

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 592**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012** **E 12708450 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2678338**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]piridinas como inhibidores de TRK**

30 Prioridad:

25.02.2011 US 201161446572 P

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

20.11.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MOLTENI, VALENTINA;
FAN, YI;
LOREN, JON;
SMITH, JEFFREY M. y
FLATT, BRENTON T.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 551 592 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirazolo[1,5-a]piridinas como inhibidores de TRK

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a los inhibidores de cinasa de proteína y sus usos médicos.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las cinasas de proteína (PK) son un gran conjunto de fosforil-transferasas estructuralmente relacionadas que tienen estructuras altamente conservadas y funciones catalíticas. Las cinasas de proteína son componentes enzimáticos de la senda de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal desde el ATP hasta el grupo hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y/o treonina de las proteínas, y, por consiguiente, se categorizan en familias por los sustratos que fosforilan: las cinasas de proteína tirosina (PTK), y las cinasas de proteína serina/treonina.

Las cinasas de proteína tienen una función crítica en el control del crecimiento y la diferenciación celular, y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en donde las cinasas de proteína son los mediadores clave de las señales celulares que conducen a la producción de factores de crecimiento y citoquinas. La sobreexpresión o la expresión inapropiada de las cinasas de proteína normales o mutantes tiene una función significativa en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos, incluyendo los trastornos del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer, los trastornos inflamatorios, tales como artritis, enfermedades óseas, tales como osteoporosis, trastornos metabólicos, tales como diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, tales como angiogénesis, enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, cáncer, trombosis, soriasis, restenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplante, y enfermedades infecciosas, tales como infecciones virales y fúngicas.

Los ejemplos de las cinasas de proteína tirosina incluyen, pero no se limitan a, Irk, IGFR-1, Syk, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (cinasa homóloga a Csk), CSK (cinasa Src C-terminal), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/RIK, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGR1 ó FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-I ó c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 ó Tek), VEGFR1 (también FLT-1), VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (cinasa de linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Ros, Fes, Fer ó EPHB4 (también EPHB4-1).

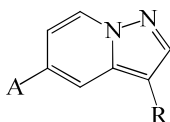
Los ejemplos de las cinasas de proteína serina/treonina incluyen, pero no se limitan a, Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (cinasas Checkpoint), CKI, CK2, Erk, IKK-I (también IKK- α ó CHUK), IKK-2 (también IKK- β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B y C), CDK (1-10), PKC (incluyendo todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluyendo todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3 ó AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 ó Tp1-2 (también COT).

La Publicación Internacional Número WO2010/048314 describe compuestos de pirazolo-[1,5-a]-pirimidina sustituidos como inhibidores de la TRK cinasa..

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, los cuales son útiles como inhibidores de las cinasas TRKA, TRKB y/o TRKC. En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

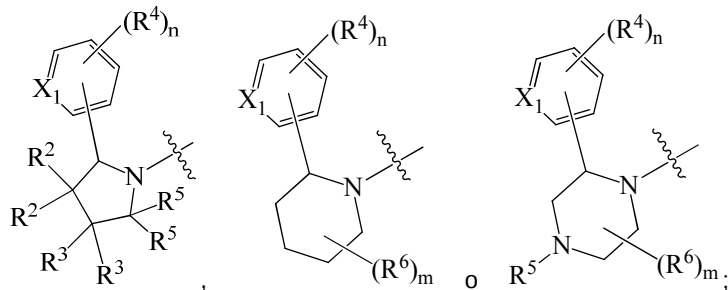
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados de N-óxido, derivados protegidos, estereoisómeros individuales, y mezclas de estereoisómeros de los mismos:



Fórmula (I)

en donde:

A es



X_1 es CH o N;

- 5 R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)N(R^7)_2$, $-NR^7C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)N(R^9)_2$; $-C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)NH_2$, $-C(O)NR^7C(O)N(R^7)_2$ ó H;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 10 cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

- 15 cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, $-CN$ y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-OR^7$ y halógeno;

- 20 cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 $-OH$;

- 25 cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

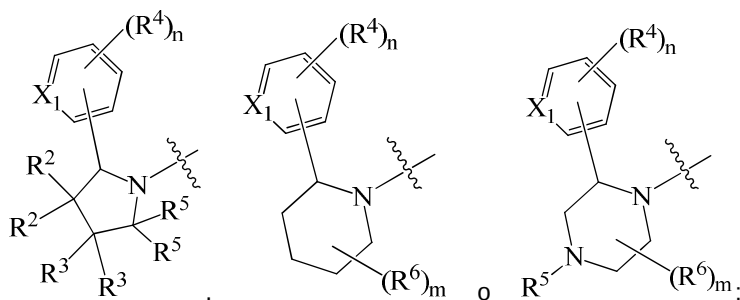
cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

- 35 m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

n es 0, 1 ó 2.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son aquéllos en donde:

A es



X_1 es CH o N;

5 R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)N(R^7)_2$, $-NR^7C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)NH_2$, $-C(O)NR^7C(O)N(R^7)_2$ ó H;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-OR^7$ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

10 o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, $-CN$ y $-C(O)N(R^7)_2$;

15 cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-OR^7$ y halógeno;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 $-OH$;

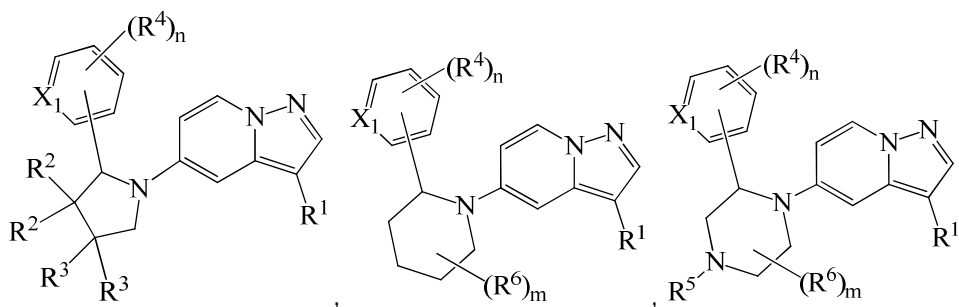
20 cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

30 cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

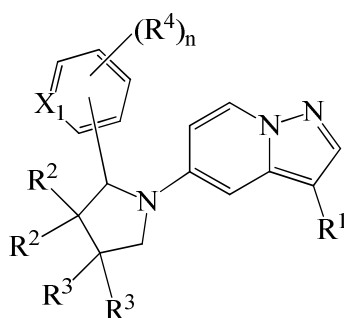
n es 0, 1 ó 2.

35 En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II), de la fórmula (III), o de la fórmula (IV):



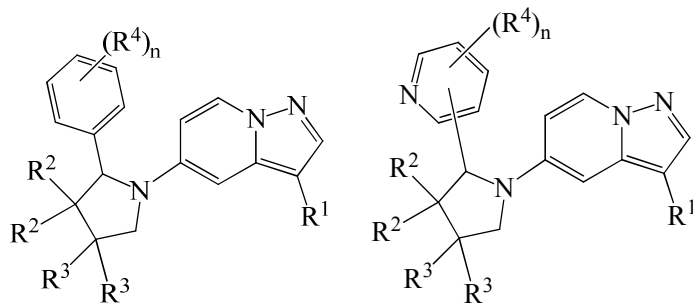
Fórmula (II) Fórmula (III) Fórmula (IV).

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II):



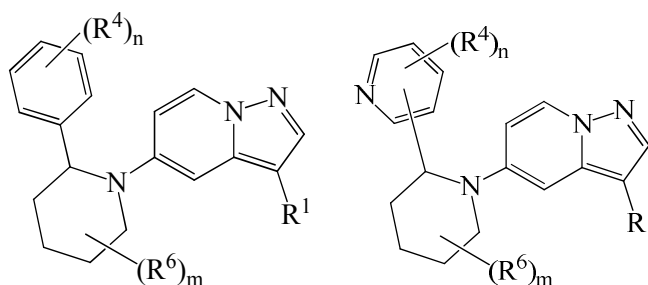
Fórmula (II).

En ciertas modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-a) o de la fórmula (II-b):



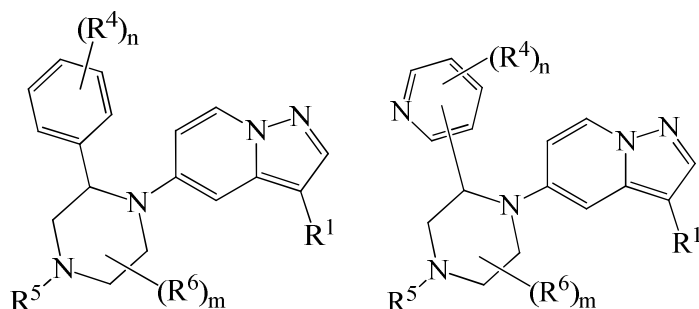
Fórmula (II-a) Fórmula (II-b).

En ciertas modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (III-a) o de la fórmula (III-b):



Fórmula (III-a) Fórmula (III-b).

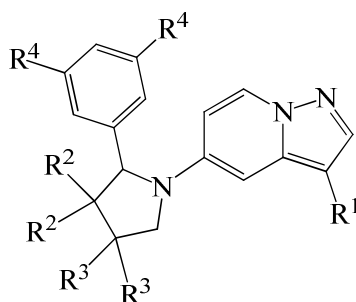
En ciertas modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b):



Fórmula (IV-a)

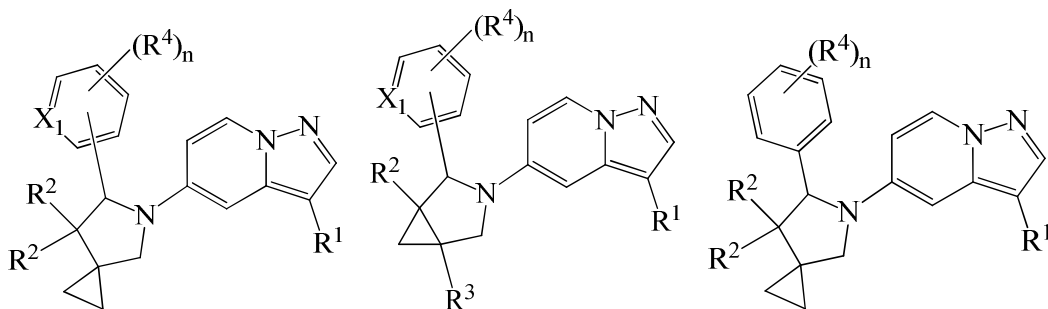
Fórmula (IV-b).

- 5 En ciertas modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-c):



Fórmula (II-c).

