активными в метаболических клеточных анализах, чем фторфенильные аналоги, имеющие эквивалентные или очень похожие структуры, очень высокая эффективность соединений по данному изобретению особенно удивительна.

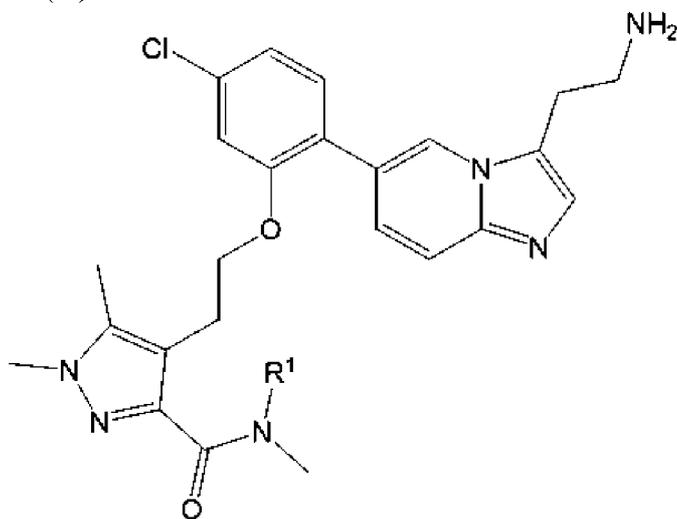
Протестированные соединения по данному изобретению вместе с присущей высокой эффективностью сочетают в себе очень хорошую метаболическую стабильность. В примерах (e), (f) и (g) ниже показан период полувыведения в гепатоцитах крыс,

пероральный период полувыведения у крыс и период полувыведения в микросомах печени человека соединения по данному изобретению, а также различных сравнительных примеров, описанных в WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited). Из исследований авторов изобретения они полагают, что очень сильнодействующий ингибитор NMT человека IMP-1088 (который описан в WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) как соединение 49) и подобные сильнодействующие аналоги IMP-1088 имеют короткое время полувыведения *in vitro* и *in vivo* и таким образом низкую метаболическую стабильность. Таким образом, очень хорошая метаболическая стабильность протестированных соединений по данному изобретению в сочетании с их высокой эффективностью особенно удивительна и предпочтительна.

Данные протестированные соединения также являются перорально биодоступными, и было показано, что они предотвращают рост опухоли у мышей при пероральном введении.

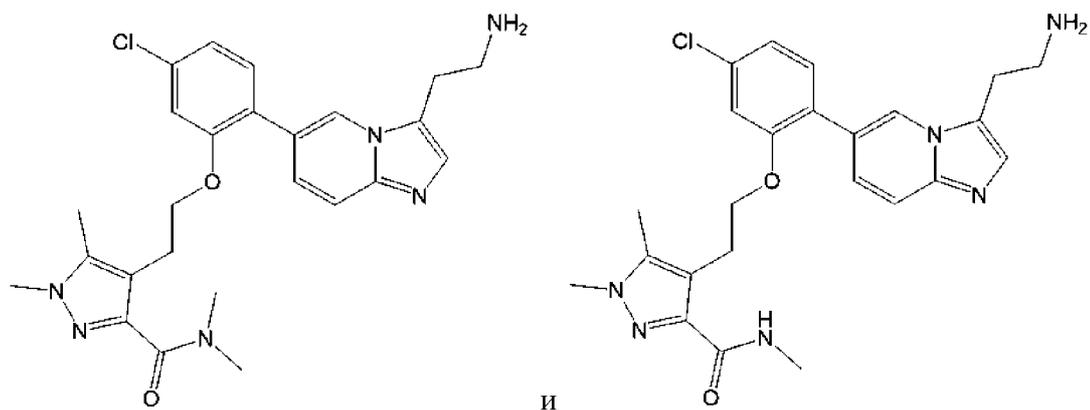
Данная комбинация свойств делает или ожидается, что делает соединения по данному изобретению особенно пригодными для применения в качестве лекарственных средств, в частности, лекарственных средств для перорального введения для лечения таких заболеваний, как рак.

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения R^2 представляет собой H. Например, соединение по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ia):



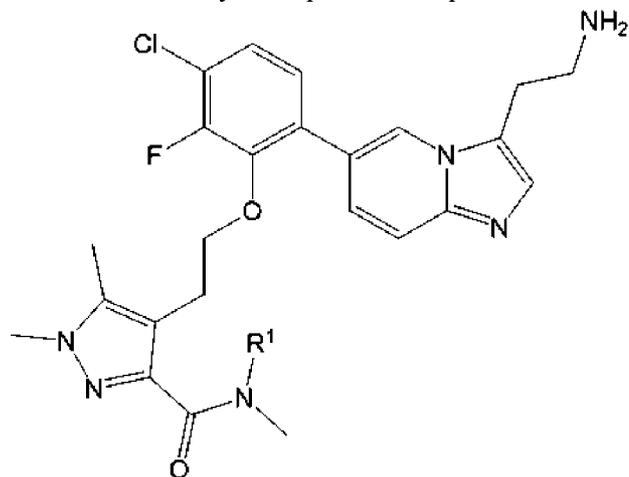
(Ia).

В вариантах реализации изобретения, где R^2 представляет собой H, соединение по данному изобретению может быть выбрано из списка, включающего



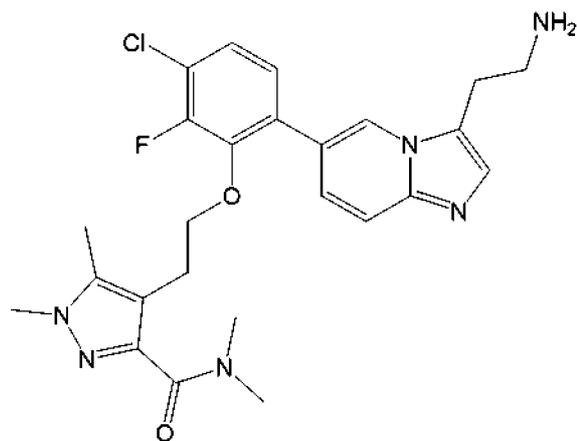
и (т. е. 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пиразол-3-карбоксамид и 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N,1,5-триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид).

В другом варианте реализации изобретения R^2 представляет собой F. Например, соединение по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ib):



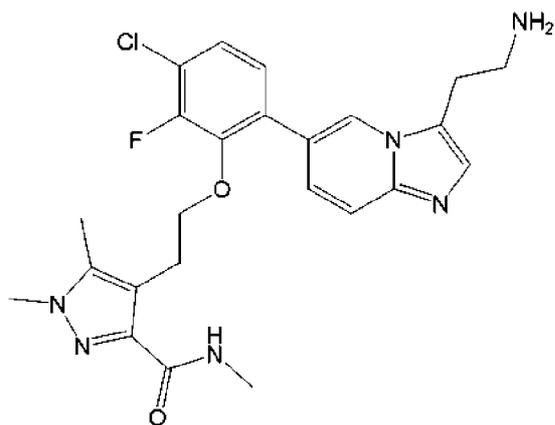
(Ib).

В вариантах реализации изобретения, где R^2 представляет собой F, соединение по



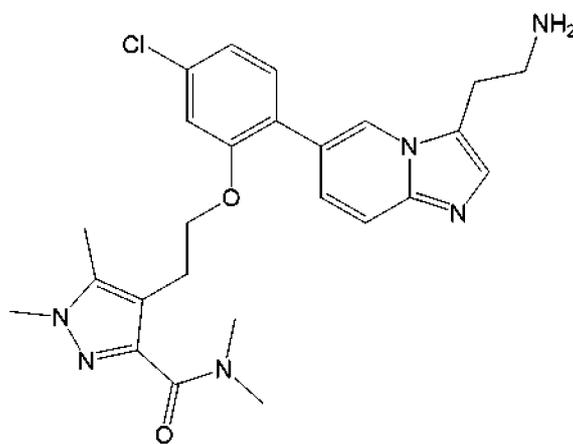
данному изобретению может быть выбрано из

и



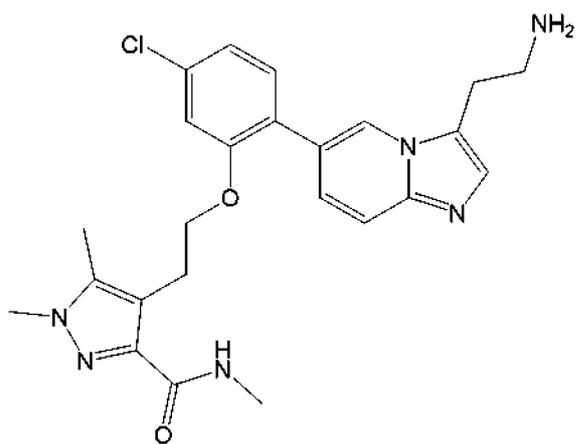
(т. е. 4-(2-{6-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-N,N,1,5-тетраметил-1Н-пиразол-3-карбоксамид и 4-(2-{6-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-4-фторфенокси}этил)-N,1,5-триметил-1Н-пиразол-3-карбоксамид).

В одном особенно предпочтительном варианте реализации изобретения соединение



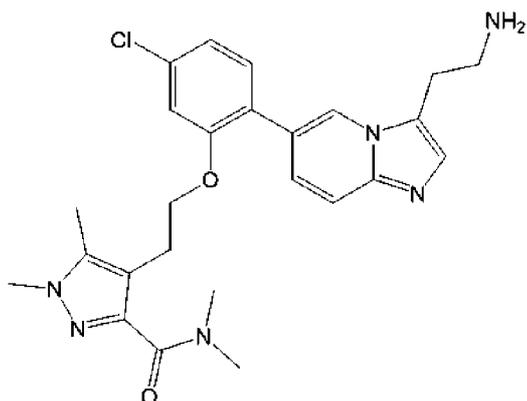
формулы (I) представляет собой

или



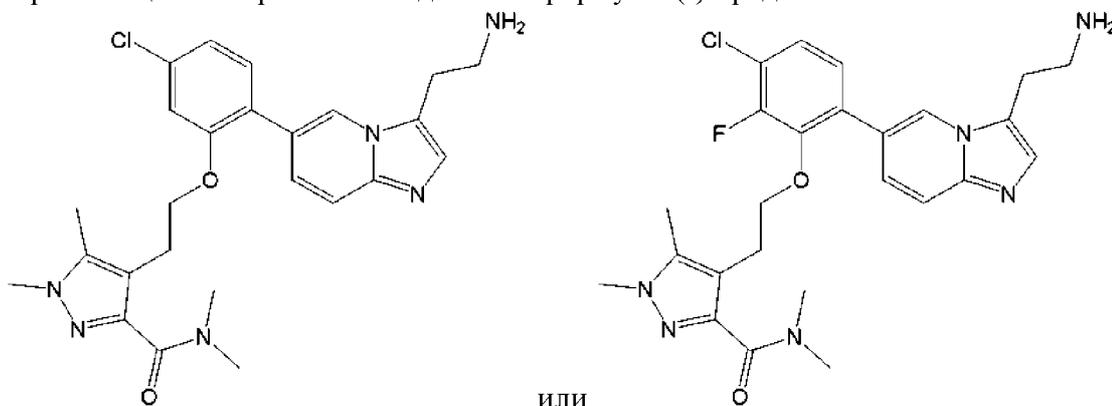
(т. е. 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N,N,1,5-тетраметил-1Н-пиразол-3-карбоксамид или 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N,1,5-триметил-1Н-пиразол-3-карбоксамид).

В другом особенно предпочтительном варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представляет собой



(т. е. 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пирозол-3-карбоксамид).

В другом варианте реализации изобретения R^1 представляет собой CH_3 . В одном варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представляет собой



(т. е. 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пирозол-3-карбоксамид или 4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пирозол-3-карбоксамид).

Как показано в Примерах, соединения формулы (I), в которых R^2 представляет собой H, представляются более сильнодействующими в качестве ингибиторов HsNMT1, чем соединения формулы (I), в которых R^2 представляет собой F.

Изотопные формы, например, где атом водорода заменен на дейтерий, включены в данное изобретение. Определенные изотопные формы могут иметь полезные биологические свойства, например, улучшенную метаболическую стабильность или повышенную терапевтическую активность над другими изотопными формами; или конкретная изотопная форма может быть пригодной для биологического визуализирования, например, изотопные варианты углерод-11, азот-13 или фтор-18 можно применять для позитронно-эмиссионной томографии.

Соединения по данному изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые амиды, карбаматы и/или соли.

Соли соединений по данному изобретению, пригодные для применения в медицине, представляют собой те, в которых противоион является фармацевтически

приемлемым. Тем не менее, соли, имеющие фармацевтически неприемлемые противоионы, находятся в пределах объема данного изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении соединений по данному изобретению и их фармацевтически приемлемых солей и физиологически функциональных производных. Под термином «физиологически функциональное производное» подразумевается химическое производное соединения формулы (I), имеющее такую же физиологическую функцию, как и свободное соединение формулы (I), например, путем преобразования в него в организме. Амиды и карбаматы являются примерами физиологически функциональных производных.