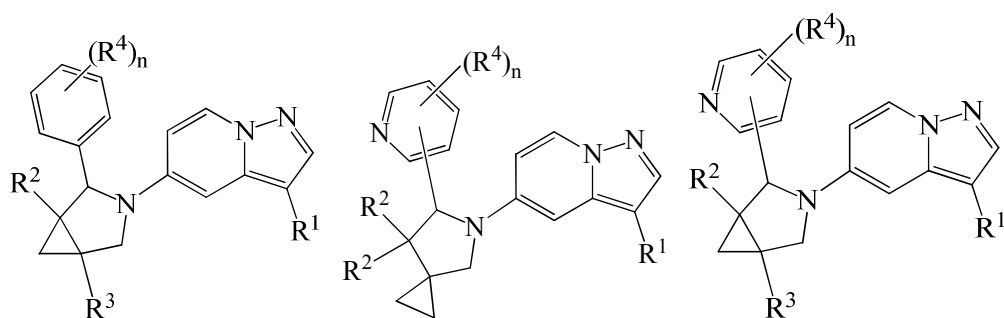
- 10 En ciertas modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), o de la fórmula (II-k):



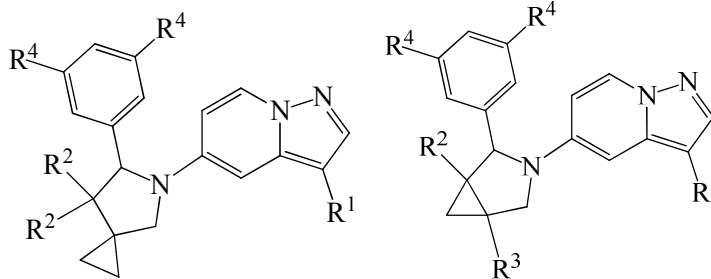
Fórmula (II-d)

Fórmula (II-e)

Fórmula (II-f)



Fórmula (II-g) Fórmula (II-h) Fórmula (II-i)



Fórmula (II-j) Fórmula (II-k).

- 5 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.
- 10 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, F, -CN, -C(O)NH₂, -OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F.
- 15 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, -CN, -C(O)NH₂ y F, y en donde cada R² es H.
- 20 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), cada R³ se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R² es H.
- 25 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂ o -C(O)OR⁷.
- 30 En ciertas modalidades de estos compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), R¹ es -C(O)NH₂.
- 35 En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan a partir de 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de (R)-etilo; ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico; ácido (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de (R)-etilo; (R)-5-(2-(3-carbamoi-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida, y (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.
- 40 En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan a partir de 5-[2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; N-etil-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-dimetil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; N-terbutil-5-
- 45

5 [(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-il)-carbamoil]-fenil}-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}-carbamoilato de bencilo; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-fenil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; {5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}urea; 5-[(2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida, y (3S,5R)-1-{3-carbamoil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-5-il}-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxamida.

En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es la 5-[(2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.

En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es la N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.

15 En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.

En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.

20 Otro aspecto proporcionado en la presente es el de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto proporcionado en la presente es el de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Otro aspecto proporcionado en la presente es el de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En ciertas modalidades de estas composiciones farmacéuticas, estas composiciones farmacéuticas se formulan para administración intravenosa, administración oral, administración rectal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En ciertas modalidades de estas composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para aspersión nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos, o gotas para los oídos.

40 Otro aspecto proporcionado en la presente es el uso médico de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRK. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad inmunológicamente mediada, una enfermedad autoinmune, una enfermedad autoinmunológicamente mediada, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad del corazón, muerte celular e hiperplasia, una enfermedad inflamatoria. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma macrocelular anaplásico, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, 55 cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es carcinoma

papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el uso médico de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRK. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad inmunológicamente mediada, una enfermedad autoinmune, una enfermedad autoinmunológicamente mediada, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad del corazón, muerte celular e hiperplasia, una enfermedad inflamatoria. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma macrocelular anaplásico, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el uso médico de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRK, en donde la enfermedad o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

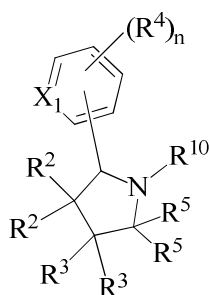
Otro aspecto proporcionado en la presente es el de los medicamentos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRK en un paciente, en donde el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b). En ciertas modalidades de estos medicamentos, la enfermedad o condición es cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad inmunológicamente mediada, una enfermedad autoinmune, una enfermedad autoinmunológicamente mediada, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad del corazón, muerte celular e hiperplasia, una enfermedad inflamatoria. En ciertas modalidades de los medicamentos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma macrocelular anaplásico, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas modalidades de estos medicamentos, la enfermedad o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad en la que esté implicada la actividad de cinasa TRK, en donde la enfermedad se selecciona a partir de cáncer, dolor, caquexia, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad inmunológicamente mediada, una enfermedad autoinmune, una enfermedad autoinmunológicamente mediada, una

enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad del corazón, muerte celular e hiperplasia, una enfermedad inflamatoria. En ciertas modalidades la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma macrocelular anaplásico, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH, lupus, cáncer de colon o carcinoma papilar de tiroides. En ciertas modalidades la enfermedad es carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), de la fórmula (II-k), de la fórmula (III-a), de la fórmula (III-b), de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b), para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad en la que esté implicada la actividad de cinasa TRK, en donde la enfermedad se selecciona a partir de carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma.

También se describen los compuestos de la fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(Fórmula A)

en donde:

X₁ es CH o N;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

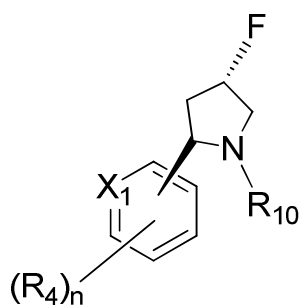
cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H;

R¹⁰ es H o un grupo protector de amina, y

n es 0, 1 ó 2.

También se describen compuestos de la fórmula (A) representados mediante la fórmula (B):



Fórmula (B)

en donde:

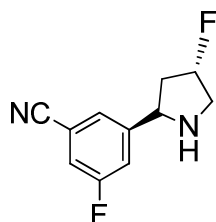
X₁ es CH o N;

- 5 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

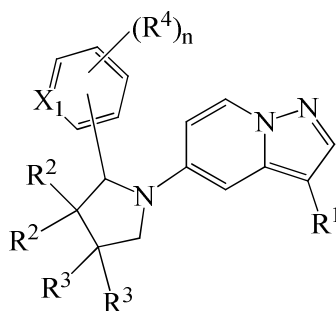
R¹⁰ es H o un grupo protector de amina, y

n es 0, 1 ó 2.

- 10 En un ejemplo, el compuesto de la fórmula (B) es:



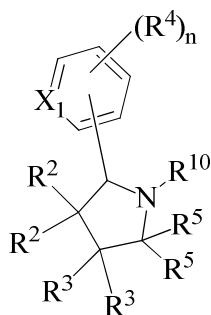
Otro aspecto proporcionado en la presente es el de los compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula (II)

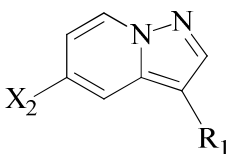
15

Los compuestos de la fórmula II pueden ser preparados mediante un proceso que comprende acoplar, en la presencia de un catalizador, una amina de la fórmula A:



(Fórmula A)

con un compuesto de la fórmula C:



(Fórmula C)

en donde:

X₁ es CH o N;

X₂ es I, Br o Cl;

10 R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂; -C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ ó H;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

20 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heteroarilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente

30

seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

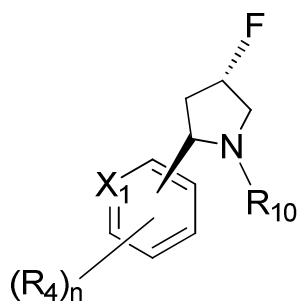
- 5 cada R⁹ es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

R¹⁰ es H, y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

n es 0, 1 ó 2.

- 10 En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), la amina de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (B):



Fórmula (B)

en donde:

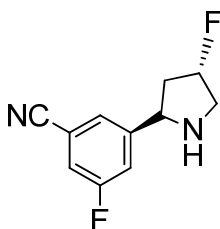
- 15 X₁ es CH o N;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

R¹⁰ es H, y

- 20 n es 0, 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (B) es:



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

- 25 El término "alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo completamente saturado de cadena recta ramificada o no ramificada. Como se utilizan en la presente, los términos "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 7 átomos de carbono" y "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alquilo que contiene cuando menos 1, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos

representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares.

5 El término "cicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillo monocíclico saturado o un sistema de anillo bicíclico fusionado saturado. Como se utilizan en la presente, los términos "cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono", "cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" y "cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono", se refieren a un grupo cicloalquilo en donde el sistema de anillo saturado contiene cuando menos 3, y cuando mucho 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalquilo, como se utilizan en la presente, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 El término "halógeno" o "halo", como se utiliza en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

15 El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados que tienen un total de 5, 6, 9 ó 10 miembros del anillo, en donde cuando menos un miembro del anillo es un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de los grupos heteroarilo, como se utilizan en la presente, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopiranilo, benzo-[b]-furilo, benzo-[b]-tienilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

20 El término "heteroátomo", como se utiliza en la presente, se refiere a un átomo de oxígeno, a un átomo de azufre, o a un átomo de nitrógeno.

25 El término "heterocicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, ó 15 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos no limitantes de los grupos heterocicloalquilo, como se utilizan en la presente, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperazinil-2-ona, piperidinilo, piperidinilona, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, 30 pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiofanilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexanilo, 2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptano y 3-azabicyclo-[4.1.0]-heptanilo.

El término "hidroxilo", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -OH.

35 El término "hidroxi-alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente, incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y butilo normal sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

40 El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en la presente, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que sea tratado.

El término "administración" o "administrar" el compuesto al sujeto significa proporcionar un compuesto de la invención a un sujeto que necesite tratamiento.

45 Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

50 El término "cáncer", como se utiliza en la presente, se refiere a un crecimiento anormal de las células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizarse (a extenderse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como aquéllos de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

El término "vehículo", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos o agentes químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en la presente en las células o tejidos.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "trastorno dermatológico", como se utiliza en la presente, se refiere a un trastorno de la piel. Los trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, los trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, dermatitis, trastornos ampollares, colagenosis, dermatitis por contacto, eczema, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, y urticaria.

El término "diluyente", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en la presente antes del suministro. Los diluyentes también se pueden utilizar para estabilizar los compuestos descritos en la presente.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utilizan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente que se administra y que aliviará hasta algún grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que se trate. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se da a conocer en la presente, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar utilizando técnicas tales como un estudio de escalación de la dosis.

Los términos "mejorar" o "mejoramiento", como se utilizan en la presente, significan aumentar o prolongar ya sea en potencia o en duración un efecto deseado. Por consiguiente, con respecto a mejorar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad mejoradora efectiva", como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante", como se utilizan en la presente, se refieren a las condiciones que siguen a una inflamación aguda o crónica y están asociados con la acumulación anormal de las células y/o del colágeno e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de los órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón, o piel, e incluyen los trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

El término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo", como se utiliza en la presente, se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

El término "trastornos inflamatorios", como se utiliza en la presente, se refiere a aquellas enfermedades o condiciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, a partir de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, a partir de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, a partir de la vasodilatación y el aumento del flujo de sangre), tumefacción (tumor, a partir del flujo hacia dentro excesivo o del flujo hacia fuera restringido de fluido), y la pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación toma muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferosa, pseudo-membranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, y/o ulcerativa. Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin limitarse a aquéllos que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); de las articulaciones (artritis: cristalina, osteo-, soriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); del tracto gastrointestinal (enfermedad); de la piel (dermatitis); o de múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

El término "que lo necesite", como se utiliza en la presente, se refiere a un tratamiento de un sujeto, y si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

El término "isómeros", como se utiliza en la presente, se refiere a "un isómero óptico" o "un estereoisómero" que se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que puedan existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no

- poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer uno en el otro. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que roten la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).
- El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3.500 (52,5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4.000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4.500 (67,5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5.000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5.500 (82,5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.333,3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.466,7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6.633,3 (99,5 por ciento de incorporación de deuterio).
- *Los términos "enfermedad neurogenerativa" o "trastorno del sistema nervioso", como se utiliza en la presente, se refiere a las condiciones que alteran la estructura o función del cerebro, de la médula espinal, o del sistema nervioso periférico, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquéllas que aparecen después de trauma romo o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o del tallo cerebral), así como los aspectos neurológicos de los trastornos, tales como enfermedad de disco degenerativo y ciática. El acrónimo "CNS" se refiere a los trastornos del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).
- El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no abroga la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en la presente. Estos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o sin interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que estén contenidos.
- El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención pero que no provocan una irritación significativa a un organismo al que se administren.
- El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o de la combinación de más de un principio activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un co-agente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.
- El término "composición farmacéutica", como se utiliza en la presente, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente, con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

- El término "enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente, se refiere a las enfermedades que afectan a los órganos que están involucrados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios, y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma agudo grave, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de establecimiento en niños, asma de establecimiento en adultos, asma variante con tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.
- 10 Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.
- 15 El término "solvato", como se utiliza en la presente, se refiere a un complejo molecular de estequiometría variable formado por un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), y una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. Los ejemplos no limitantes de un solvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.
- 20 El término "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, primates, seres humanos, chimpancés, simios, monos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayos, y similares. Los ejemplos de los no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces, y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.
- 25 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido esa cantidad, provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o la mitigación de los síntomas, el alivio de las condiciones, la ralentización o el retardo del progreso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por TRKA, TRKB y/o TRKC, o (ii) asociada con la actividad de TRKA, TRKB y/o TRKC, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de TRKA, TRKB y/o TRKC; o (2) reducir o inhibir la actividad de TRKA, TRKB y/o TRKC; o (3) reducir o inhibir la expresión de TRKA, TRKB y/o TRKC. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de TRKA, TRKB y/o TRKC; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de TRKA, TRKB y/o TRKC.
- 30
- 35
- 40 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", de cualquier enfermedad o trastorno, como se utiliza en la presente, se refiere en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.
- 45
- 50 Los términos "uso" o "usado", como se utilizan en la presente, pretenden incluir un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente para utilizarse en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más enfermedades proporcionadas en la presente, un método de uso o un método de tratamiento, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) a una persona que necesite dicho tratamiento, en una cantidad efectiva para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más enfermedades proporcionadas en la presente, la preparación o un método de preparación de una formulación/preparación farmacéutica para utilizarse en el
- 55 tratamiento profiláctico y terapéutico de una o más enfermedades proporcionadas en la presente, en especial que implica mezclar un compuesto de la fórmula (I) (como el principio terapéuticamente activo) con cuando menos un material portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo dejarlo listo para utilizarse en ese tratamiento (por ejemplo, agregar un inserto de instrucciones (por ejemplo, un prospecto o similar), formulación, preparación

apropiada, adaptación para usos específicos, individualización, y similares), y el uso de un compuesto de la fórmula (I) para esta preparación, y/o todos los otros usos profilácticos o terapéuticos mencionados en la presente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tales como"), proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reclamada de otra manera.

Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritas en la presente llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada, y los ejemplos específicos, aunque indican las modalidades específicas, se dan a manera de ilustración solamente.

Los nombres de compuestos proporcionados en la presente se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft®) o JChem versión 5.0.3 (ChemAxon).

Compuestos

En la presente se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que son inhibidores de la actividad de cinasa TRKA, TRKB y TRKC. También en la presente se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, combinaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o condiciones/trastornos asociados con la actividad de cinasa TRKA, TRKB y TRKC. También en la presente se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades o condiciones/trastornos asociados con la actividad de cinasa TRKA, TRKB y TRKC, en donde el método incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros del mismo, y composiciones farmacéuticas que contienen esas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos.

En ciertas modalidades, estas enfermedades y/o los trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades proliferativas, dolor, enfermedades y/o trastornos dermatológicos, enfermedades y/o trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y/o trastornos neurológicos, enfermedades inflamatorias, fibrosis, enfermedades infecciosas, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o trastornos pulmonares, e hiperplasia.

El cáncer y las enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoiéticos, malignidades hematopoiéticas, malignidades no hematopoiéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cuello y cabeza, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretor, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colo-rectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar no microcelular, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, soriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma de células-B grandes difuso, linfoma de células-B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana.

Los trastornos hematopoiéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos.

Las malignidades hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no de Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma macrocelular anaplásico (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda (ALL) de células-T de adultos, leucemia mieloblástica aguda (AML) con mielodisplasia de tri-linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, y leucemia promielocítica aguda (APL).

Los trastornos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor relacionado con cáncer, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, y dolor neurogénico.

5 Las enfermedades y/o los trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), irritación por pañal, dermatitis por contacto inducida por urushiol, dermatitis por contacto, eritrodermia, liquen simple crónico, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angéftis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, adhesión peritoneal y sub-dérmica, y fotoenvejecimiento de la piel.

10 Las enfermedades y/o los trastornos metabólicos y el trastorno de la alimentación incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

15 Las enfermedades y/o los trastornos musculares incluyen, pero no se limitan a, atrofas musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura escapulohumeral o pélvica), sarcopenia, caquexia, consunción y distrofia facio-escapulohumeral.

Las enfermedades y/o los trastornos neurológicos y los trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, función neurológica deteriorada, y enfermedad de Alzheimer.

20 Las enfermedades y/o los trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, uveítis, aterosclerosis, aterogénesis, glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, respuestas inflamatorias, polimiositis, artritis, inflamación neurológica, inflamación por artritis crónica, y osteoartritis.

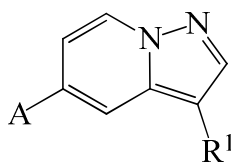
Las enfermedades y/o los trastornos de fibrosis incluyen, pero no se limitan a, acumulación de matriz extracelular y fibrosis, esclerodermia, fibroesclerosis, fibrosis inducida por radiación, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, y queloides.

25 Las enfermedades y/o los trastornos oftálmicos/oculares incluyen, pero no se limitan a, vítreo-retinopatía proliferativa, escarificación ocular, escarificación de la córnea, trastornos oculares, heridas de la córnea, conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal.

Las enfermedades y/o los trastornos infecciosos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Chagas.

30 Las enfermedades y/o los trastornos respiratorios y los trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco (no alérgico), asma extrínseco (alérgico), asma inducido por el ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis ftinoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne y estacional, rinitis nerviosa (fiebre de heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), hipertensión pulmonar primaria (PPH) familiar, hipertensión pulmonar primaria (PPH) esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión de arterias pulmonares, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar funcional clases I a IV, e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada a, o secundaria a, disfunción de ventrículo izquierdo, enfermedad de válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular por colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad drepanocítica, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomas capilar pulmonar.

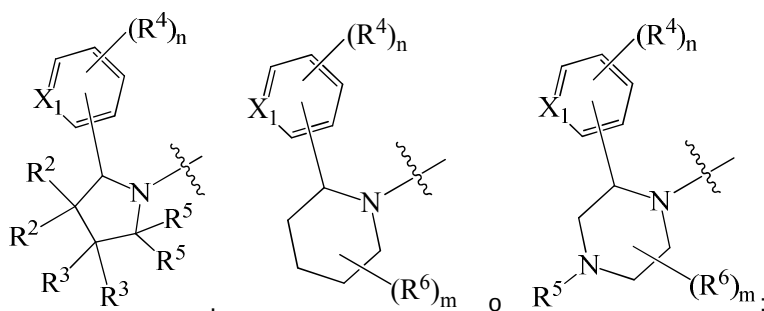
Los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, son los compuestos que tienen estructuras de acuerdo con la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en donde:

A es



X₁ es CH o N;

10 R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂; -C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ ó H;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

20 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heteroarilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos

independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

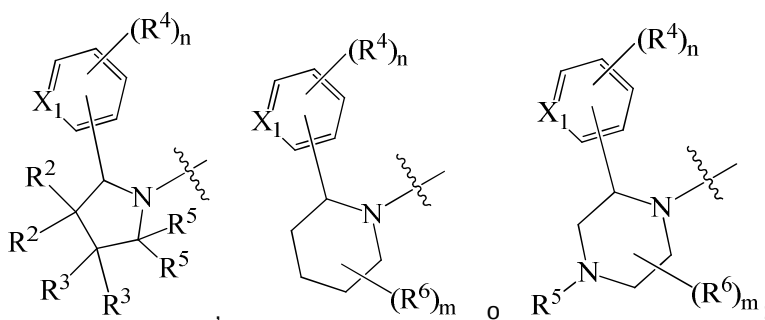
- 5 cada R⁹ es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1 ó 2.

En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I):

- 10 A es



X₁ es CH o N;

R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂; -C(O)OR⁷-, -NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ ó H;

- 15 cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

- 20 o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 25 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

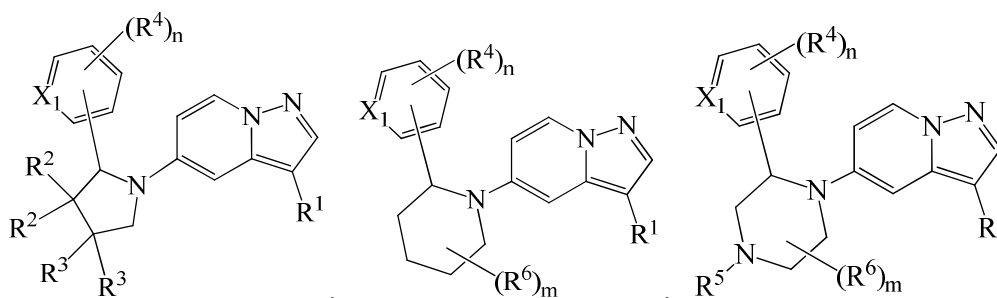
- 30 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heteroarilo de 5 a 6 miembros insustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;
- 35

cada R⁹ es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros insustituído o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶:

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

5 n es 0, 1 ó 2.