Пригодные соли по данному изобретению включают те, которые образованы с органическими или неорганическими кислотами или основаниями. В частности, пригодные соли, образованные кислотами по данному изобретению, включают те, которые образованы с минеральными кислотами, сильными органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, которые являются незамещенными или замещенными, например, атомом галогена, такие как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, такие как гидроксикарбоновые кислоты, такие как аминокислоты, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C₁-C₄)-алкил- или арил-сульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например атомом галогена. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот включают те, которые образованы с такими кислотами, как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, лимонная, винная, уксусная, фосфорная, молочная, пировиноградная, уксусная, трифторуксусная, янтарная, перхлорная, фумаровая, малеиновая, гликолевая, молочная, салициловая, щавелевоуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, р-толуолсульфоновая, муравьиная, бензойная, малоновая, нафталин-2-сульфоновая, бензолсульфоновая, изэтионовая, аскорбиновая, яблочная, фталевая, аспарагиновая, и глутаминовая кислоты, лизин и аргинин. Например, она может представлять собой соль соляной кислоты (HCl). Другие кислоты, которые могут или не могут являться сами по себе фармацевтически приемлемыми, можно использовать в качестве промежуточных соединений для получения соединений по данному изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

Соединения формулы (I) могут иметь соответствующую группу, преобразованную в амид или карбамат, предпочтительно, в карбамат. Типичные амидные и карбаматные группы, образованные из основного азота в соединении формулы (I) включают -NHC(O)R^G, -NHCO₂R^G и -NHCO₂R^G, -NR^GC(O)R^G, -NR^GCO₂R^G и -NR^GSO₂R^G (предпочтительно, -NHCO₂R^G и NR^GCO₂R^G), где R^G выбран из группы, включающей C₁-8алкил, C₂-8алкенил, C₂-8алкинил, C₃-8циклоалкил и C₃-8циклоалкил-C₁-8алкил, галоген-C₁-8алкил, дигалоген-C₁-8алкил, тригалоген-C₁-8алкил, фенил и фенил-C₁-4алкил; более предпочтительно, R^G выбран из группы, включающей C₁-8алкил, C₂-6алкенил, C₂-6алкинил, C₃-8циклоалкил и C₃-8циклоалкил-C₁-8алкил, наиболее предпочтительно, R^G представляет

собой C₁₋₈алкил (примеры C₁₋₈алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, пентил, 1-этилпропил, 1-этилбутил и гексил). Например, фармацевтически приемлемый карбамат соединения формулы (I) может представлять собой *трет*-бутил N-[2-(6-{2-[2-(3-(диметил)карбамоил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]этокси}-4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этил]-карбамат (т. е. продукт стадии 1 Примера 1 ниже) или *трет*-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[1,5-диметил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-ил]этокси}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамат (т. е. продукт стадии 1 Примера 2 ниже) или трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[3-(диметилкарбамоил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]этокси}-3-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамат (т. е. продукт стадии 1 Примера 3 ниже) или трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[1,5-диметил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-ил]этокси}-3-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамат (т. е. продукт стадии 1 Примера 4 ниже).

Специалистам в области органической химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Данные комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Сольваты, такие как гидраты, существуют, когда лекарственная субстанция включает растворитель, такой как вода, в кристаллической решетке в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Лекарственные субстанции регулярно подвергают скринингу на наличие гидратов, поскольку они могут быть обнаружены на любой стадии процесса изготовления лекарственного средства или при хранении лекарственной субстанции или дозированной формы. Сольваты описаны в S. Byrn et al., *Pharmaceutical Research*, 1995. **12**(7): p. 954-954 и *Water-Insoluble Drug Formulation*, 2nd ed. R. Liu, CRC Press, page 553, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Соответственно, специалисту в данной области техники следует понимать, что соединения по данному изобретению могут быть представлены в виде сольватов. Сольваты соединений по данному изобретению, пригодные для применения в медицине, представляют собой те, в которых связанный растворитель является фармацевтически приемлемым. Например, гидрат является примером фармацевтически приемлемого сольвата. Однако сольваты, имеющие фармацевтически неприемлемые связанные растворители, могут находить применение в качестве промежуточных соединений при получении соединений по данному изобретению.

Особенно предпочтительные фармацевтически приемлемые производные соединений по данному изобретению представляют собой карбаматы и соли, включающие соли таких карбаматов.

В одном варианте реализации изобретения данное соединение не представляет собой производное, такое как амид или карбамат. В одном варианте реализации изобретения данное соединение не является солью.

Применение Соединений по Данному Изобретению

Ингибирование NMT человека было предложено в качестве мишени для лечения или предупреждения различных заболеваний или расстройств, как описано выше. В данном изобретении предложены соединения, которые являются ингибиторами NMT. Термин «ингибитор NMT», как используется в данном документе, предназначен для охвата любого фрагмента, который связывается с NMT и ингибирует его активность. Данные ингибиторы могут действовать как конкурентные ингибиторы или частичные конкурентные ингибиторы. Данный ингибитор может связываться с NMT в связывающем кармане туг-СоА или в кармане связывания пептида (или ингибировать NMT через другой механизм). Соединения по данному изобретению предпочтительно связываются и ингибируют NMT через связывающий карман пептида.

Поскольку соединения по данному изобретению являются ингибиторами NMT, соединение по данному изобретению можно применять в лечении заболеваний или расстройств, связанных с активностью NMT, или можно применять в лечении заболевания или расстройства путем нацеливания активности NMT (например, при гиперпролиферативных заболеваниях (таких как рак) и вирусных инфекциях (таких как пикорнавирусные инфекции)). Соответственно, в данном изобретении предложено соединение по данному изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в качестве лекарственного средства. Также предложено соединение по данному изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении или предупреждении заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

В данном изобретении также предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект у субъекта (например, млекопитающего, например, человека), который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном изобретении также предложено применение соединения по данному изобретению в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

Заболевания и расстройства, при которых ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект, включают: гиперпролиферативные расстройства, вирусные инфекции, неврологические заболевания, ишемию, остеопороз, диабет, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания. Таким образом, соединения по данному изобретению находят применение в лечении или предупреждении данных расстройств/заболеваний.

Поскольку соединения по данному изобретению являются особенно сильнодействующими ингибиторами NMT человека, ожидается, что соединения по данному изобретению будут особенно пригодны при лечении и/или предупреждении вирусных инфекций (например, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), риновируса человека (HRV)) и гиперпролиферативных расстройств (например, рака), а также других состояний, при которых ингибирование NMT человека было предложено как средство лечения.

Также ожидается, что соединения по данному изобретению найдут особенное применение в нацеливании на заболевания в определенных популяциях пациентов, т. е. когда указанное заболевание будет особенно подвержено ингибированию N-миристоил трансферазы и, особенно, N-миристоил трансферазы человека. Такие заболевания включают гиперпролиферативные расстройства, а особенно рак, например гематологическую злокачественную опухоль (такую как лимфома, и, в частности, В-клеточная лимфома (например низкодифференцированная мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, плазмобластная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Беркитта), миелома (например, множественная миелома) или лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз, ОМЛ и В-острый лимфоцитарный лейкоз)) или солидную опухоль (такую как рак головного мозга, легкого, молочной железы (например, тройной негативный рак молочной железы или инвазивная карцинома молочной железы), предстательной железы, яичника, колоректальный рак (например, толстой кишки), рак желчного пузыря, почек или печени, или нейробластома (например ретинобластома, глиобластома, мелкоклеточная карцинома легкого или астроцитомы)).

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению предназначены для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из гиперпролиферативных расстройств и вирусных инфекций.

В одном особенно предпочтительном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению предназначены для применения в лечении гиперпролиферативного расстройства, где указанное гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из группы, включающей колоректальный рак, карциному желчного пузыря, опухоли головного мозга, лимфомы (такие как В-клеточная лимфома (например, диффузная В-крупноклеточная лимфома)), лейкоз (такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и нейробластома).

Указанный рак дополнительно или в альтернативном варианте, может представлять собой солидную опухоль, выбранную из группы, включающей рак головного мозга, легкого, молочной железы (например, тройной негативный рак молочной железы или инвазивная карцинома молочной железы), предстательной железы, яичника, колоректальный рак (например, рак толстой кишки), рак желчного пузыря, почек и печени. Например, указанный рак может представлять собой серозную цистаденокарциному яичника, карциному пищевода, плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, уротелиальную карциному мочевого пузыря, карциносаркому

матки, аденокарциному желудка, инвазивную карциному молочной железы или гепатоцеллюлярную карциному печени. В определенных вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой рак молочной железы, например, тройной негативный рак молочной железы или инвазивную карциному молочной железы. В определенных вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой рак мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, желчного пузыря или почек. В определенных вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой рак молочной железы, толстой кишки или желчного пузыря.

Указанный рак дополнительно или в альтернативном варианте может представлять собой гематологическую злокачественную опухоль, выбранную из группы, включающей лимфому (например, В-клеточную лимфому и, в частности, лимфому, выбранную из группы, включающей низкодифференцированную мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, плазмобластную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и лимфому Беркитта), миелому (например, множественную миелому) и лейкоз (например, лейкоз, выбранный из группы, включающей хронический лимфоцитарный лейкоз, ОМЛ и В-острый лимфоцитарный лейкоз).

Указанный рак дополнительно или в альтернативном варианте может представлять собой бластому и, в частности, нейробластому, например, ретинобластому, глиобластому, мелкоклеточную карциному легкого или астроцитому.

В одном варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, множественную миелому, нейробластому, ОМЛ и В-острый лимфоцитарный лейкоз. В одном варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, нейробластому, ОМЛ, В-острый лимфоцитарный лейкоз и рак молочной железы. В другом варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей диффузную В-крупноклеточную лимфому, нейробластому, В-острый лимфоцитарный лейкоз и тройной негативный рак молочной железы. В другом варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей колоректальный рак, карциному желчного пузыря, опухоль головного мозга, лимфому (такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома), лейкоз (такой как острый миелоидный лейкоз) и нейробластому (такую как ретинобластома или глиобластома). В другом варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, множественную миелому, нейробластому, ОМЛ, В-острый лимфоцитарный лейкоз и тройной негативный рак молочной железы. В другом варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей множественную миелому, нейробластому, ОМЛ, В-острый лимфоцитарный лейкоз и тройной негативный рак молочной железы. В другом варианте реализации изобретения указанный рак может быть выбран из группы, включающей множественную миелому, нейробластому и тройной

негативный рак молочной железы.

В другом особенно предпочтительном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению предназначены для применения в лечении вирусной инфекции и, в частности, энтеровирусной инфекции или ретровирусной инфекции. Например, указанная энтеровирусная инфекция может представлять собой инфекцию пикорнавируса (например, инфекцию риновируса, полиовируса, вируса ящура, вируса Коксаки, вируса гепатита А или энтеровируса 71); и указанная ретровирусная инфекция может представлять собой лентивирусную инфекцию (например, ВИЧ инфекцию)). Таким образом, указанная вирусная инфекция может быть выбрана из группы, включающей риновирусную инфекцию (HRV, также известный как обыкновенная простуда), лентивирусную инфекцию (например, ВИЧ-инфекция), полиовирусную инфекцию, инфекцию вируса ящура, инфекцию вируса Коксаки, инфекцию вируса гепатита А и инфекцию энтеровируса 71. В одном особенно предпочтительном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению предназначены для применения в лечении вирусной инфекции, где указанная вирусная инфекция представляет собой пикорнавирусную инфекцию, и, еще более предпочтительно, она представляет собой риновирусную инфекцию (HRV, также известный как обычная простуда).

Вышеуказанные вирусные инфекции вызывают множество типов заболеваний. Например: риновирусная инфекция вызывает обычную простуду; различные пикорнавирусные инфекции, в частности, вирус Коксаки и энтеровирус 71 вызывают энтеровирусный везикулярный стоматит и полиомиелитоподобный синдром; вирусы Коксаки могут также вызвать периферический паралич, герпангину, острый геморрагический конъюнктивит, неспецифические лихорадочные заболевания, сыпи, заболевание верхних дыхательных путей, перикардальный выпот, сахарный инсулинзависимый диабет (IDDM), синдром Шегрена, миокардит (воспаление сердца), перикардит (воспаление мешка, окружающего сердце), менингит (воспаление мембран, окружающих мозг, и спинного мозга) и панкреатит (воспаление поджелудочной железы); энтеровирус 71 может также вызывать тяжелое неврологическое заболевание у детей; вирус ящура может вызывать ящур, вирус гепатита А может вызывать гепатит А; и ВИЧ инфекция может вызывать синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Соединения по данному изобретению можно применять при лечении вышеуказанных заболеваний, вызванных вирусными инфекциями, указанных выше, а также других заболеваний и состояний, вызванных энтеровирусной инфекцией или ретровирусной инфекцией.

В то время как соединение ингибитор NMT по данному изобретению можно применять в качестве единственного активного ингредиента в лекарственном средстве, также для соединения ингибитора NMT возможно применение в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов. Соответственно, в данном изобретении также предложено соединение по данному изобретению в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. Указанный дополнительный терапевтический ингредиент

может быть для одновременного, последовательного или отдельного введения. В данном изобретении также предложен набор деталей, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель; и (b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой дополнительные ингибиторы NMT, например, дополнительный ингибитор NMT по данному изобретению (т. е. дополнительное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый карбамат или соль, включающую соли таких амидов или карбаматов).

Указанные соединения ингибиторы NMT по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов, пригодных для лечения или предупреждения заболевания и расстройства, при котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект (например, агентов, пригодных для лечения или предупреждения гиперпролиферативных расстройств, вирусных инфекций, неврологических заболеваний, ишемии, остеопороза, диабета, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний и, в частности, гиперпролиферативных расстройств (например, рака) и вирусных инфекций (например, HRV или ВИЧ-инфекции)). Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить отдельно в разное время в течение хода лечения или одновременно в разделенных или объединенных формах комбинаций. Поэтому данное изобретение следует понимать, как охватывающие все такие режимы одновременного или чередующегося лечения, а термин «введение» следует понимать соответствующим образом. Следует понимать, что объем комбинаций соединения ингибитора NMT по данному изобретению с другими терапевтическими агентами, пригодными для лечения или предупреждения заболевания и расстройства, при котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект, включает, в принципе, любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, пригодной для лечения или предупреждения заболевания и расстройства, при котором ингибирование N-миристоил трансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

Можно использовать дополнительный терапевтический агент при использовании в комбинации с соединениями по данному изобретению, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference (PDR) для такого агента или, в ином случае, как определено специалистом в данной области техники.