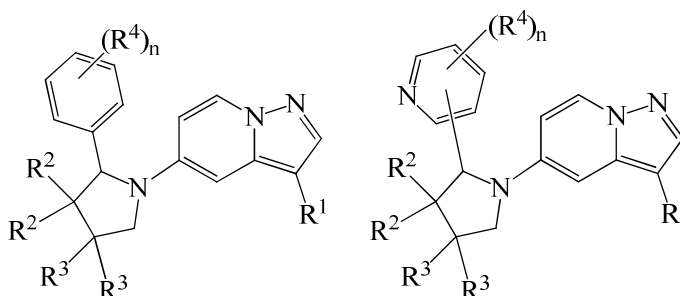
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II), de la fórmula (III), o de la fórmula (IV):



10 Fórmula (II) Fórmula (III) Fórmula (IV),

en donde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

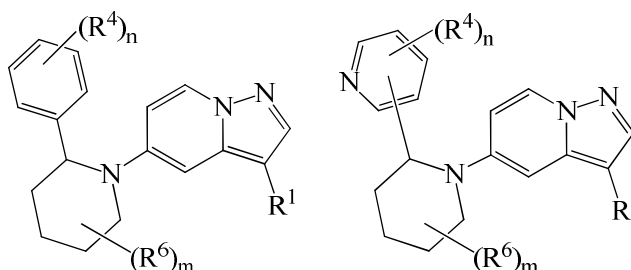
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-a) o de la fórmula (II-b):



15	κ	R^3	κ	R^3
		Fórmula (II-a)		fórmula (II-b).

en donde n , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

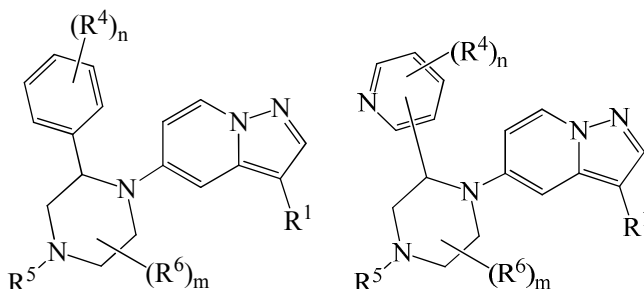
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (III-a) o de la fórmula (III-b):



Fórmula (III-a)

Fórmula (III-b).

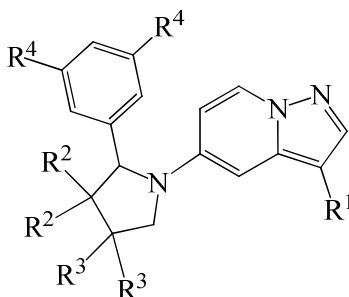
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (IV-a) o de la fórmula (IV-b):



Fórmula (IV-a)

Fórmula (IV-b).

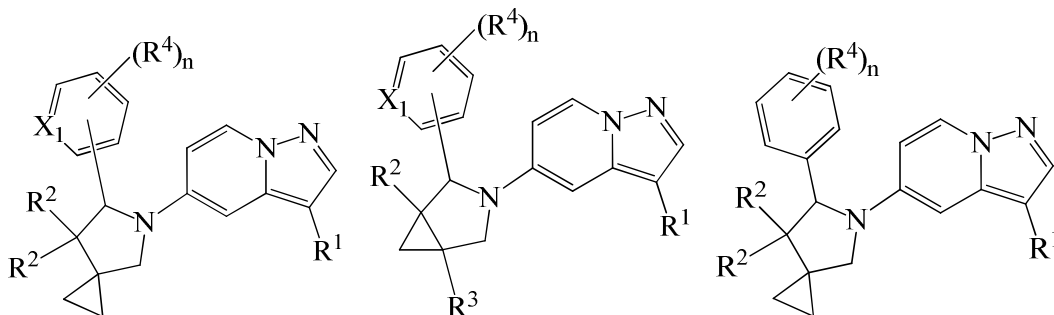
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-c):



Fórmula (II-c),

en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente.

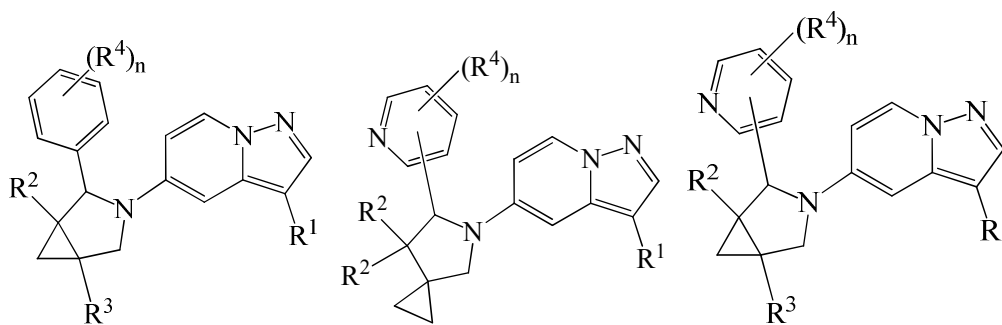
En ciertas modalidades de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen las estructuras de acuerdo con la fórmula (I), están los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), o de la fórmula (II-k):



Fórmula (II-d)

Fórmula (II-e)

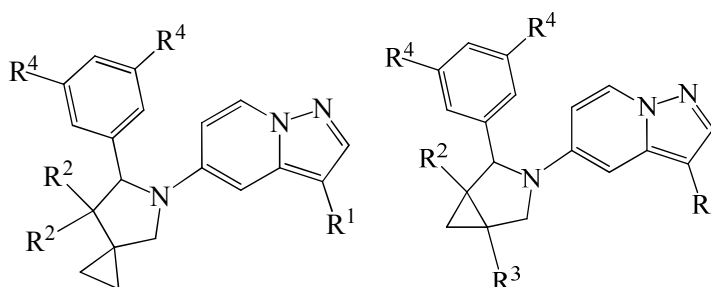
Fórmula (II-f)



Fórmula (II-g)

Fórmula (II-h)

Fórmula (II-i)



Fórmula (II-j) Fórmula (II-k),

5 en donde n , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la presente invención" o "compuestos proporcionados en la presente", se refiere a los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma (por ejemplo, los compuestos de la fórmula (II), de la fórmula (III), de la fórmula (IV), de la fórmula (II-a), de la fórmula (II-b), de la fórmula (II-c), de la fórmula (II-d), de la fórmula (II-e), de la fórmula (II-f), de la fórmula (II-g), de la fórmula (II-h), de la fórmula (II-i), de la fórmula (II-j), y de la fórmula (II-k)), las sales de los compuestos y/o los hidratos o solvatos de los compuestos, las sales y/o así como todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio), así como las fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

15 Los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de los mismos. Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados.

20 Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en donde cuando menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde hay isótopos radioactivos presentes, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde hay isótopos no radioactivos presentes, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H ó ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios de PET o SPECT.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se preparan mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en este campo, mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Procesos para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I)

Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se describen en los Ejemplos, *infra*. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, se pueden proteger para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. En otras modalidades, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente se prepara mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto de la fórmula (I) con una base orgánica o una base inorgánica farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente están en la forma de otras sales, incluyendo, pero no limitándose a, oxalatos y trifluoro-acetatos. En ciertas modalidades, se forman hemi-sales de ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemi-sulfato y hemi-calcio.

Los ácidos orgánicos o los ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables utilizados para formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoro-acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloro-acético, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácido salicílico, ácido hexanoico, ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenil-acético, ácido trifenil-acético, ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico o ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, ácido sulfosalicílico, ácidos sulfónicos, ácido metan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, (+)-ácido canfor-10-sulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico y ácido p-toluen-sulfónico. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son en términos generales los hidratos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, un bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formato, acetato, adipato, besilato, canfor-sulfonato, bicarbonato/carbonato, propionato, etandisulfonato, fumarato, clorteofilonato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluen-sulfonato, bencen-sulfonato, metan-sulfonato, etan-sulfonato, naftalen-sulfonato (por ejemplo, 2-naftalen-sulfonato), sal de hexanoato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/ yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato,

malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, naftoato, napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, piroglutamato, poligalacturonato, propionato, sacarato, estearato, sulfosalicilato, tanato, tosilato, trifluoro-acetato, y las sales de xinofoato.

- 5 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, amonio, arginina, benzatina, calcio, colina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, etanolaminas, bencil-aminas, piridina, benetamina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, N-metil-glutamina, piperazina, trietanol-amina, trometamina, y zinc.

- 10 En ciertas modalidades, las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la fórmula (I) descritas en la presente, se preparan a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), en una forma de sal de adición de ácido se convierte en la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una cantidad estequiométrica de una base adecuada (a manera de ejemplo solamente, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, o similares). Por
15 ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), en una forma de sal de adición de base, se convierte en el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con una cantidad estequiométrica de un ácido adecuado (a manera de ejemplo solamente, ácido clorhídrico). Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como
20 éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 25 En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente en una forma no oxidada se preparan a partir de N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I) mediante el tratamiento con un agente reductor (a manera de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (a manera de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.

- 30 Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

- 35 En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan o se forman, como solvatos (por ejemplo, hidratos). En ciertas modalidades, los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) se preparan mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

- 40 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos, o como isómeros geométricos (*cis* o *trans*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las
45 mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras.

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

- 50 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, puede estar presente en mezclas racémicas o enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo, la configuración (R), (S), o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por

ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S).

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, se preparan como una mezcla racémica. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan como sus estereoisómeros individuales.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria. Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, se preparan como una mezcla racémica, y sus estereoisómeros individuales se obtienen utilizando cromatografía quiral, incluyendo, pero no limitándose a, cromatografía de líquidos quiral. En otras modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas modalidades, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la fórmula (I), o mediante la utilización de complejos disociables (por ejemplo, las sales diaestereoméricas cristalinas).

Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.), y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En ciertas modalidades, los diaestereómeros se separan mediante cromatografía, o mediante técnicas de separación/ resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la fórmula (I) se proporcionan en una forma sustancialmente pura. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son cuando menos el 60 por ciento puros. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son cuando menos el 75 por ciento puros. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son cuando menos el 85 por ciento puros. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son cuando menos el 98 por ciento puros (los porcentajes son sobre una base de peso por peso).

Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, se preparan como derivados protegidos empleando los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente eliminable que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin la presentación de las reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática). Se puede encontrar una descripción detallada de las

técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En ciertas modalidades, las sales de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se puede preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con los compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, se obtienen de la manera convencional, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con los ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo, en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante su división entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna en fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente antes y posteriormente en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en la condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo, de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetil-formamida (DMF) o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o

isopentano, metil-ciclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

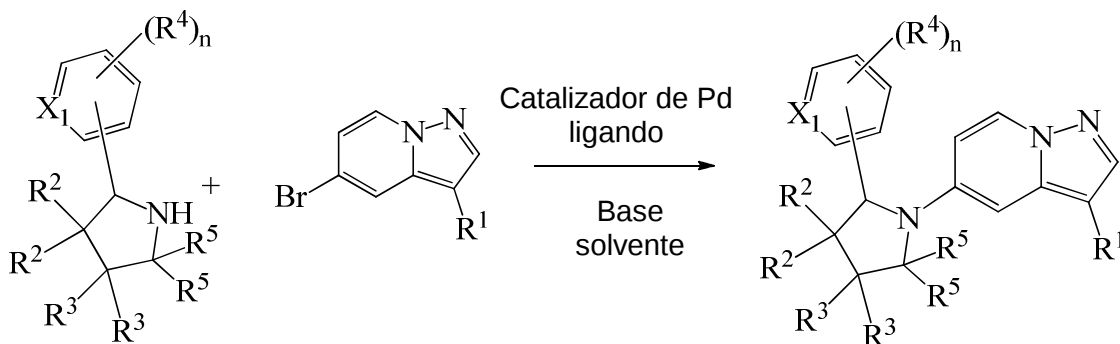
La invención se refiere también a las formas del proceso en donde se utiliza como material de partida un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden elaborar mediante los procesos descritos en la presente, y como se ilustran en los ejemplos. Los ejemplos no limitantes de los esquemas sintéticos utilizados para hacer los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente, o los intermediarios utilizados para hacer los compuestos de la fórmula (I), se ilustran en los esquemas de reacción (I) a (XVI), en donde m, n, A, X₁, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente.

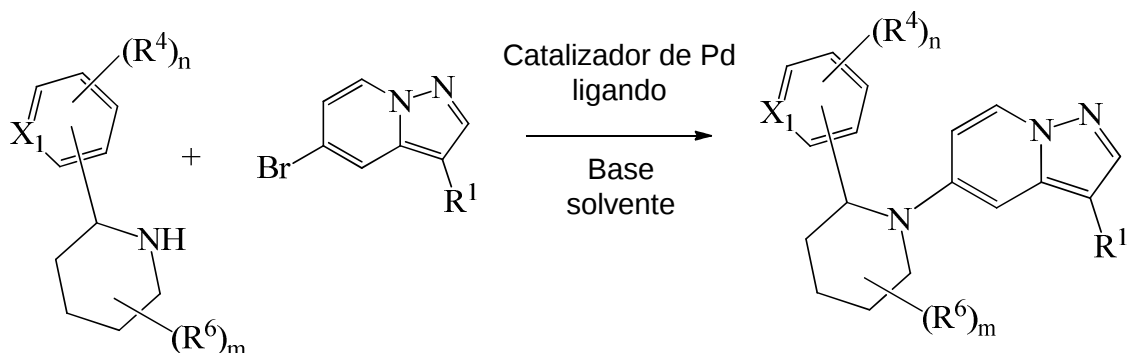
El esquema de reacción (I) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un haluro que contenga el intermediario, en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), el ligando es Xantphos, la base es Cs₂CO₃, y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (I)



El esquema de reacción (II) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un intermediario que contiene haluro en la presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), el ligando es Xantphos, la base es Cs₂CO₃ y el solvente es 1,4-dioxano.

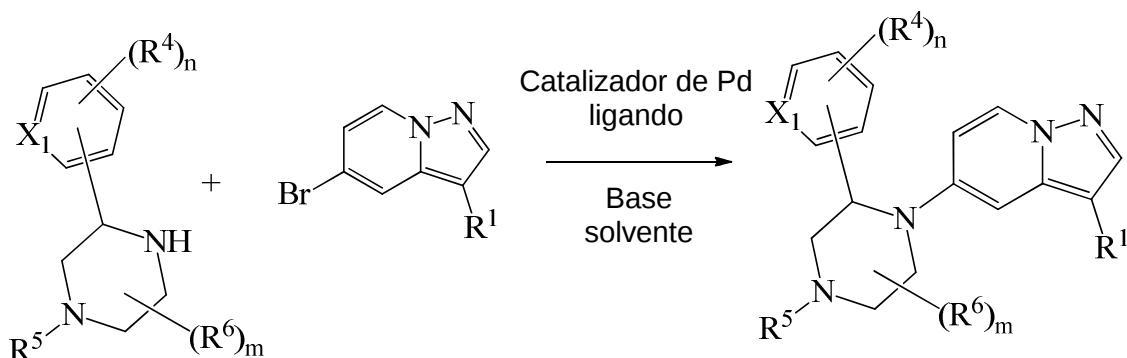
Esquema de Reacción (II)



El esquema de reacción (III) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un intermediario que contiene haluro en donde R^1 es una amida protegida. Nuevamente, el acoplamiento se hace en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es Xantphos, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

5

Esquema de Reacción (III)

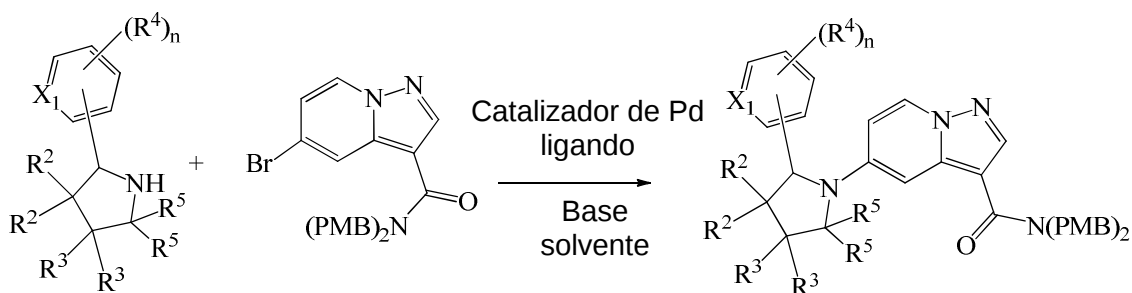


El esquema de reacción (IV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un intermediario que contiene haluro en donde R^1 es una amida protegida. Nuevamente, el acoplamiento se hace en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es Xantphos, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

10

15

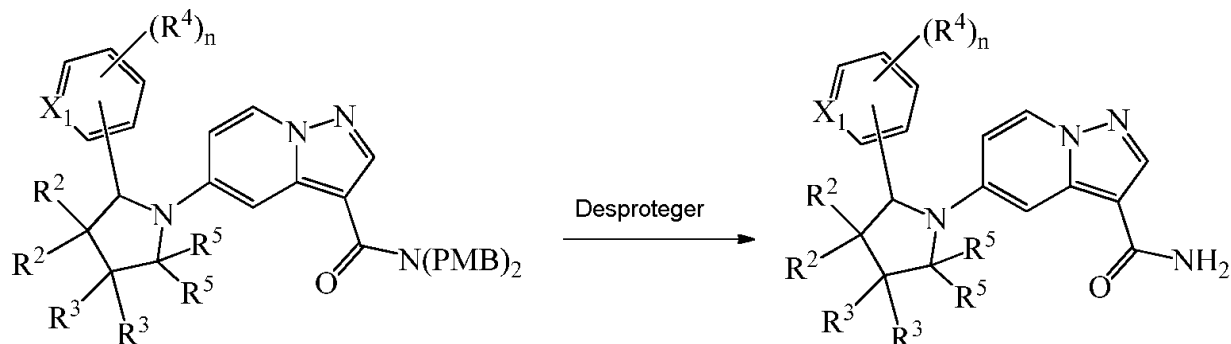
Esquema de Reacción (IV)



El esquema de reacción (V) ilustra la desprotección de una amida protegida para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es una amida. A manera de ejemplo solamente, la desprotección se presenta en la presencia de ácido trifluoro-acético y dicloro-metano (DCM).

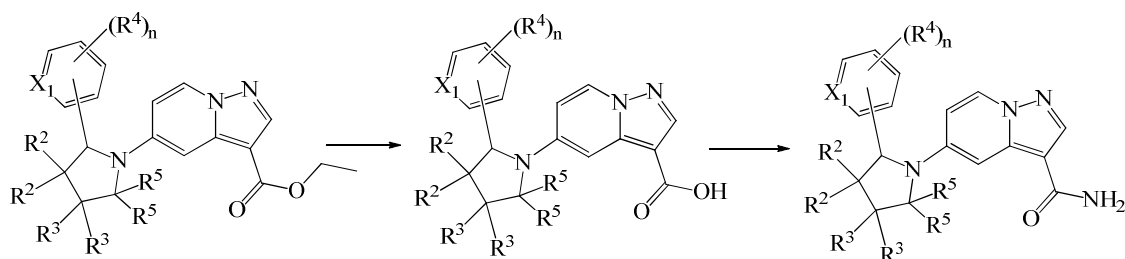
20

Esquema de Reacción (V)



El esquema de reacción (VI) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante la interconversión de los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es una fracción de éster hasta una fracción de ácido carboxílico, y la subsiguiente conversión del ácido carboxílico hasta una amida. A manera de ejemplo solamente, el ácido carboxílico se forma mediante la hidrólisis del éster en la presencia de una base y un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente la base es LiOH, y el solvente es una mezcla de tetrahidrofurano (THF), metanol, y agua. A manera de ejemplo solamente, la amida se forma a partir de ácido carboxílico en la presencia de hidróxido de amonio, HATU, DIEA y DMF.

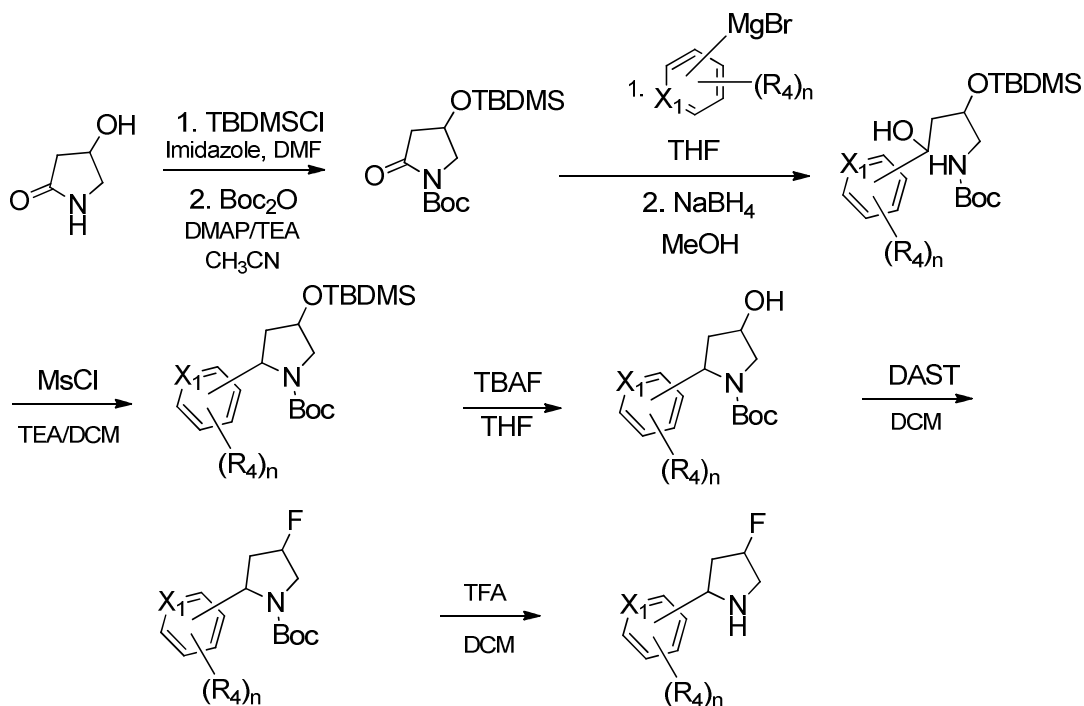
Esquema de Reacción (VI)



Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

El esquema de reacción (VII) ilustra la síntesis de ciertos intermediarios de amina utilizados para obtener ciertos compuestos de la fórmula (I), en donde cada R^2 es H, cada R^5 es H, y cada R^3 es independientemente H o F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (VII).