Когда соединения ингибиторы NMT по данному изобретению применяют в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов, либо одновременно, либо последовательно, пригодны следующие соотношения комбинации и диапазоны дозировки: при комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, соединение ингибитор NMT по данному изобретению, например, можно применять в

массовом соотношении с дополнительным терапевтическим агентом в диапазоне от около 10:1 до около 1:10.

В одном варианте реализации изобретения, когда соединение ингибитор NMT по данному изобретению предназначен для лечения или предупреждения рака, соединение ингибитор NMT по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов, либо одновременно, либо последовательно, для лечения рака.

В одном варианте реализации изобретения, когда соединение ингибитор NMT по данному изобретению предназначен для лечения или предупреждения риновируса (HRV, также известный как простуда), соединение ингибитор NMT по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов, либо одновременно, либо последовательно, для лечения HRV и/или для лечения астмы и/или для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Например, дополнительный терапевтический агент(агенты) может быть выбран из группы, включающей: плеконарил, пиродавир, вапендавир ВТА-798, V-073, рупинтривир, энвироксим, IFN- β (SNG001); кортикостероиды (ингалируемые и пероральные, например, беклометазон, флутиказон, будесонид, циклесонид), бета-агонисты (например, сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, кленбутерол, орципреналин, фенотерол, битолтерол мезилат, ритодрин, изопреналин, сальметерол, формотерол, бамбутерол, кленбутерол, олодатерол и индакатерол), антагонисты мускариновых рецепторов (например, ипратропий и дифенгидрамин), антагонист рецепторов лейкотриена (например, монтелукаст, зафирлукаст, zileuton), хромолины, ингибиторы PDE4 (например, ибудиласт) и антицитокинные антитела, такие как анти-IgE (например, омализумаб), анти-ИЛ5 (например, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб), анти-ИЛ4 (например, дупилумаб и питракинра).

В одном варианте реализации изобретения соединение по данному изобретению содержит атом изотопа, предпочтительно, атом радиоактивного изотопа. Как определено в данном документе, атом изотопа представляет собой атом элемента, который не является наиболее распространенным в природе изотопом. Такие соединения могут найти применение в качестве диагностических агентов для диагностики заболевания или расстройства, в котором ингибирование NMT обеспечивает терапевтический или профилактический эффект. Соответственно, в данном изобретении также предложено применение соединения по данному изобретению, содержащего атом изотопа, предпочтительно, атом радиоактивного изотопа, в качестве диагностических агентов для диагностики заболевания или расстройства, в котором ингибирование NMT обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

Дозы и Составы

Количество активного ингредиента, которое требуется для достижения терапевтического эффекта конечно будет варьироваться в зависимости от конкретного соединения, пути введения, субъекта, подвергающегося лечению, включая тип, вид,

возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта и функцию почек и печени субъекта, конкретное расстройство или заболевание, подвергающееся лечению, а также его тяжесть. Врач, медик или ветеринар, имеющий средние навыки в данной области техники, может легко определить и назначить эффективное количество требуемого лекарственного средства предупреждения, противодействия или купирования развития указанного состояния.

Из-за высокой эффективности соединений по данному изобретению в качестве ингибиторов NMT и хороших фармакокинетических свойств (например, длительного периода полувыведения) по меньшей мере у протестированных соединений, соединение по данному изобретению в целом может быть предложено в более низкой общей дозировке и/или дозировано реже, чем другие известные ингибиторы NMT.

Преимущественно, соединения по данному изобретению можно вводить в одной суточной дозе, или общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в сутки.

Пероральные дозировки по данному изобретению, при применении для указанных эффектов, будут находиться в диапазоне от около 0,01 мг на кг массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до около 100 мг/кг/сутки, предпочтительно, от 0,01 мг на кг массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до 10 мг/кг/день и, наиболее предпочтительно, от 0,1 до 5,0 мг/кг/сутки для взрослых людей. Для перорального введения данные композиции предпочтительно предложены в виде таблеток или других форм представления, предусмотренные в дискретных единицах, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 и 500 миллиграмм активного ингредиента для симптоматической регуляции дозировки пациенту, подвергающемуся лечению. Лекарственное средство как правило содержит от около 0,01 мг до около 500 мг активного ингредиента, предпочтительно, от около 1 до около 100 мг активного ингредиента. Внутривенно, пригодные дозы будут варьироваться от около 0,1 до около 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Преимущественно, соединения по данному изобретению можно вводить в одной суточной дозе, или общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в сутки. Кроме того, предпочтительно соединения по данному изобретению можно вводить в интраназальной форме посредством местного применения пригодных интраназальных несущих сред или трансдермальным путем, с применением форм трансдермальных кожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области техники. Для введения в форме системы трансдермальной доставки, введение дозы, конечно, будет непрерывным, а не прерывистым в течение всего режима дозировки.

Хотя для активного ингредиента возможно самостоятельное введение, предпочтительно его вводить в виде фармацевтического состава или композиции. Соответственно, в данном изобретении предложен фармацевтический состав или композиция, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель (которые в

совокупности упоминаются в данном документе как «носитель»). Фармацевтические композиции по данному изобретению могут находиться в форме фармацевтического состава, как описано ниже.

Фармацевтические составы по данному изобретению включают те, которые пригодны для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное [болюс или инфузия] и внутрисуставное), интраназального (также известного как назальное введение), ингаляционного (включающего мелкие частицы пыли или тумана которые можно генерировать с помощью различных типов дозированных аэрозолей, небулайзеров или инсуффляторов под давлением), инсуффляционного, ректального, внутрибрюшинного и местного (включающего дермальное, трансбуккальное, сублингвальное и внутриглазное) введения, хотя наиболее пригодный путь может зависеть, например, от состояния и расстройств получателя.

Пригодные фармацевтические составы по данному изобретению представляют собой те, которые пригодны для перорального и парентерального введения; и, более предпочтительно, представляют собой те, которые пригодны для перорального введения. Такие варианты реализации изобретения особенно пригодны для, например, лечения гиперпролиферативного расстройства, а также, в частности, рака.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения соединение по данному изобретению вводят интраназальным, ингаляционным (включающим мелкие частицы пыли или тумана которые можно генерировать с помощью различных типов дозированных аэрозолей, небулайзеров или инсуффляторов под давлением) или инсуффляционным введением. Такие варианты реализации изобретения особенно пригодны, например, для лечения пикорнавирусной инфекции, такой как инфекция риновируса человека. Такой способ введения позволяет вводить низкие дозы соединения по данному изобретению, что может привести к снижению побочных эффектов. Например, можно применять ежедневную дозу от 10 до 0,01 мкг, предпочтительно, от 1 до 0,01 мкг, и, более предпочтительно, в диапазоне, вплоть до 0,1 мкг (100 нг) соединения по данному изобретению.

Составы можно удобно предоставлять в единичной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Все способы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более дополнительных ингредиентов. Как правило, данные составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта в желаемый состав.

Составы по данному изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, пилюли или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, например, в

виде эликсиров, настоек, суспензий или сиропов; или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Активный ингредиент также можно предоставлять в форме болюса, электуария или пасты.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формовкой, необязательно, с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободно-текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно, в смеси со связующим веществом, лубрикантом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в соответствующем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Необязательно данные таблетки могут быть покрыты или набиты и могут быть составлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них. Соединения по данному изобретению, например, можно вводить в форме, пригодной для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто путем применения подходящих фармацевтических композиций, содержащих соединение по данному изобретению, или, в частности, в случае замедленного высвобождения, с применением таких устройств, как подкожные имплантаты или осмотические насосы. Соединения по данному изобретению также можно вводить липосомально.

Примеры композиций для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подсластители или ароматизаторы, такие как известные в данной области техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, гидрофосфат кальция, крахмал, стеарат магния, сульфат кальция, сорбит, глюкозу и/или лактозу и/или другие вспомогательные вещества, связующие, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазочные материалы, такие как известные в данной области техники. Пригодные связующие включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное. Соединения по данному изобретению также могут быть доставлены через полость рта путем сублингвального и/или трансбуккального введения. Формованные таблетки, спрессованные таблетки или лиофилизированные таблетки являются типичными формами, которые можно применять. Примеры композиций включают те, в которых соединение по данному изобретению составлено с быстрорастворимыми разбавителями, такими как маннит, лактоза, сахароза и/или

циклодекстрины. Также в таких составах могут находиться высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлозы (avicel) или полиэтиленгликоли (ПЭГ). Такие составы также могут содержать вспомогательное вещество для помощи адгезии со слизистой оболочкой, такое как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), натрий карбоксиметилцеллюлоза (НКМЦ), сополимер малеинового ангидрида (например, Gantrez) и агенты для контролируемого высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, Carborol 934). Смазки, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, окрашивающие агенты и стабилизаторы также могут быть добавлены для простоты изготовления и применения. Смазывающие вещества, применяемые в данных лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Для перорального введения в жидкой форме пероральные компоненты препарата могут быть объединены с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное.

Соединения по данному изобретению также можно вводить в форме липосомальных систем доставки, таких как небольшие одноламеллярные везикулы, крупные одноламеллярные везикулы и многоламеллярные везикулы. Липосомы могут быть составлены из различных фосфолипидов, 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина (цефалина) или фосфатидилхолина (лецитина).

Составы для парентерального введения включают водные или неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, и водными и неводными стерильными суспензиями, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители. Указанные составы могут быть представлены в контейнерах, содержащих одну дозу или множество доз, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема инъекционные растворы и суспензии можно готовить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Примеры композиций для парентерального введения включают инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, пригодные нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие пригодные диспергирующие или смачивающие и суспендирующие агенты, включающие синтетические моно- или диглицериды и жирные кислоты, включающие олеиновую кислоту или Cremaphor.

Примеры композиций для интраназального, аэрозольного или ингаляционного введения включают растворы в солевом растворе, которые могут содержать, например,

бензиловый спирт или другие пригодные консерванты, промоутеры поглощения для повышения биодоступности и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, такие как известные в данной области техники.

Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с обычными носителями, такими как какао-масло, сложные эфиры синтетических глицеридов или полиэтиленгликоль. Такие носители, как правило, твердые при комнатных температурах, но тают и/или растворяются в ректальной полости для высвобождения лекарственного средства.

Составы для местного введения во рту, например, трансбуккально или сублингвально, включают леденцы, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и камедь акации или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент в основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь акации. Примеры композиций для местного введения содержат носитель для местного применения, такой как Plastibase (минеральное масло, желированное полиэтиленом).

Пригодные единичные дозированные составы представляют собой те, которые содержат эффективную дозу активного ингредиента, как указано выше, или соответствующую ее долю.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности, упомянутым выше, составы по данному изобретению могут содержать другие агенты, обычные в данной области техники, имеющие отношение к типу рассматриваемого состава, например, для тех, которые пригодны для перорального введения, они могут содержать ароматизирующие агенты.

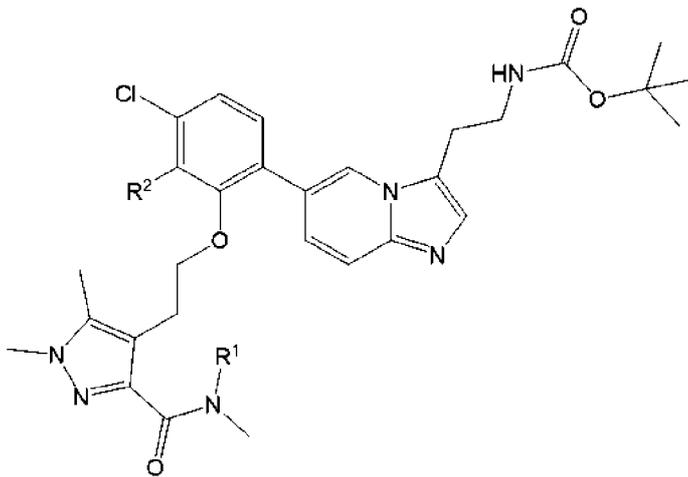
Синтез Соединений по Данному Изобретению

Многочисленные синтетические пути к соединениям по данному изобретению могут быть разработаны специалистом в данной области техники, и проиллюстрированные синтетические пути, описанные ниже, не ограничивают данное изобретение. В литературе описано множество способов синтеза гетероциклов, например: Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 2010, 5th Edition, Pub. Wiley. Ряд возможных синтетических путей приведен ниже. Там, где это уместно, любое изначально полученное соединение по данному изобретению может быть преобразовано в другое соединение по данному изобретению известными способами.

Общий способ I

В данном изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), включающий:

- (i) подвергание соединения формулы (II)



(II)

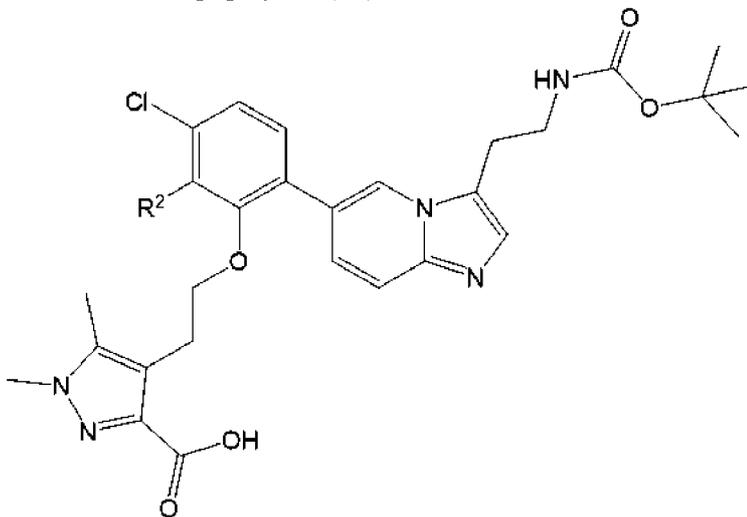
где R^1 представляет собой H или $-CH_3$; и

R^2 представляет собой H или F; условиям снятия защитной группы для получения соединения формулы (I), и

(ii) необязательно преобразование соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включающую соли таких амидов или карбаматов.

Стадия подвергания соединения формулы (II) условиям снятия защитной группы для получения соединения формулы (I) может включать приведение в контакт соединения формулы (II) с кислотой (например, HCl).

Соединение формулы (II) может, например, быть получено путем приведения в контакт соединения формулы (III)

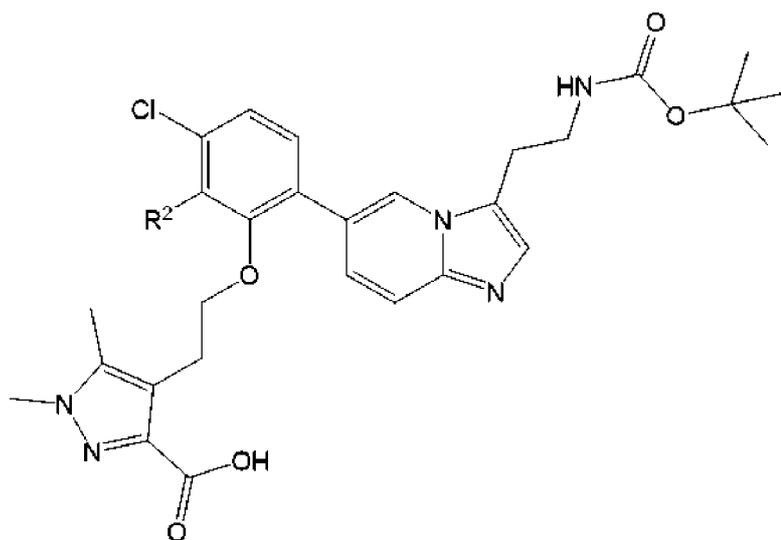


(III)

где R^2 представляет собой H или F;

с метиламином или диметиламином в присутствии основания, такого как триэтиламин, и агентом для сочетания (например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимидом (EDCI)).

Соединение формулы (III) может, например, быть получено путем приведения в контакт соединения формулы (IV)

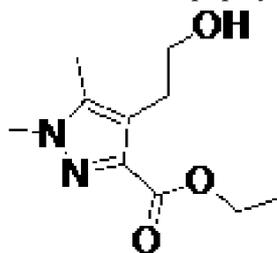


(IV)

где R² представляет собой H или F;

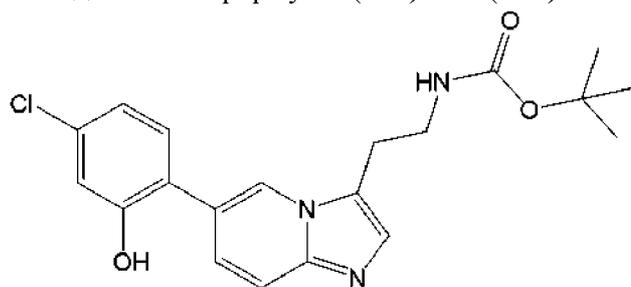
в условиях гидролиза, например гидроксид лития в ТГФ/воде.

Соединение формулы (IV) может, например, быть получено путем приведения в контакт соединения формулы (V)

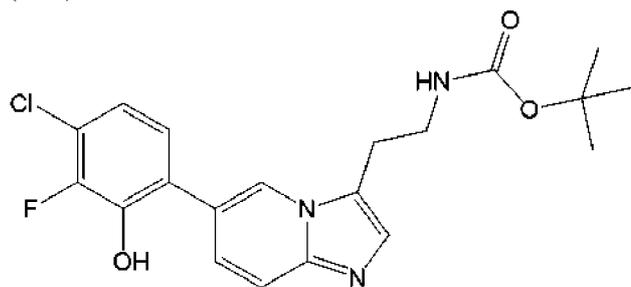


(V)

с соединением формулы (VIa) или (VIb)



(VIa)

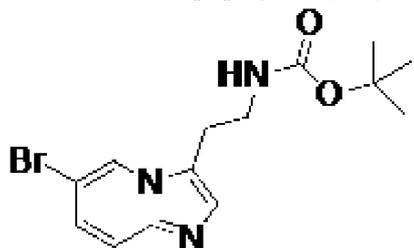


(VIb)

с использованием агента для сочетания Мицунобу, такого как

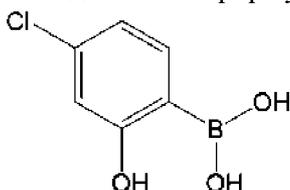
(цианометилен)трибутилфосфоран (СМВР).

Соединение формулы (VIa) может, например, быть получено путем приведения в контакт соединения формулы (VII)



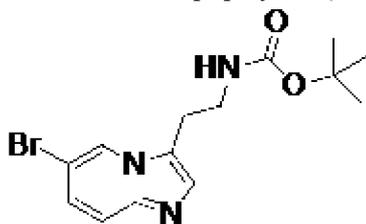
(VII)

с соединением формулы (VIIIa)



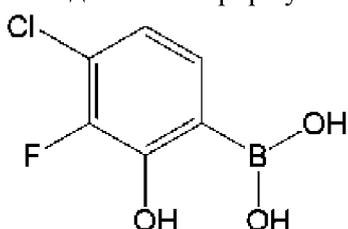
(VIIIa).

Соединение формулы (VIb) может, например, быть получено путем приведения в контакт соединения формулы (VII)



(VII)

с соединением формулы (VIIIb)



(VIIIb)

Примеры

Синтез Примеров Соединений

Общие детали экспериментов

ЖХ-МС

Соединения, требующие очистки в основных условиях, были очищены в системе ЖХ-МС, оборудованной колонкой YMC Actus Triart C18 5 мкм (20×250 мм) или колонкой Gemini NX 5 мкм C18 (100×30 мм) с использованием градиентного элюирования ацетонитрилом в воде, содержащей 20 мМ гидрокарбоната аммония (10-45% в течение 30 минут, затем 95% ацетонитрила в течение 2 минут).

ВЭЖХ

Степень чистоты Соединений примеров 1 и 2 определяли с помощью аналитической ВЭЖХ с использованием колонки Eclipse Extend 5 мкм C18 (150×4,6 мм) или колонки Shimadzu L Column 2 ODS 5 мкм C18 (150×4,6 мм) с использованием градиентного элюирования ацетонитрилом в воде, содержащей 10 мМ ацетата аммония в течение 12 минут.

ЯМР

^1H ЯМР и ^{13}C спектры записывали на приборах 400 МГц и 101 МГц, соответственно, при комнатной температуре, если не указано иное, калибровали на сигналы остаточного растворителя. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг в м.д., интегрирование, мультиплетность (уш=уширенный, каж=кажущийся, с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, п=пентет, м=мультиплет) и константы взаимодействия в Гц.

Общие методики

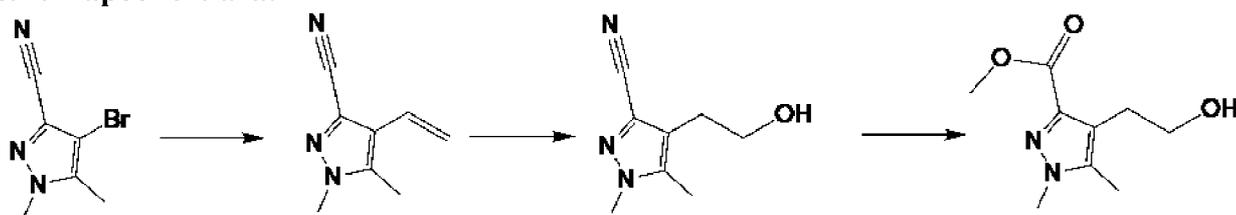
Снятие Вос защитной группы (Способ В)

Защищенный Вос амин растворяли в диоксане и обрабатывали раствором HCl в диоксане (6 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении и продукт, растирали с эфиром, повторно растворяли в воде и лиофилизировали.

Получение исходных материалов

Все исходные материалы для получения промежуточных соединений и соединений примеров были получены из коммерческих источников или с использованием методов, описанных в литературе, за исключением метил 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилата, который получали следующим образом:

Получение исходного материала метил 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилата:



Стадия 1

Раствор 4-бром-1,5-диметил-1H-пиразолкарбонитрила (8,0 г, 40 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) обрабатывали трибутилвинилстананом (23,4 мл, 80 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 15 минут перед добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (2,3 г, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом и промывали раствором фторида калия, водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с элюированием смесью этилацетат/гексан (20:80) с получением 4-этинил-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрила

(4,0 г, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 6,45 (дд, 1H), 5,80 (дд, 1H), 5,34 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 2

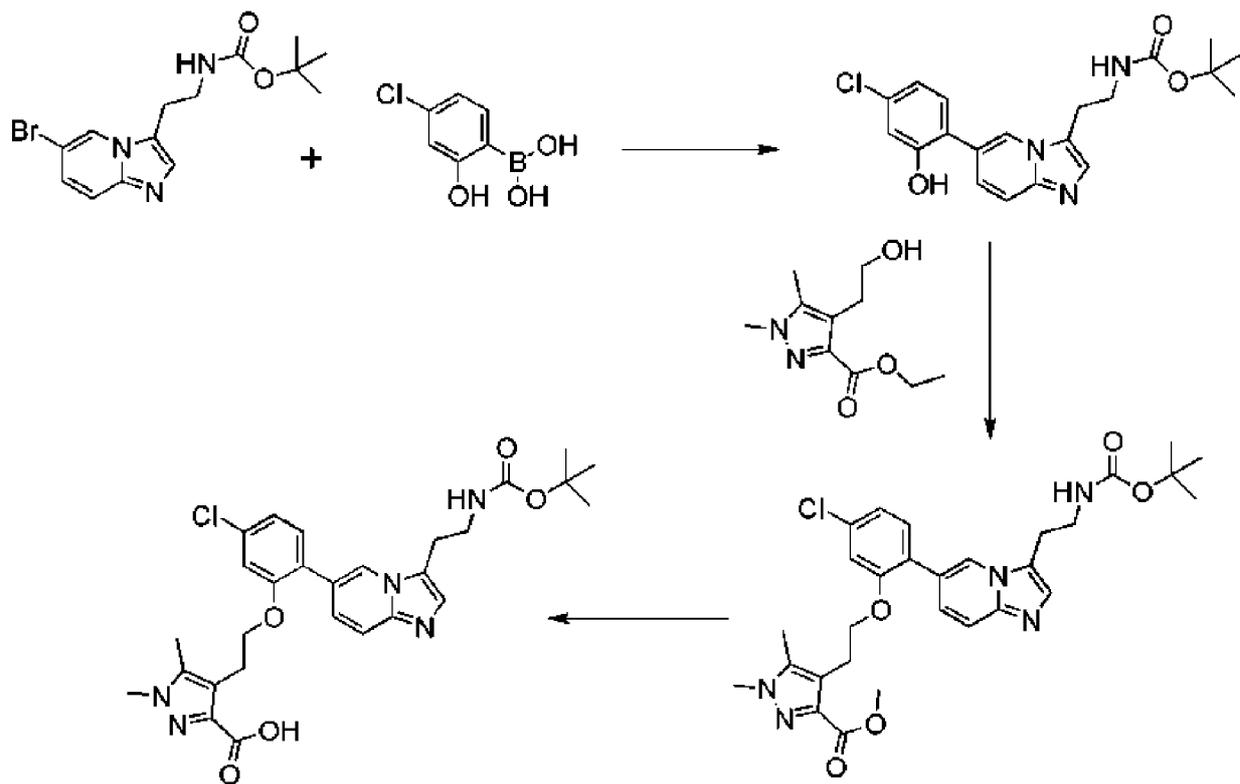
Раствор 4-этенил-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрила (1,2 г, 8,2 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали раствором 9-BBN (0,5 М в ТГФ, 32 мл, 16 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали этанолом (4,8 мл), раствором NaOH (6 М, 2,4 мл), H_2O_2 (50% раствор, 3,6 мл). Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли ДХМ/метанолом (95:5), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с элюированием смесью ДХМ/метанол (98:2) с получением указанного соединения 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрила (500 мг, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3,81(с, 3H), 3,78 (к, 2H), 2,74 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,86 (т, 1H).

Стадия 3

Раствор 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрила (1,0 г, 6,1 ммоль) в метаноле (12 мл) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подщелачивали нас. раствором NaHCO_3 и разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением метил 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,1 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3,90 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (к, 2H), 2,93 (т, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,07 (т, 1H).