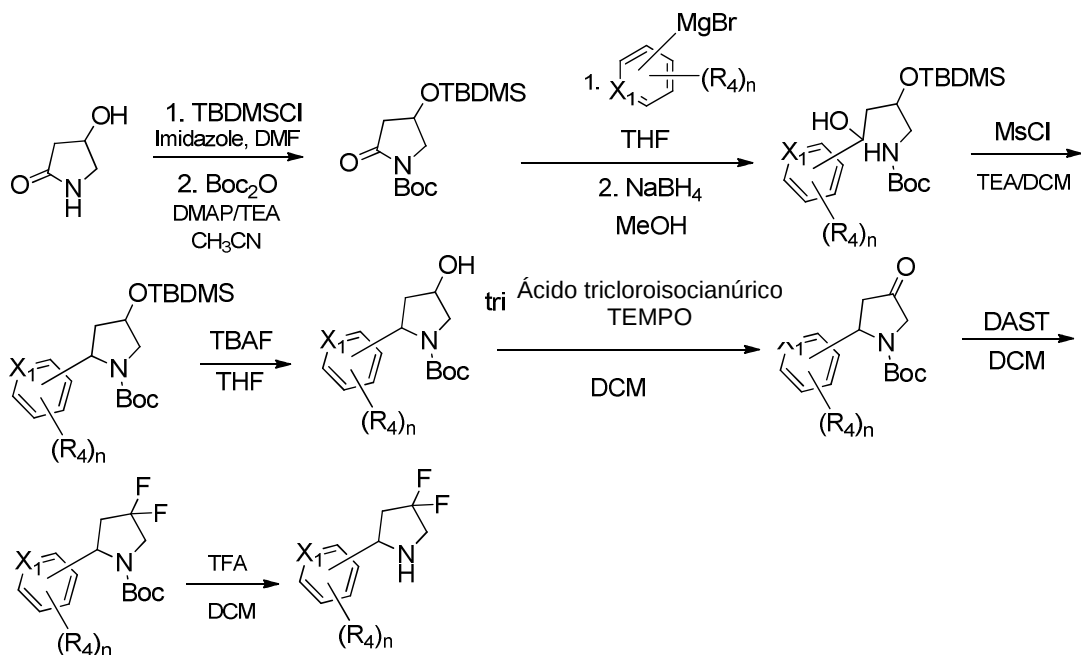
Esquema de Reacción (VII)



El esquema de reacción (VIII) ilustra la síntesis de los intermediarios de amina utilizados para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde cada R^2 es H, cada R^5 es H, y cada R^3 es F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (VIII).

5

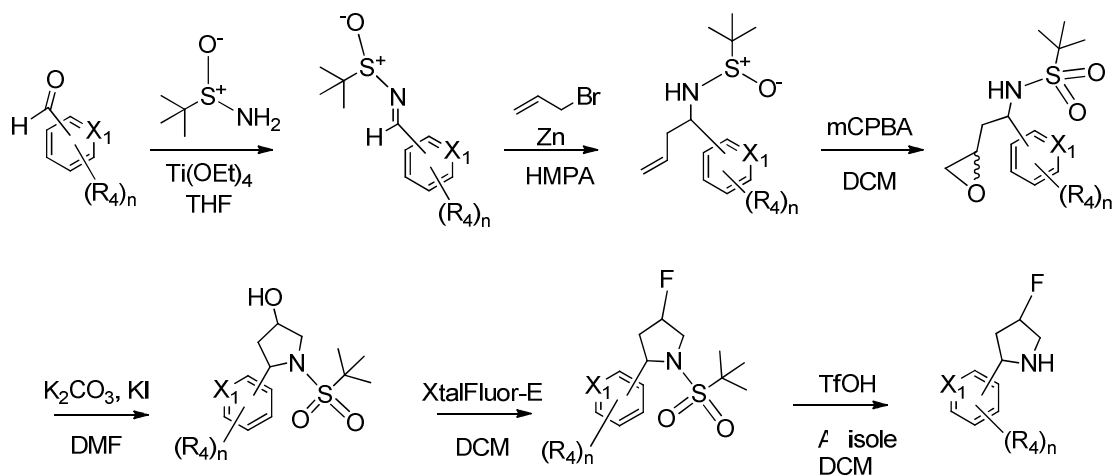
Esquema de Reacción (VIII)



El esquema de reacción (IX) ilustra la síntesis de los intermediarios de amina utilizados para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde cada R^2 es H, cada R^5 es H, y cada R^3 es independientemente H o F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (IX).

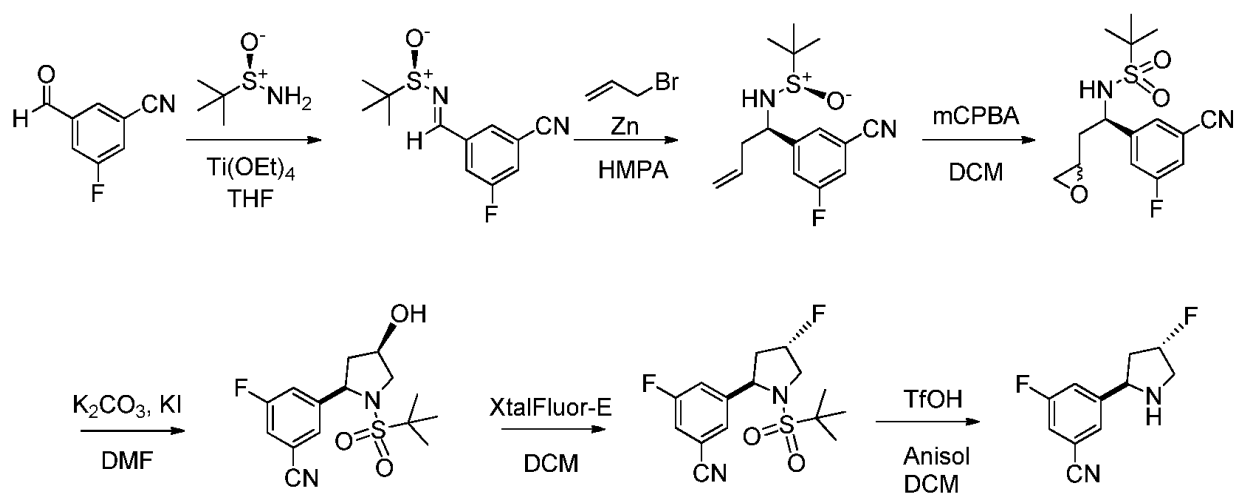
10

Esquema de Reacción (IX)



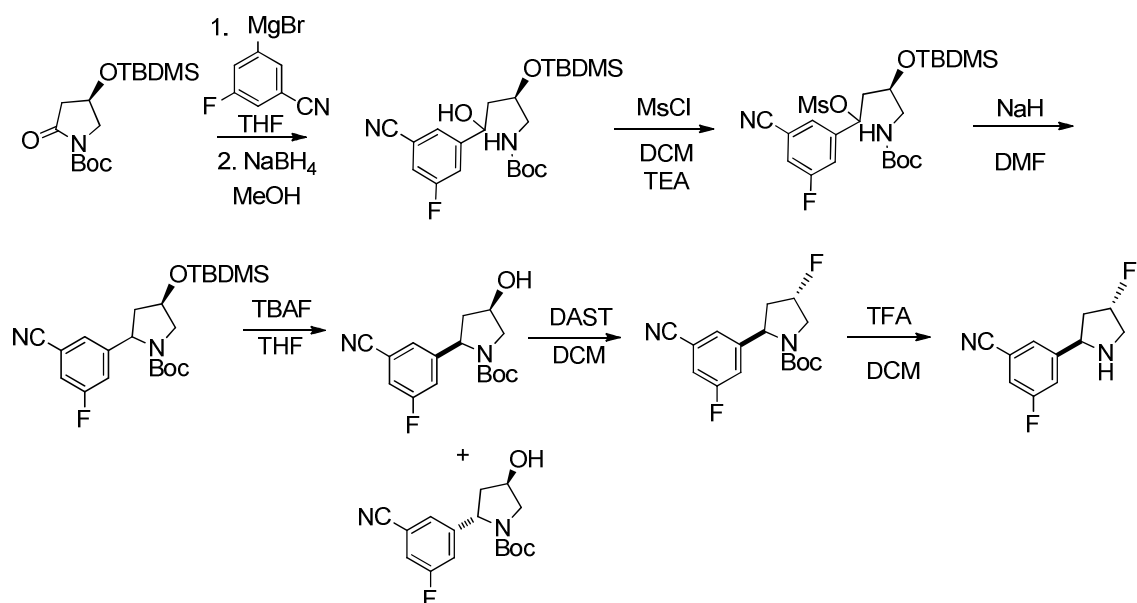
El esquema de reacción (X) ilustra la síntesis de un intermediario de amina específico utilizado para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde cada R^2 es H, cada R^5 es H, n es 2, y cada R^4 es independientemente CN o F, y cada R^3 es independientemente H o F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de Reacción (X).