Получение промежуточного соединения 1

Промежуточное соединение 1



4-(2-{2-[3-(2-((трет-бутокси)карбонил)амино)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия 1

Раствор трет-бутил N-(2-{6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}этил)карбамата (7,0 г, 20,5 ммоль) растворяли в диоксане/воде (5:1, 175 мл) и обрабатывали 4-хлор-2-гидроксифенолбороновой кислотой (8,0 г, 46,3 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (937 мг, 2,0 ммоль) с последующей обработкой фосфатом калия (13 г, 61,7 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, затем нагревали при 100°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Отделенный слой этилацетата сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с элюированием 3% MeOH в ДХМ с получением трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-гидроксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамата (7,98 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 7,43-7,62 (м, 4H), 6,97-7,01 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 3,27 (т, 2H), 3,05 (т, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 2

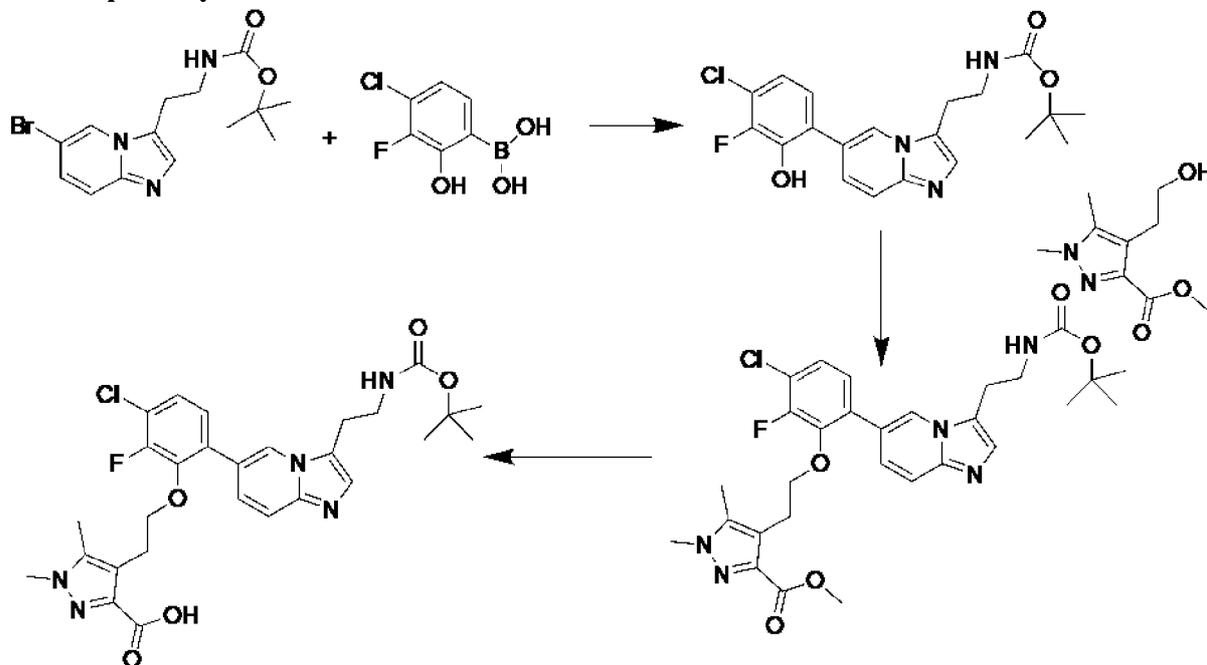
Раствор метил трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-гидроксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамата (5,0 г, 12,9 ммоль) в толуоле (50 мл) приводили в контакт с метил 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилатом (3,07 г, 15,5 ммоль) и цианометил трибутилфосфораном (6,77 мл, 25,8 ммоль) при 100°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Данный неочищенный материал очищали

колоночной хроматографией с элюированием ДХМ:метанол (95:5) с получением метил 4-(2-{2-[3-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (3,8 г, 52%) в виде коричневой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,24-7,27 (м, 2Н), 7,11 (дд, 1Н), 6,97 (уш т, 1Н), 5,75 (с, 1Н), 4,14 (т, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н), 2,99-3,03 (м, 4Н), 1,91 (с, 3Н), 1,30 (с, 9Н).

Стадия 3

Раствор метил 4-(2-{2-[3-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (3,0 г, 5,3 ммоль) в смеси ТГФ-вода (4:1, 50 мл) обрабатывали метанолом (0,1 мл) с последующей обработкой гидратом гидроксида лития (444 мг, 10,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты и экстрагировали ДХМ. Конечный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением желаемого продукта 4-(2-{2-[3-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (2,7 г, 92%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,44-7,55 (м, 2Н), 7,32 (д, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 6,98 (м, 1Н), 5,76 (с, 1Н), 4,13 (т, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 3,32 (т, 2Н), 3,01-3,04 (м, 4Н), 1,93 (с, 3Н), 1,29 (с, 9Н).

Промежуточное соединение 2



4-(2-{2-[3-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия 1

Раствор трет-бутил N-(2-{6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}этил)карбамата (1,0 г, 2,9 ммоль) растворяли в диоксане/воде (10:1, 11 мл) и обрабатывали 4-хлор-3-фтор-2-

гидроксibenзолбороновой кислотой (1,68 г, 8,8 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (340 мг, 0,29 ммоль) с последующей обработкой фосфатом калия (1,87 г, 8,8 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, затем нагревали при 100°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали водой и ДХМ. Органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с элюированием 4% MeOH в ДХМ с получением трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)-1H,8aH-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]этил}карбамата (600 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 6,98 (дд, 1H), 3,30 (т, 2H), 3,03 (т, 2H), 1,30 (с, 9H).

Стадия 2

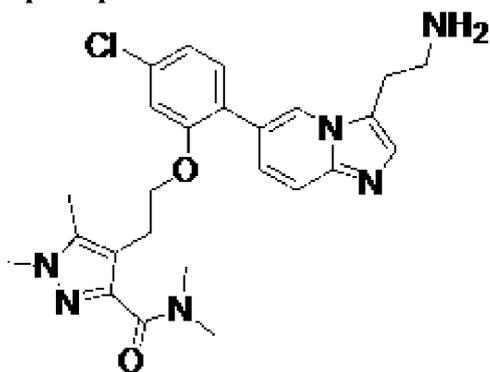
Раствор трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)-1H,8aH-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]этил}карбамата (900 мг, 2,2 ммоль) в толуоле (15 мл) приводили в контакт с метил 4-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилатом (440 мг, 15,5 ммоль) и цианометил трибутилфосфораном (1,2 мл, 4,4 ммоль) при 100°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Данный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с элюированием ДХМ:метанол (95:5) с получением метил 4-(2-{6-[3-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}этил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилата; (700 мг, 46%) в виде коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 12,4 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,00 (т, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,03 (т, 2H), 2,88 (т, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 3

Раствор метил 4-(2-{6-[3-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}этил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксилата (700 мг, 1,2 ммоль) в смеси ТГФ-вода (4:1, 12 мл) обрабатывали метанолом (0,1 мл) с последующей обработкой гидратом гидроксида лития (100 мг, 2,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты и экстрагировали ДХМ. Конечный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением желаемого продукта 4-(2-{6-[3-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}этил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (550 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44-7,55 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,32 (т, 2H), 3,01-3,04 (м, 4H), 1,93 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

Получение Примеров 1-4:

Пример 1



4-(2-(2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси)этил)-N,N,1,5-тетраметил-1H-пиразол-3-карбоксамид

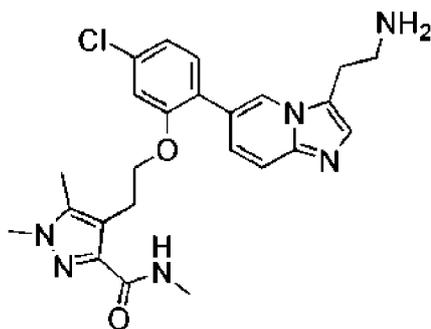
Стадия 1

К раствору 4-(2-(2-[3-({[2-(*трет*-бутокси)карбонил]амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-4-хлорфенокси)этил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1, 1,8 г, 3,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли карбонилдимидазол (790 мг, 4,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь обрабатывали триэтиламино (1,4 мл, 9,7 ммоль) с последующей обработкой раствором диметиламина (2 М в ТГФ, 3,2 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили добавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (3% MeOH/ДХМ) с получением *трет*-бутил N-[2-(6-{2-[2-(3-(диметил)карбамоил-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этокси]-4-хлорфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этил]карбамата в виде сероватого твердого вещества (1,0 г, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,12 (т, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,36 (т, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,84 (т, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,29 (д, 9H).

Стадия 2

В соответствии с общим способом снятия Вос защиты (способ А) *трет*-бутил N-[2-(6-{2-[2-(3-(диметил)карбамоил-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этокси]-4-хлорфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этил]-карбамат (1,40 г, 2,4 ммоль) обрабатывали раствором HCl в эфире (2 М, 70 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде и лиофилизировали с получением указанного соединения в виде сероватого твердого вещества (1,23 г, 92%) ВУ ВЭЖХ 6,3 мин ЖХ-МС MH^+ 481; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,9 (уш с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,36 (уш с, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (дд, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 4,14 (т, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,48 (т, 2H), 3,19 (т, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,86 (т, 2H), 2,07 (с, 3H).

Пример 2



**4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-хлорфенокси}этил)-
N,1,5-триметил-1Н-пиразол-3-карбоксимид**

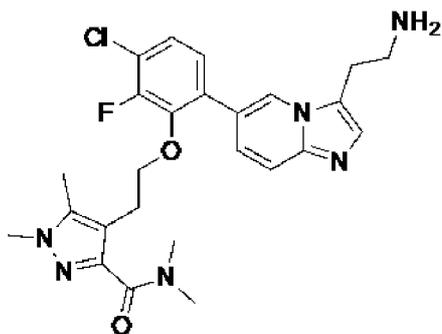
Стадия 1

Раствор 4-(2-{2-[3-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-4-хлорфенокси}этил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1, 64 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали триэтиламино (0,048 мл, 0,35 ммоль), раствором метиламина (2 М в ТГФ, 0,17 мл, 0,35 ммоль), гидроксibenзотриазолом (23,4 мг, 0,17 ммоль) и EDCI (33,2 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (5% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[1,5-диметил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-ил]этокси}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамата в виде сероватого твердого вещества (30 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,16 (т, 2H), 4,02 (к, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,31 (т, 2H), 3,01 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,30 (д, 9H).

Стадия 2

В соответствии с общим способом снятия Вос защиты (способ В) трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[1,5-диметил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-ил]этокси}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]этил}карбамат (30 мг, 0,053 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором HCl в эфире (2 М, 2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде и лиофилизировали с получением указанного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (20 мг, 81%) ВУ ВЭЖХ 3,9 мин ЖХ-МС МН⁺ 467; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,7 (уш с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,19 (уш с, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,89 (к, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H), 4,18 (т, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 3,20 (к, 2H), 3,04 (т, 2H), 2,67 (д, 3H), 2,07 (с, 3H).

Пример 3



4-(2-{6-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пиразол-3-карбоксамид

Стадия 1

К раствору 4-(2-{6-[3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3-хлор-2-фторфенокси}этил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2, 250 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли диметиламин (2 М в ТГФ, 0,66 мл, 1,31 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,31 мл, 2,18 ммоль), EDC гидрохлорида (125 мг, 0,66 ммоль) и гидроксibenзотриазола (88 мг, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (3% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[3-(диметилкарбамоил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]этоксикарбамата (100 мг, 38%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,28 (т, 2H), 3,03 (т, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,71 (т, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,30 (д, 9H).

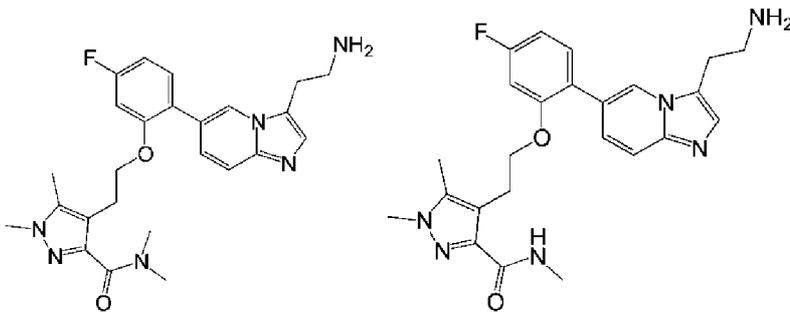
Стадия 2

В соответствии с общим способом снятия Boc защиты (способ А) трет-бутил N-{2-[6-(4-хлор-2-{2-[3-(диметилкарбамоил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]этоксикарбамата (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в эфире (2 мл) и обрабатывали раствором HCl в эфире (2 М, 10 мл) при 0 °С. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с эфиром, затем лиофилизировали с получением указанного соединения (82 мг, 98%) ВУ ВЭЖХ 1,86 мин ЖХ-МС MH^+ 499; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,79 (уш с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,21 (уш с, 3H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,51 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 3,97 (т, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 3,19 (т, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,68 (т, 2H), 2,08 (с, 3H).

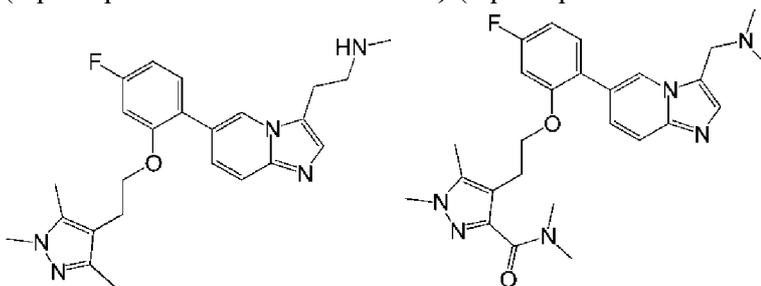
Пример 4

данному изобретению, описанных выше (Примеры 1-4) и шестерых сравнительных примеров (Сравнительные примеры 1, 2, 3, 4, 5 и 6) измеряли с использованием чувствительного анализа на основе флуоресценции на основе обнаружения CoA с помощью 7-диэтиламино-3-(4-малеимидофенил)-4-метилкумарина, как описано в Goncalves, V., et al., *Analytical Biochemistry*, 2012, **421**, 342-344 и Goncalves, V., et al., *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 3578.

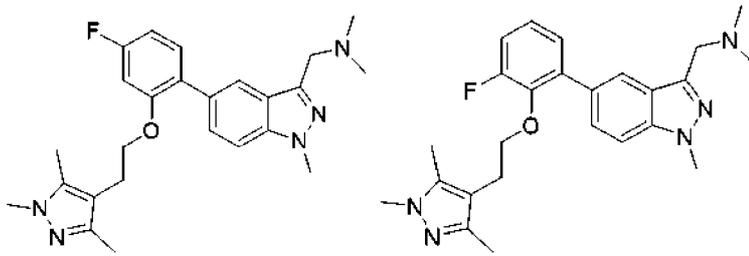
Структура сравнительных примеров указана ниже: Сравнительный пример 1 представляет собой Пример 70 из WO 2017/001812 (4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-фторфенокси}этил)-N, N,1,5-тетраметил-1H-пиразол-3-карбоксамид); Сравнительный Пример 2 представляет собой Пример 94 из WO 2017/001812 (4-(2-{2-[3-(2-аминоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-фторфенокси}этил)-N,1,5-триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид); Сравнительный Пример 3 представляет собой Пример 71 из WO 2017/001812 ([2-(6-{4-фтор-2-[2-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)этокси]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этил](метил)амин); Сравнительный Пример 4 представляет собой Пример 78 из WO 2017/001812 (4-[2-(2-{3-[(диметиламино)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-фторфенокси)этил]-N, N,1,5-тетраметил-1H-пиразол-3-карбоксамид); Сравнительный Пример 5 представляет собой Пример 17 из WO 2017/001812 (1-(5-(4-фтор-2-(2-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)этокси)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N, N-диметилметанамин); и Сравнительный Пример 6 представляет собой Пример 30 из WO 2017/001812 (1-(5-(3-фтор-2-(2-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)этокси)phenyl)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N, N-диметилметанамин). Методы синтеза Сравнительного Примера 1, 2, 3, 4, 5 и 6 предложены в WO 2017/001812.



Сравнительный пример 1 Сравнительный пример 2
(Пример 70 из WO 2017/001812) (Пример 94 из WO 2017/001812)



Сравнительный пример 3 Сравнительный пример 4
(Пример 71 из WO 2017/001812) (Пример 78 из WO 2017/001812)



Сравнительный пример 5 Сравнительный пример 6

(Пример 17 из WO 2017/001812) (Пример 30 из WO 2017/001812)

Сравнительные примеры 1 и 2 наиболее структурно похожи на соединения по данному изобретению. Сравнительные Примеры 5 и 6 наиболее структурно аналогичны известному сильнодействующему ингибитору NMT человека IMP-1088 (который описан в WO2017/001812 (Imperial Innovations Limited) как соединение 49).

Результаты.

Значения IC_{50} HsNMT1 для Соединений Примеров 1-4 по данному изобретению приведены в Таблице 3 ниже. В Таблице 3 также приведены значения IC_{50} HsNMT1 для Сравнительных Примеров 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Соединения примеры и Сравнительные примеры 1, 2 и 4, все имели значения IC_{50} HsNMT1 около 1 нМ, что является самым низким порогом измерения в данном анализе (т. е. соединения являются сильнодействующими за пределами измеримой чувствительности анализа ингибирования фермента). Таким образом, для установления различия эффективности данных соединений использовали анализы на множестве клеточных линий (анализ метаболической активности и анализ CellTiter-Blue®), как описано ниже.

Пример (b) Анализ Метаболической Активности (Анализ MTS)

Примеры ингибиторов NMT по данному изобретению тестировали на активность в анализе метаболической активности *in vitro* с использованием клеточной линии человека MRC5. Сравнительные Примеры 1, 2, 3, 4, 5 и 6 были также протестированы в том же анализе метаболической активности. Ожидается, что соединения, имеющие активность ингибирования метаболической активности в данном анализе, будут пригодными в качестве агентов для предупреждения и/или лечения рака, в силу того, что они являются ингибиторами NMT1 и/или NMT2 человека. Ожидается, что соединения, имеющие наибольшую активность в данном анализе, будут наиболее сильнодействующими ингибиторами NMT1 и/или NMT2 человека.

Приготовление клеток:

Клетки MRC5 (полученные от Dr David Mann's group, Imperial College; Тип клеток: фибробластные клетки, которые получают из нормальной ткани легких) выращивали в среде DMEM (дополненной 10% ФБС) и высевали в 96-луночной планшете за 24 часа до обработки. Суспензии клеток получали путем регулировки плотности клеток до соответствующей концентрации (как указано в Таблице 1 ниже) и 50 мкл суспензии клеток переносили в лунки В-Г в колонках 2-11 96-луночного планшета.

Таблица 1: Количество высеянных клеток

	MRC5
Концентрация суспензии клеток (клеток/мл)	38000
клеток на лунку	1900

Аналитические методики:

100 мкл культуральной среды (среды DMEM), содержащей 0,2% ДМСО добавляли в лунки В-G в колонках 2 и 11 в качестве положительного контроля, а 100 мкл культуральной среды, содержащей пурамицин (3 мкг/мл; конечная концентрация в планшете 2 мкг/мл) добавляли в лунки В-G в колонке 3 в качестве отрицательного контроля. Семь концентраций исходного раствора ингибитора NMT готовили для каждого протестированного примера (Пример 1 и 2) и каждого Сравнительного примера (Сравнительные примеры 1, 2, 3, 4, 5 и 6) (одинаковое конечное содержание ДМСО, фактор разбавления=3 начиная из 15 мкМ или 150 мкМ). 100 мкл исходного раствора ингибитора добавляли в лунки В-G в колонках 4-10 96-луночного планшета (конечная концентрация Соединения примера или Сравнительного примера в планшете начиная от 10 мкМ или 100 мкМ; общий объем в каждой лунке составлял 150 мкл). Планшет инкубировали при 37°C с уровнем CO₂ 5%.

Спустя 72 часа в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 20 мкл реагента MTS (Promega, приготовленный в соответствии с протоколом поставщика). Планшет инкубировали при 37 °C в течение 2 часов и поглощение на лунку измеряли при 490 нм с помощью планшетного ридера EnVision. Среднее значение поглощения отрицательного контроля (клеток обработанных пурамицином), вычитали из каждого значения, а метаболическую активность рассчитывали в процентах относительно положительного контроля (клеток, обработанных ДМСО). Значения EC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad.

Результаты.

Значения EC₅₀ для Соединения Примера 1 и 2 для клеточной линии MRC5 приведены в Таблице 3 ниже. В Таблице 3 также приведены значения EC₅₀ для Сравнительных Примеров 1, 2, 3, 4, 5 и 6 для клеточной линии MRC5.

Как видно из данных результатов, Соединения примеры 1 и 2 показали наибольшую активность в анализе метаболической активности со значениями EC₅₀ менее чем 40 нМ в клеточной линии MRC5, таким образом указывая на то, что данные соединения являются очень сильнодействующими ингибиторами NMT человека и пригодными в качестве противораковых агентов. Сравнительный пример 6 также показал высокую активность в метаболической активности, а Сравнительный пример 4 имел относительно высокую активность в метаболической активности. Сравнительные Примеры 1, 2, 3 и 5 были значительно менее активными в анализе метаболической активности на клеточной линии.

Пример (с) Анализ CellTiter-Blue®

Примеры ингибиторов NMT по данному изобретению протестировали на активность в анализах *in vitro* CellTiter-Blue® с использованием клеточной линии человека MDA MB 231, LY 12318 или BL-41. Сравнительные Примеры 1 и 2 были также протестированы в тех же анализах. Ожидается, что соединения, имеющие активность ингибирования метаболической активности в данном анализе, будут пригодными в качестве агентов для предупреждения и/или лечения рака, в силу того, что они являются ингибиторами NMT1 и/или NMT2 человека. Соединения, имеющие наибольшую активность в данном анализе, представляют собой наиболее сильнодействующие ингибиторы NMT1 и/или NMT2 человека.

Клетки MDA MB 231 (полученные от Профессора Eric Aboagye, Hammersmith Hospital; Тип клеток: тройной негативный рак молочной железы) выращивали в среде DMEM с низким содержанием глюкозы с 5% CO₂ (с добавлением 10% ФБС); клетки LY 12318 (полученные от Dr Martin Janz, Max Delbrueck Center; Тип клеток: ксенотрансплантат, полученный от пациента с В-клеточной лимфомой) выращивали в среде DMEM (с добавлением 10% ФБС); и клетки BL-41 (полученные от Cell Services в Crick Institute; Тип клеток: лимфома Беркитта) выращивали в среде RPMI-1640 с 5% CO₂ (с добавлением 10% ФБС). Клетки MDA MB 231, клетки LY 12318 или клетки BL-41 высевали в 96-луночные планшеты за 24 часа до обработки. Суспензии клеток получали путем регулировки плотности клеток до соответствующей концентрации (как указано в Таблице 2 ниже) и 50 мкл суспензии клеток переносили в лунки В-Г в колонках 2-11 96-луночного планшета.

Таблица 2: Количество посеянных клеток

	MDA MB 231	LY 12318	BL-41
Концентрация суспензии клеток (клеток/мл)	70000	500000	500000
клеток на лунку	3500	25000	35000

Спустя двадцать четыре часа получали и добавляли в лунку 96-луночного планшета 50 мкл культуральной среды (среда DMEM с низким содержанием глюкозы с 5% CO₂ с добавлением 10% ФБС для клеток MDA MB 231; среда DMEM с 5% CO₂ с добавлением 10% ФБС для клеток LY 12318; или среда RPMI-1640 с добавлением 10% ФБС для клеток BL-41) содержащей 0,0004% ДМСО (положительный контроль), смесь пурамицина и стауроспорина (отрицательные контроли, конечная концентрация 2 мкг/мл и 1 мкМ, соответственно) или разные концентрации каждого Примера (Пример 1 и 2) или каждого Сравнительного примера (Сравнительный пример 1 и 2) (фактор разбавления=3, начиная при 20 мкМ, конечная концентрация в планшете начиная с 10 мкМ). Планшет инкубировали при 37°C с уровнем CO₂ 5%.

Спустя 72 часа в планшеты добавляли 20 мкл/лунку CellTiter-Blue® (G8081, Promega) в соответствии с протоколом производителя, планшет инкубировали при 37°C в

течение 4 часов для клеток MDA MB 231 и клеток BL-41 или 3 часов для клеток LY 12318 с последующим измерением поглощения на лунку при 570 нм с применением ридера Envision. Значения отрицательного контроля вычитали из каждого значения. Метаболическую активность рассчитывали в процентах относительно положительного контроля. Значения EC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism.

Результаты.

Значения EC₅₀ для Соединений Примеров 1 и 2 для клеточных линий MDA MB 231, LY 12318 and BL-41 приведены в Таблице 3 ниже. В Таблице 3 также приведены значения EC₅₀ для Сравнительных Примеров 1 и 2 для клеточных линий MDA MB 231, LY 12318 и BL-41.

Как видно из данных результатов, Соединения примеры 1 и 2 показали наибольшую активность в анализе CellTiter-Blue® со значениями EC₅₀ менее чем 70 нМ в каждой клеточной линии, указывая на то, что данные соединения являются пригодными в качестве противораковых агентов. Сравнительные Примеры 1 и 2 были значительно менее активными в каждой протестированной клеточной линии. Соединения примеры 3 и 4 были сильнодействующими ингибиторами HsNMT1, хотя они оказались менее сильнодействующими, чем Соединения примеры 1 и 2.

Таблица 3: Результаты Примеров (a), (b) и (c)

Соединение*	HsNMT1 IC ₅₀ (нМ)	EC ₅₀ MRC5 (нМ)	MDA-MB-231 EC ₅₀ (нМ)	LY12318 EC ₅₀ (нМ)	EC ₅₀ BL-41 (нМ)
Пример Соединение 1	1,5	13	20	27	14
Пример Соединение 2	0,4	37	45	69	24
Пример Соединение 3	4,2				
Пример Соединение 4	6,3				
Сравнительный Пример 1 (Пример 70 из WO2017001812)	2	450	285	246	91
Сравнительный Пример 2 (Пример 94 из WO2017001812)	1	>6800	237	>370	298
Сравнительный	10,5	5400			

Пример 3 (Пример 71 из WO2017001812)					
Сравнительный Пример 4 (Пример 78 из WO2017001812)	1	63			
Сравнительный Пример 5 (Пример 17 из WO2017001812)	13	27000			
Сравнительный Пример 6 (Пример 30 из WO2017001812)	5	38			

*Результаты были собраны из более одного эксперимента, и, в частности, результаты Примеров 3 и 4 были собраны позже, чем результаты Примеров 1 и 2

Пример (d) исследования In vivo на мышах

Также было исследовано влияние Примера 1 на скорость роста опухоли у мышей.