Esquema de Reacción (X)



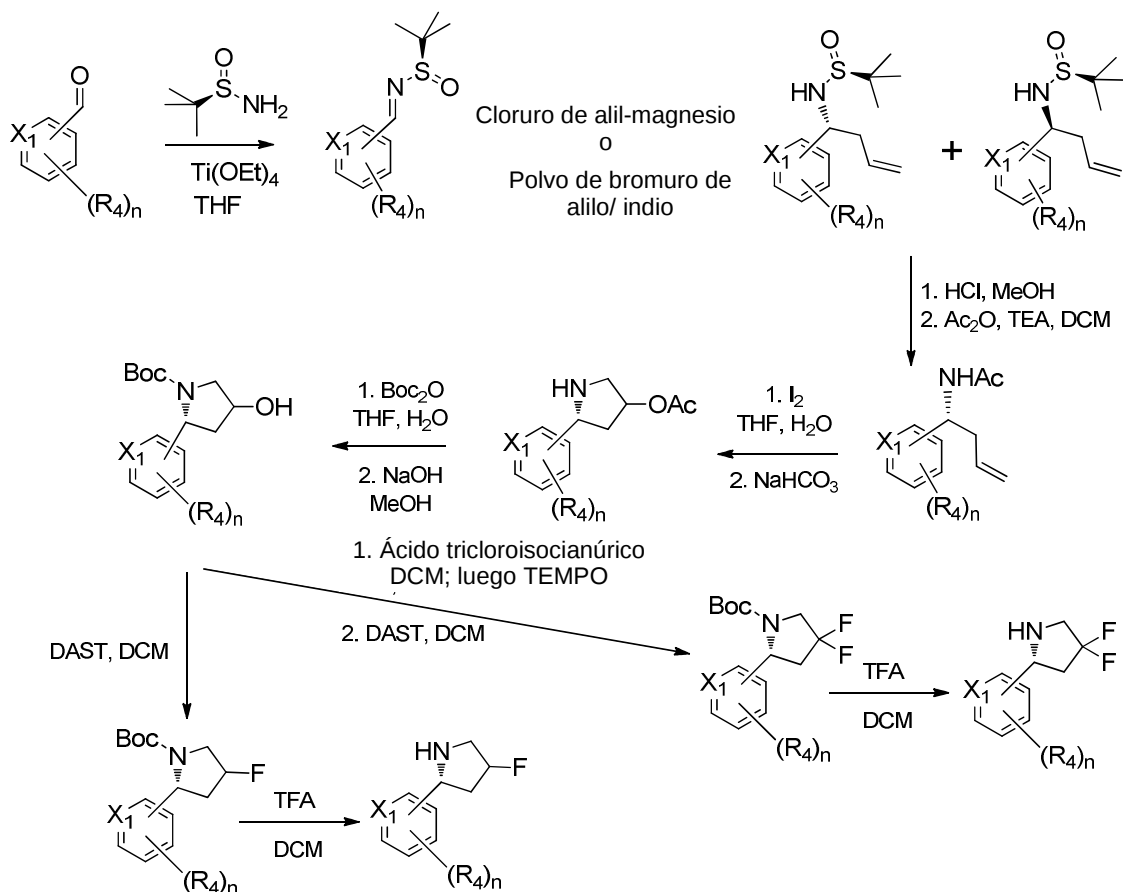
El esquema de reacción (XI) ilustra una síntesis alternativa de un intermediario de amina específico utilizado para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde cada R^2 es H, cada R^5 es H, n es 2, y cada R^4 es independientemente CN o F, y cada R^3 es independientemente H o F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XI).

Esquema de Reacción (XI)



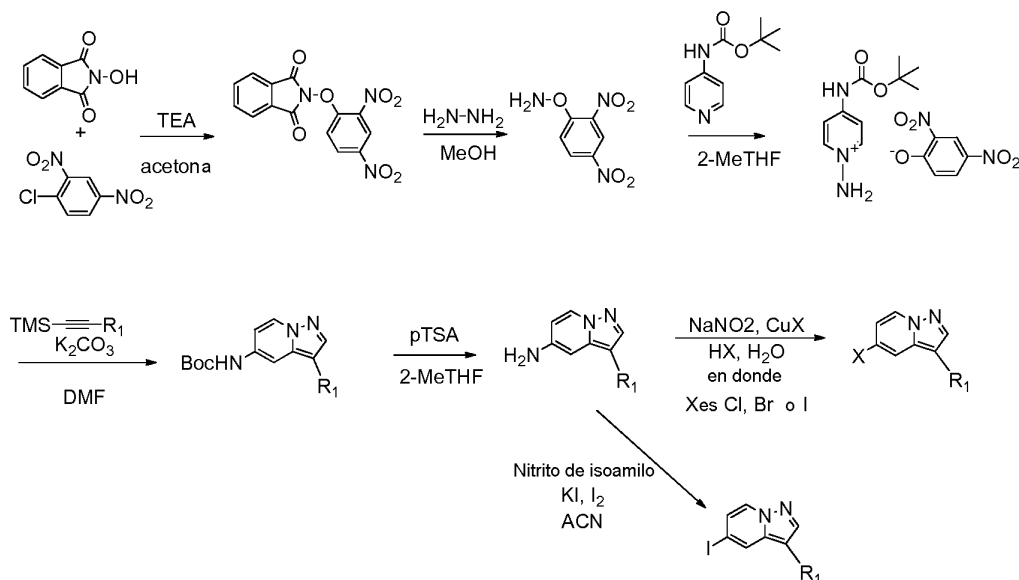
El esquema de reacción (XII) ilustra la síntesis de ciertos intermediarios de amina utilizados para obtener ciertos compuestos de la fórmula (I), en donde cada R² es H, cada R⁵ es H, y cada R³ es independientemente H o F. Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XII).

Esquema de Reacción (XII)



El esquema de reacción (XIII) ilustra la síntesis de los intermediarios de pirazolo-piridina sustituidos por halógeno utilizados para obtener los compuestos de la fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XIII).

Esquema de reacción (XIII)

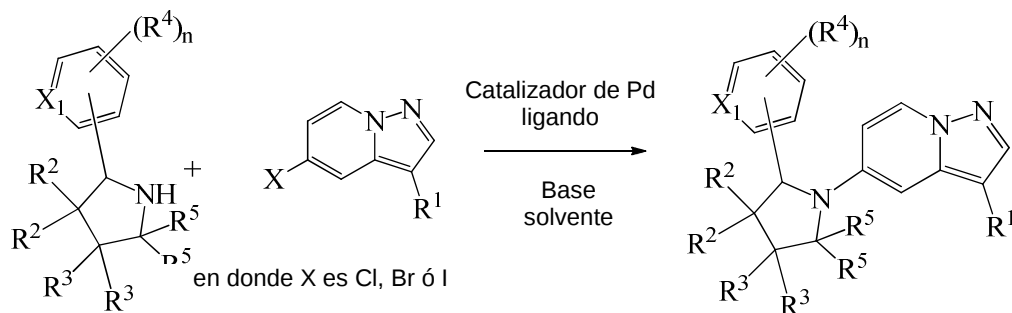


5

El esquema de reacción (XIV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un haluro que contiene un intermediario de pirazolo-piridina en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando, en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), el ligando es Xantphos, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

10

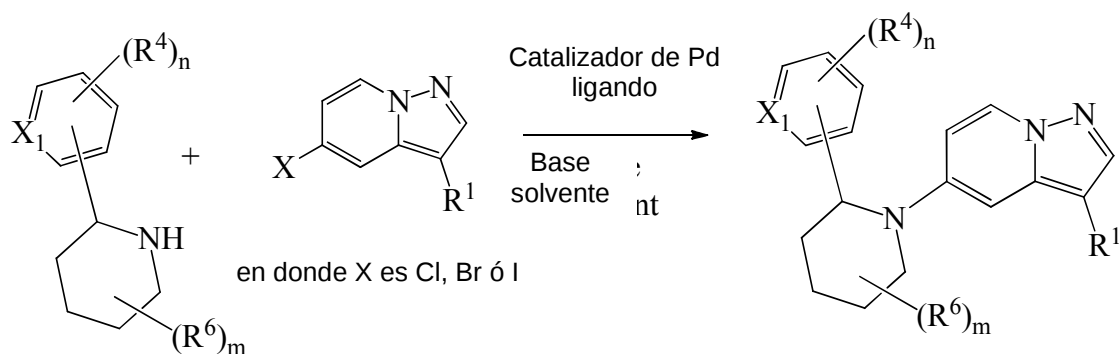
Esquema de Reacción (XIV)



El esquema de reacción (XV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un intermediario que contiene haluro en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando, en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), el ligando es Xantphos, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

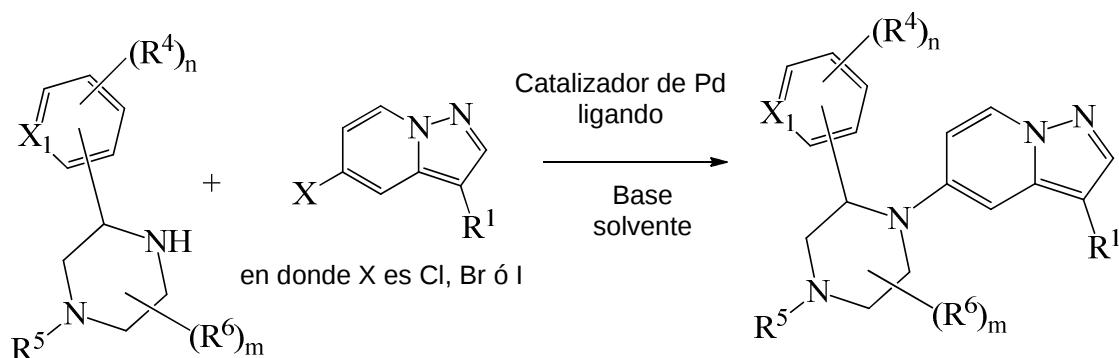
15

Esquema de Reacción (XV)

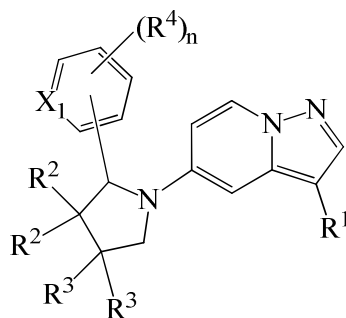


- 5 El esquema de reacción (XVI) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un intermediario de amina con un intermediario que contiene haluro, en donde R^1 es una amida protegida. Nuevamente, el acoplamiento se hace en la presencia de una base, un catalizador de paladio, y un ligando, en un solvente adecuado. A manera de ejemplo solamente, el catalizador de paladio es el tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es Xantphos, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (XVI)

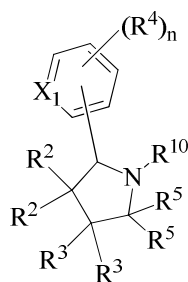


- 10 En ciertas realizaciones de los compuestos de la fórmula (I), se elaboran o se preparan los compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



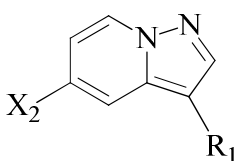
Fórmula (II)

mediante un proceso que comprende acoplar, en la presencia de un catalizador, una amina de la fórmula A:



(Fórmula A)

con un compuesto de la fórmula C:



(Fórmula C)

en donde:

X₁ es CH o N;

X₂ es I, Br o Cl;

10 R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂; -C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ ó H;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

20 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos

30

independientemente seleccionados a partir de O y N, que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

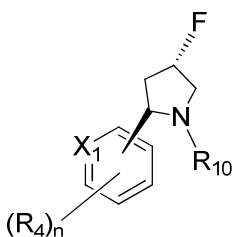
cada R⁹ es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un hetero-cicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶;

R¹⁰ es H, y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

n es 0, 1 ó 2.

En ciertas realizaciones, la amina de la fórmula (A) utilizada para hacer o preparar los compuestos de la fórmula (II) son los compuestos de la fórmula (B):



Fórmula (B)

en donde:

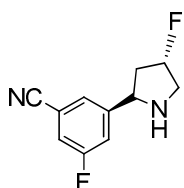
X₁ es CH o N;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

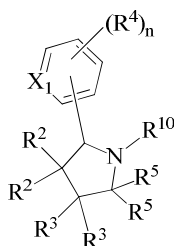
R¹⁰ es H, y

n es 0, 1 ó 2.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la fórmula (B), es:



También en la presente se proporcionan los compuestos de la fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R^7)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

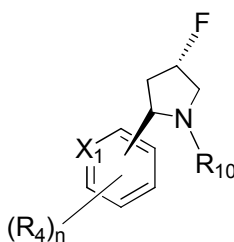
10 cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R^7)₂;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H;

R^{10} es H o un grupo protector de amina, y

n es 0, 1 ó 2.