5×10^6 клеток MDA MB 231 (полученных от Профессора Eric Aboagye, Hammersmith Hospital; Тип клеток: тройной негативный рак молочной железы) ресуспендировали в ФСБ, и 50 мкл клеток/ФСБ смешивали с 50 мкл Матригеля с получением конечного объема 100 мкл, содержащего 50% Матригеля. Суспензию вводили в правый бок 16 самкам бестимусных голых мышей. Мыши были возрастом от пяти до шести недель и получены из Charles Rivers Laboratories. Все эксперименты были проведены по лицензии контролирующего органа London Home Office и следуя руководствам комитета по этике London Home Office. Когда масса опухоли достигла 50 мм³ животных рандомизировали (8 на группу) и обрабатывали в течение 10 дней раствором ФСБ (контрольная группа) или 25 мг/кг Примера 1, суспендированного в ФСБ два раза в сутки через желудочный зонд. Темпы роста опухоли анализировали измерениями линейного размера каждый день после начала периода обработки Примером 1 («NMTi») или контролем («ФСБ»). Объем опухоли рассчитывали по формуле: (длина x ширина)/2. Массу мышей также измеряли каждый день после начала периода обработки Примером 1 («NMTi») или контролем («ФСБ»). Мышей подвергали эвтаназии когда размер опухоли превышал в диаметре 15 мм в любом направлении. На Фиг. 1 показаны средние скорости роста опухоли, а на Фиг. 2 показана масса для мышей в течение 10-дневного периода обработки Примером 1 («NMTi») или контролем («ФСБ»).

Результаты.

Как видно из Фиг. 1, скорость роста опухоли была снижена у мышей, получавших Пример 1 по данному изобретению, что показывает, что соединения по данному изобретению имеют или ожидается, что имеют противоопухолевую активность *in vivo*. Кроме того, данные также демонстрируют, что соединения по данному изобретению являются или ожидается, что будут эффективными при введении перорально, и, таким образом, перорально биодоступными. Не наблюдали никакого изменения массы у мышей.

Метаболическая стабильность соединений по данному изобретению также была исследована:

Пример (е): период полувыведения в гепатоцитах крыс

Соединение пример 1 тестировали на метаболическую стабильность в метаболических анализах на крысах с использованием гепатоцитов, полученных из самцов крыс линии Sprague-Dawley. Сравнительные Примеры 2, 3 и 4 были также протестированы в том же анализе. Ожидается, что соединения, имеющие хорошую метаболическую стабильность в данном анализе, будут особенно пригодными в качестве агентов для предупреждения и/или лечения рака, в силу того, что они имеют длительный период полувыведения у пациентов людей.

Замороженные объединенные гепатоциты крыс, полученные от LifeTechnologies, оттаивали и очищали в соответствии с инструкциями производителя. Тестируемое соединение (4 мкМ) в ДМСО разбавляли ацетонитрилом с получением 100 мкМ промежуточного исходного раствора, затем дополнительно разбавляли буфером Кребса-Гензелейта с pH 7,4 с добавлением CaCl_2 , NaHCO_3 , HEPES, фруктозы и глицина) с получением 2 мкМ рабочего раствора. 25 мкл рабочего раствора инкубировали при 37 °C, обрабатывали 25 мкл суспензии гепатоцитов крыс (содержащей 1×10^6 клеток/мл) и инкубировали при 37°C с уровнем CO_2 5% при относительной влажности 95%. Лунки инкубировали в течение подходящего времени (0, 15, 30, 45, 60 и 75 минут), затем гасили 250 мкл ацетонитрила, содержащего эталонные стандарты дилтиазем, 7-этоксикумарин и пропранолол). Планшеты встряхивали, обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, затем охлаждали до 4 °C, пока вся выборка не была завершена. Все планшеты центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 минут для коагуляции загрязнений. 110 мкл супернатанта разбавляли 110 мкл воды и количественно определяли с использованием ЖХ-МС/МС.

Результаты использовали для расчета % остаточного тестируемого соединения в точке времени $t=100x \sim [(AUC \text{ в точке времени } t) / (AUC \text{ при } T=0)]$. Кривую линейной регрессии аппроксимировали на график натурального логарифма (ln) AUC от времени. $T_{\text{half}} \text{ (мин)} = 0,693/\text{наклон}$

Результаты.

Периоды полувыведения в гепатоцитах крыс для Соединения примера 1 и для Сравнительных примеров 2, 3 и 4 представлены в Таблице 4. Данные результаты показывают, что Соединение пример 1 имеет хорошую метаболическую стабильность *in vitro*. Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению будут особенно

пригодными в качестве лекарственных средств, и, в частности, для применения в качестве лекарственных средств для предупреждения и/или лечения рака в силу длительного периода полувыведения у пациентов людей. Сравнительные Примеры 3 и 4 имели значительно более короткие периоды полувыведения.

Пример (f): период полувыведения у крыс или мышей

Соединение пример 1 и Сравнительные примеры 2 и 3 тестировали на метаболическую стабильность на самцах крыс линии Sprague-Dawley. Сравнительный пример 5 тестировали на метаболическую стабильность на самцах мышей линии CD-1. Ожидается, что соединения, имеющие хорошую метаболическую стабильность у крыс или мышей, будут особенно пригодными в качестве агентов для предупреждения и/или лечения рака, в силу того, что они имеют длительный период полувыведения у пациентов людей.

Протокол на крысах:

Самцы крыс Sprague-Dawley голодали в течение 4 часов перед дозированием. Группы по 3 крысы дозировали Соединением примером 1, Сравнительным примером 2 или Сравнительным примером 3

внутривенно при дозировке 1 мг/кг с использованием объема дозы 2 мл/кг, причем животных подвергали анестезии с использованием 3% об/об смеси изофлуран:кислород и дозу вводили через боковую хвостовую вену; или

перорально через зонд (ЖЗ) при дозе 3 мг/кг с использованием объема дозы 5 мл/кг животным в сознании.

Образец крови ~100 мкл собирали через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов и 24 часа (внутривенно) и 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часа, 4 часа, 8 часов и 24 часа (перорально) и переносили в гепаринизированные капиллярные пробирки, а затем в пробирки для микроцентрифуги на 0,5 мл. Все образцы крови обрабатывали для получения плазмы с помощью центрифугирования при 1640 g в течение 5 минут при 4°C в течение получаса после сбора. Образцы плазмы хранили при -20°C до сбора всех образцов. Все образцы смешивали с ледяным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт (ВС) в соотношении 1:4 об/об и центрифугировали при 4000 об/мин при 15 °C в течение 15 минут. Затем супернатант наполовину разбавляли водой и загружали для анализа ЖХ-МС/МС. Площадь пика аналита/площадь пика ВС (соотношение) принимали для дальнейшего анализа данных, как описано ниже.

Калибровочная кривая и образцы КК: Готовили исходный раствор соединения и проводили дополнительные последовательные разбавления. Образцы стимулировали в контрольной плазме (1:50). Калибровочная кривая варьировалась от 1 до 1250 ч/млрд. Также готовили три образца контроля качества - высокий КК (ВКК), Средний КК (СКК) и Низкий КК (НКК).

Протокол на мышях:

Такой же как и протокол на крысах за исключением того, что мышей CD-1 дозировали при 5 мг/кг в/в и 10 мг/кг п/о.

Результаты.

Пероральные периоды полувыведения у крыс для Соединения примера 1 и Сравнительных примеров 2 и 3 представлены в Таблице 4. Пероральный период полувыведения у мышей для Сравнительного примера 5 также представлен в Таблице 4. Данные результаты показывают, что Соединение пример 1 имеет хорошую метаболическую стабильность *in vivo*. Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению будут особенно пригодными в качестве лекарственных средств, и, в частности, для применения в качестве лекарственных средств для предупреждения и/или лечения рака в силу длительного периода полувыведения у пациентов людей. Сравнительные Примеры 3 и 5 имели значительно более короткий период полувыведения *in vivo* по сравнению с Примером Соединением 1.

Пример (g): Период полувыведения в микросомах печени человека

Соединение пример 1 тестировали на метаболическую стабильность в анализе с использованием микросом печени человека. Сравнительные Примеры 2, 3, 4, 5 и 6 были также протестированы в том же анализе. Ожидается, что соединения, имеющие хорошую метаболическую стабильность в данном анализе, будут особенно пригодными в качестве агентов для предупреждения и/или лечения рака, в силу того, что они имеют длительный период полувыведения у пациентов людей.

Замороженные микросомы печени человека, полученные от Corning, США (кат. № 452117) оттаивали и разбавляли 100 мМ фосфатным буфером с pH 7,4 с получением раствора 1 мг/мл. Систему регенерации НАДФН (NRS) готовили в виде раствора, содержащего 13 мМ НАДФ, 33 мМ глюкоза-6-фосфата, 33 мМ MgCl₂ и 4 ед/мл глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы в 100 мМ фосфатном буфере с pH 7,4. Тестируемое соединение (4 мМ) в ДМСО разбавляли ацетонитрилом с получением 100 мкМ промежуточного исходного раствора, затем дополнительно разбавляли 100 мМ фосфатным буфером с pH 7,4 с получением рабочего раствора 2 мкМ. Раствор микросом печени и NRS инкубировали при 37°C перед использованием. В каждую лунку тестового планшета дозировали 60 мкл буфера, 50 мкл раствора тестируемого соединения и 10 мкл NRS. Реакцию инициировали добавлением 40 мкл раствора микросом печени. Лунки инкубировали в течение подходящего времени (0, 5, 10, 20, 30 и 60 минут), затем гасили 300 мкл ацетонитрила, содержащего эталонные стандарты атенолол, пропранолол, диклофенак, верапамил). Все планшеты центрифугировали при 3500 об/мин при 15°C в течение 20 минут для коагуляции загрязнений. 110 мкл супернатанта разбавляли 110 мкл воды и количественно определяли с использованием ЖХ-МС/МС.

Результаты использовали для расчета % остаточного тестируемого соединения в точке времени $t=100x \sim [(AUC \text{ в точке времени } t) / (AUC \text{ при } T=0)]$. Кривую линейной регрессии аппроксимировали на график натурального логарифма (ln) AUC от времени. T_{half} (мин) = 0,693/наклон.

Результаты.

Периоды полувыведения в микросомах печени человека для Соединения примера 1

и для Сравнительных примеров 2, 3, 4, 5 и 6 представлены в Таблице 4. Данные результаты показывают, что Соединение пример 1 имеет хорошую метаболическую стабильность *in vitro*. Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению будут особенно пригодными в качестве лекарственных средств, и, в частности, для применения в качестве лекарственных средств для предупреждения и/или лечения рака в силу длительного периода полувыведения у пациентов людей. Все Сравнительные Примеры 3-6 имели значительно более короткие периоды полувыведения по сравнению с Примером Соединением 1.

Таблица 4

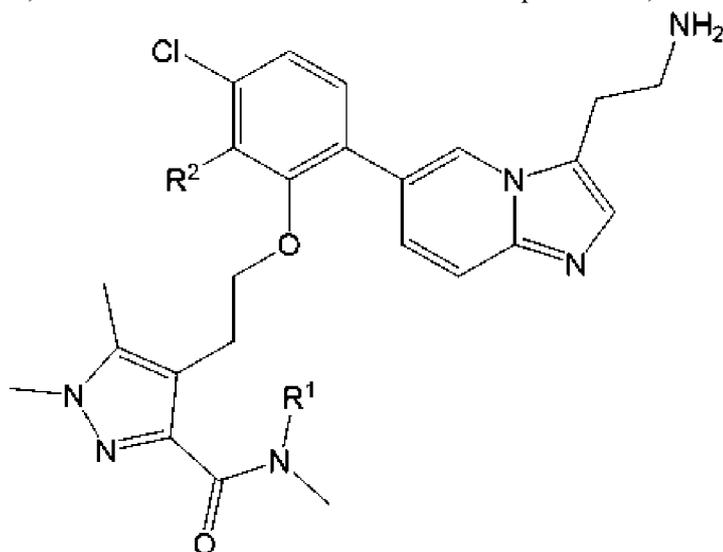
Соединение	$T_{1/2}$ для гепатоцитов крысы (мин)	$t_{1/2}$ у крыс или мышей (ч)	$t_{1/2}$ для микросом печени человека (мин)
Пример Соединение 1	80	7,1 (крыса)	67
Сравнительный Пример 2 (Пример 94 из WO2017001812)	81	8,3 (крыса)	117
Сравнительный Пример 3 (Пример 71 из WO2017001812)	46	4,5 (крыса)	37
Сравнительный Пример 4 (Пример 78 из WO2017001812)	32		12
Сравнительный Пример 5 (Пример 17 из WO2017001812)		0,7 (мышь)	7
Сравнительный Пример 6 (Пример 30 из WO2017001812)			4

В тексте данного описания и следующей за ним формулы изобретения, если из контекста не следует иное, слово «содержать», и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как включение указанного целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий, но не исключение какого-либо другого целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий.

Все патенты и заявки на патент, упоминаемые в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включая соли таких амидов или карбаматов,

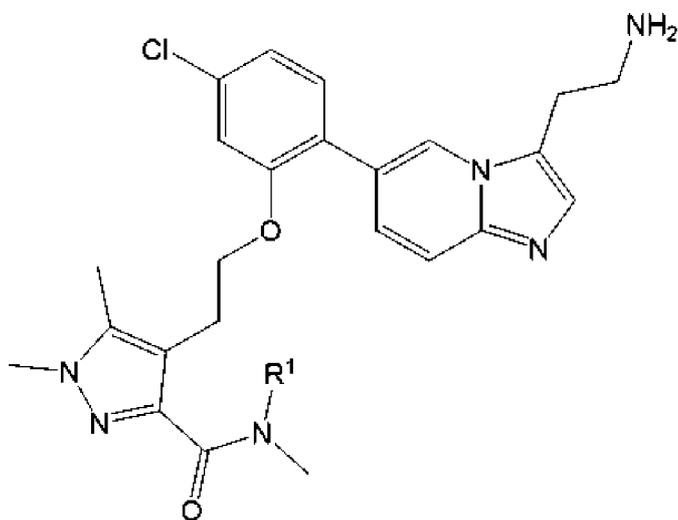


(I)

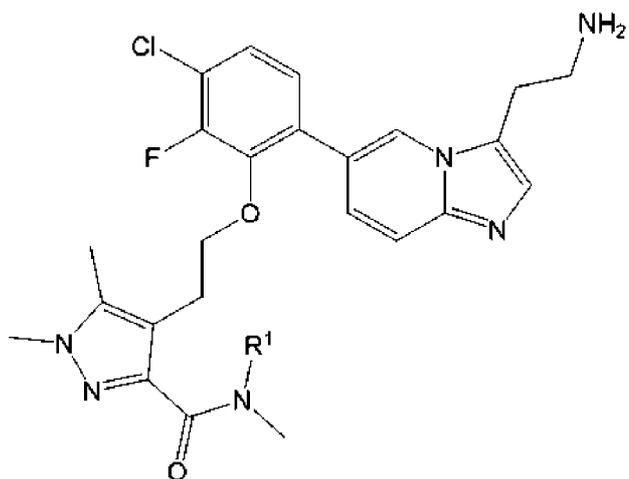
где R¹ представляет собой H или -CH₃; и

R² представляет собой H или F.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (Ia) или (Ib):



(Ia)

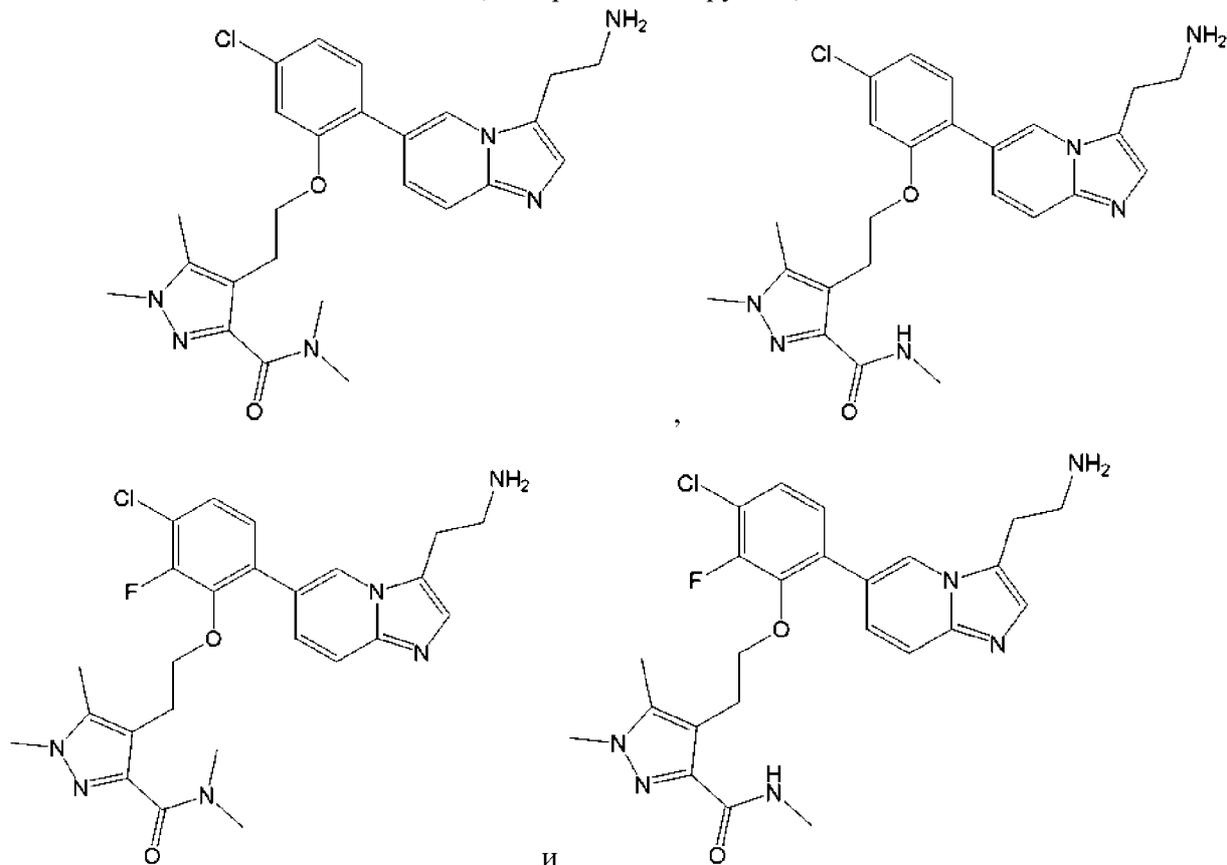


(Ib)

или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включая соль такого амида или карбамата;

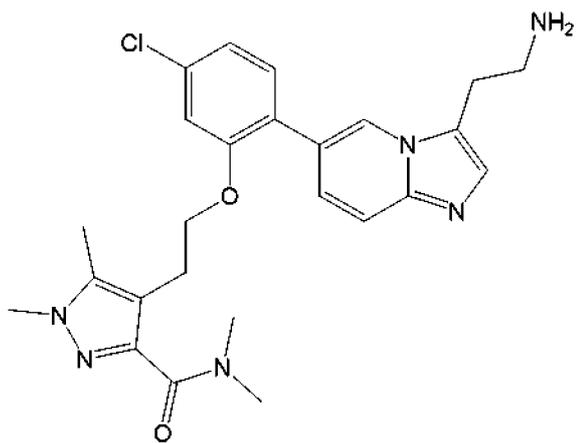
предпочтительно, данное соединение представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включая соль такого амида или карбамата.

3. Соединение по п. 1 или 2, выбранное из группы, состоящей из

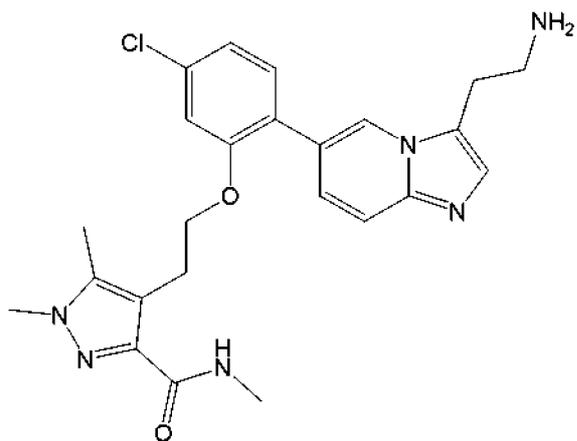


и его фармацевтически приемлемые амиды, карбаматы и соли, включая соли таких амидов или карбаматов.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой

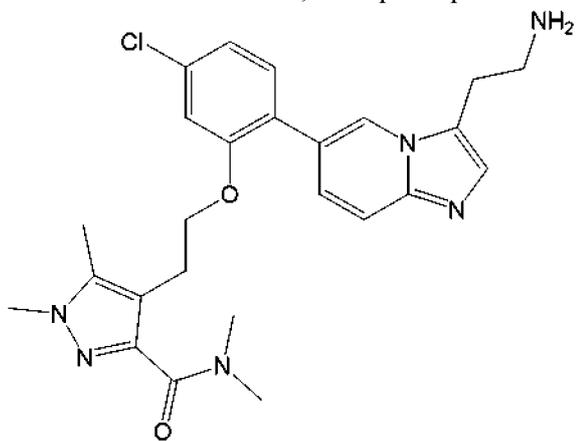


или

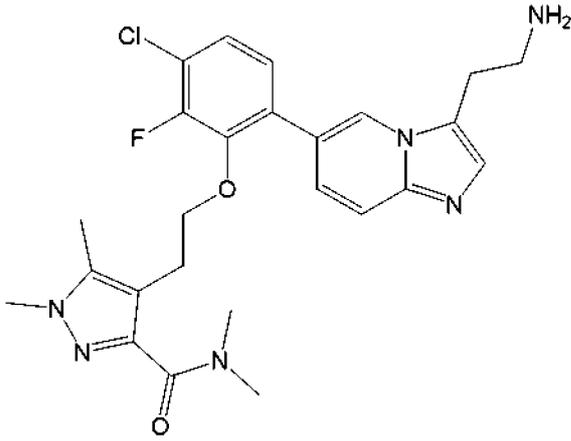


или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включая соль такого амида или карбамата.

5. Соединение по п. 1, которое представляет собой



или



или его фармацевтически приемлемый амид, карбамат или соль, включая соль такого амида или карбамата.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Композиция по п. 6, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или композиция по п. 6 или 7 для применения в качестве лекарственного средства.

9. Соединение или композиция по п. 8 для применения в предупреждении или лечении заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоилтрансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

10. Соединение или композиция для применения по п. 9, в котором указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей гиперпролиферативные расстройства, вирусные инфекции, неврологические заболевания, ишемию, остеопороз, диабет, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

11. Соединение или композиция для применения по п. 9 или 10, в котором указанное заболевание или расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство, и причем указанное гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

12. Соединение или композиция по п. 11 для применения в предупреждении или лечении рака, в котором указанный рак представляет собой колоректальный рак, карциному желчного пузыря, опухоль головного мозга, лимфому (такую как В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), лейкоз (такой как ОМЛ) или нейробластому.

13. Соединение или композиция по п. 11 для применения в предупреждении или лечении рака, в котором указанный рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль (такую как лимфома, и, в частности, В-клеточная лимфома (например, низкодифференцированная мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, плазмобластная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Беркитта), миелома (например, множественная миелома) или лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз, ОМЛ и В-острый лимфоцитарный лейкоз)) или

солидную опухоль (такую как рак головного мозга, легкого, молочной железы, предстательной железы, яичника, колоректальный рак, рак желчного пузыря, почек или печени, или нейробластома (например ретинобластома, глиобластома, мелкоклеточная карцинома легкого или астроцитомы)).

13. Соединение или композиция для применения по пп. 9 или 10, в котором указанное заболевание или расстройство представляет собой энтеровирусную инфекцию (например, инфекцию пикорнавируса, такую как инфекция риновируса (HRV, также известный как простуда), полиовируса, вируса ящура, вируса Коксаки, вируса гепатита А или энтеровируса 71) или ретровирусную инфекцию (например, лентивирусные инфекции (такие как ВИЧ инфекция)).

14. Соединение или композиция для применения по п. 9 или 10, в котором указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей обычную простуду, энтеровирусный везикулярный стоматит, полиомиелитоподобный синдром, периферический паралич, герпангину, острый геморрагический конъюнктивит, неспецифические лихорадочные заболевания, сыпи, заболевание верхних дыхательных путей, перикардальный выпот, сахарный инсулинзависимый диабет (IDDM), синдром Шегрена, миокардит (воспаление сердца), перикардит (воспаление мешка, окружающего сердце), менингит (воспаление мембран, окружающих мозг, и спинного мозга), панкреатит (воспаление поджелудочной железы), тяжелое неврологическое заболевание у детей, ящур, гепатит А и синдром приобретенного иммунодефицита.

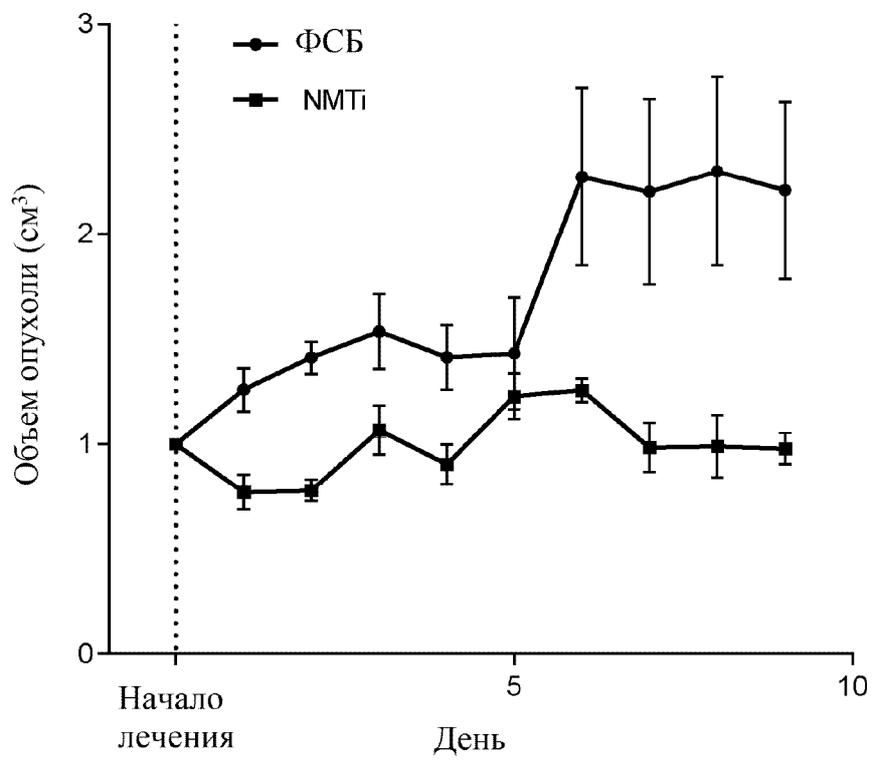
15. Способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, при котором ингибирование N-миристоилтрансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 6 или 7.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-5 для изготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания или расстройства, в котором ингибирование N-миристоилтрансферазы обеспечивает терапевтический или профилактический эффект.

17. Набор частей, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель; и (b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую дополнительный терапевтический агент.

По доверенности

Фигура 1



Фигура 2