15 En ciertas realizaciones de estos compuestos de la fórmula (A), el compuesto de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (B):



Fórmula (B)

en donde:

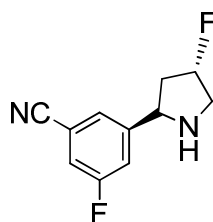
20 X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R^7)₂;

R^{10} es H o un grupo protector de amina, y

25 n es 0, 1 ó 2.

En cierta realización de estos compuestos de la fórmula (B), el compuesto de la fórmula (B) es:



La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los

pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro.

Farmacología y utilidad

Las proteína cinasas (PTK) tienen una función central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Las proteína cinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, mediante el cual, las cinasas unen covalentemente los grupos fosfato a las proteínas o a los objetivos de lípido en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Los ejemplos de estos estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, eventos del ciclo celular, tensiones del medio ambiente, y tensiones nutricionales. Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, la migración, o la diferenciación celular, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas, y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por los eventos mediados por la proteína cinasa. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardio-vasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con hormonas.

Los ejemplos de las proteína cinasas tirosina incluyen, pero no se limitan a:

(a) cinasas de tirosina, tales como Lrk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (cinasa homóloga a Csk), CSK (cinasa Src C-terminal), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/RIK, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-I o c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 o Tek), VEGFR¹ (también FLT-1), c-FMS, VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, Ros, TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (cinasa de linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer o EPHB4 (también EPHB4-1), y

(b) cinasas de serina/treonina, tales como Aurora, c-RAF, SGK, cinasas MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.), SAPK2 α , SAPK2 β , Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (cinasas Checkpoint), CKI, CK2, Erk, IKK-I (también IKK- α o CHUK), IKK-2 (también IKK- β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B y C), CDK (1-10), PKC (incluyendo todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluyendo todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3 o AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1-2 (también COT).

La fosforilación modula o regula una variedad de procesos celulares, tales como proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, movilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad de PTK aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad, incluyendo, pero no limitándose a, los trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades resultantes de la activación inapropiada del sistema inmunológico, y enfermedades resultantes de la activación inapropiada de los sistemas nerviosos. Las enfermedades y condiciones de enfermedad específicas incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunitarios, rechazo de aloinjerto, enfermedad del injerto contra el huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidal debida a degeneración macular relacionada con el envejecimiento, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, obesidad, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía de prematuridad, hemangiomas infantiles, cánceres pulmonar no microcelular, de vejiga, y de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, gástrico y cáncer pancreático, psoriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, restenosis, enfermedad autoinmune, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplante, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedades óseas, trasplante o rechazo de trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, enfermedades o trastornos fibroproliferativos y de diferenciación de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o condiciones relacionadas con daño de nervios y degeneración de axones después de una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedad del corazón, enfermedades del pulmón o pulmonares, o enfermedades del riñón o renales, y bronquitis.

Las cinasas de tirosina se pueden clasificar ampliamente como proteína cinasas tirosina de tipo receptoras (que tienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares) o de tipo no receptoras (que son totalmente intracelulares). La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas (actividad aberrante de proteína cinasa tirosina), por ejemplo, mediante una sobre-expresión o mutación, da como resultado el crecimiento celular incontrolado. Muchas de las proteína cinasas tirosina, ya sea que se haya encontrado que una cinasa de tirosina receptora o no receptora está involucrada en las sendas de señalización celular involucradas en numerosas

condiciones patogénicas, incluyendo, pero no limitándose a, inmunomodulación, inflamación, o trastornos proliferativos, tales como cáncer.

Los compuestos de la invención son inhibidores de TrkA, TrkB y/o TrkC, y como tales, los compuestos y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para el tratamiento de las enfermedades o los trastornos en donde estas cinasas contribuyan a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o de un trastorno asociado con tales cinasas. Las enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, dolor, caquexia, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, enfermedades y/o trastornos neuro-degenerativos, enfermedades y/o trastornos neurológicos, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad infecciosa, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, y una enfermedad inflamatoria por hiperplasia, y en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I). En ciertas realizaciones, la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, linfoma, metástasis, linfoma macrocelular anaplásico, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, o carcinoma papilar de tiroides.

Cinasas de tirosina receptoras (RTKs).

Las cinasas de tirosina receptoras (RTKs) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. Se ha identificado un número de sub-familias de RTK distintas, incluyendo, pero no limitándose a, la familia de receptoras de ALK, la familia de receptoras de EGF, la familia de receptoras de Insulina, la familia de receptoras de PDGF, la familia de receptoras de FGF, la familia de receptoras de VEGF, la familia de receptoras de HGF, la familia de receptoras de Trk, la familia de receptoras de EPH, la familia de receptoras de AXL, la familia de receptoras de LTK, la familia de receptoras de TIE, la familia de receptoras de ROR, la familia de receptoras de DDR, la familia de receptoras de RET, la familia de receptoras de KLG, la familia de receptoras de RYK, y la familia de receptoras de MuSK.

Se ha demostrado que las cinasas de tirosina receptoras son no solamente reguladores clave de los procesos celulares normales, sino que también tienen una función crítica en el desarrollo y progreso de muchos tipos de cáncer. La familia de cinasa de tirosina receptora (RTK) incluye receptoras que son cruciales para el crecimiento y la diferenciación de una variedad de tipos de células. La función intrínseca de la transducción de señales mediada por RTK se inicia con la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), típicamente seguida por la dimerización del receptor, la estimulación de la actividad intrínseca de la proteína cinasa tirosina, y la transfosforilación del receptor. Mediante lo mismo se crean sitios de enlace para las moléculas de transducción de señales intracelulares, y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada, tal como, a manera de ejemplo solamente, la división celular, la diferenciación, los efectos metabólicos, y los cambios en el micro-medio ambiente extracelular.

Familia de cinasa receptora de tropomiosina (Trk)

La familia Trk de cinasas de tirosina receptoras (genes NTRK), TrkA (NTRK1), TrkB (NTRK2), y TrkC (NTRK3), son los receptores de señalización que median las acciones biológicas de las hormonas peptídicas de la familia de neurotrofina. Los receptores Trk son receptores enlazados a membrana que, a través de varias cascadas de señales, controlan el crecimiento y la supervivencia neuronal, y la diferenciación, migración y metástasis de las células tumorales. La familia de factores de crecimiento de neurotrofina incluye el factor de crecimiento (NGF) de nervios, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y dos neurotrofinas (NT), NT-3, y NT-4. Las neurotrofinas son críticas para el funcionamiento del sistema nervioso, y la activación de los receptores Trk mediante el enlace con neurotrofina conduce a la activación de las cascadas de señales que dan como resultado la promoción de la supervivencia y otra regulación funcional de las células. Cada tipo de neurotrofina tiene una afinidad de enlace diferente hacia su receptor Trk correspondiente, y después del enlace con la neurotrofina, los receptores Trk se fosforilan ellos mismos y a los miembros de la ruta de MAPK. Las diferencias en la señalización iniciada por estos distintos tipos de receptores son importantes para generar diversas respuestas biológicas.

Los receptores de cinasa de la familia Trk promueven la tumorigénesis y son capaces de controlar el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales, así como la diferenciación, migración y metástasis. Los receptores Trk están implicados en el desarrollo y progreso del cáncer, a través de la sobre-regulación de ya sea el receptor, su ligando (NGF, BDNF, NT-3, y NT-4), o ambos. En muchos casos, la alta expresión de Trk está asociada con un comportamiento tumoral agresivo, un mal pronóstico, y metástasis. Por consiguiente, las enfermedades y los trastornos relacionados con los receptores Trk resultan de: 1) la expresión de un receptor Trk en las células que normalmente no expresan ese receptor; 2) la expresión de un receptor Trk por las células que normalmente no expresan ese receptor; 3) el aumento de la expresión de los receptores Trk que conduce a una proliferación celular indeseada; 4) el aumento de la expresión de los receptores Trk que conduce a la supervivencia celular independiente de la adhesión; 5) mutaciones que conducen a la activación constitutiva de los receptores Trk; 6) la

sobre-estimulación de los receptores Trk debida a la cantidad anormalmente alta de, o a las mutaciones en, los receptores Trk, y/o 7) la cantidad anormalmente alta de actividad de los receptores Trk debida a la cantidad anormalmente alta de, o a las mutaciones en, los receptores Trk.

5 Se han encontrado anomalías genéticas, es decir, mutaciones puntuales y reconfiguraciones cromosómicas que involucran tanto a los genes que expresan TrkB como TrkC en una variedad de tipos de cáncer. En un planteamiento de todo el quinoma para identificar mutantes puntuales en las cinasas de tirosina, se encontraron mutaciones en los genes que expresan TrkB y TrkC en las líneas celulares y en las muestras primarias de los pacientes con cáncer colo-rectal. Además, se han encontrado translocalizaciones cromosómicas que involucran a los genes que expresan TrkA y TrkB en varios tipos diferentes de tumores. Las reconfiguraciones de los genes que involucran a los genes que expresan TrkA y un conjunto de diferentes componentes de fusión (TPM3, TPR, TFG) son una indicación de un subconjunto de cánceres papilares de tiroides. Más aún, se ha demostrado que el cáncer de mama secretor, el fibrosarcoma infantil, y el nefroma mesoblástico congénito están asociados con una reconfiguración cromosómica t(12;15) que genera un gen de fusión ETV6-NTRK3 que se demostró que tiene una actividad de cinasa constitutiva y un potencial de transformación en varias líneas celulares diferentes, incluyendo fibroblastos, células hematopoiéticas, y células epiteliales de mama.

TrkA tiene la afinidad más alta con el enlace del factor de crecimiento de nervios (NGF). El factor de crecimiento de nervios (NGF) es importante tanto en la acción local como nuclear, regulando los conos de crecimiento, la movilidad, y la expresión de los genes que codifican la enzimas de biosíntesis para los neurotransmisores. Las neuronas sensoriales nocirreceptivas expresan en su mayor parte TrkA y no TrkB o TrkC.

20 TrkB sirve como un receptor tanto para BDNF como para NT-4, y se expresa en las células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los ganglios linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis. TrkB también se expresa en las células cancerosas de la próstata pero no en las células normales. El enlace de BDNF con el receptor TrkB provoca la activación de las cascadas intercelulares que regulan el desarrollo y la plasticidad neuronal, la potenciación a largo plazo, y la apoptosis. BDNF promueve la proliferación, diferenciación y crecimiento y supervivencia de los componentes neurales normales, tales como las células retinales y las células gliales. Además, la activación de TrkB es un supresor potente y específico de la muerte celular independiente del anclaje (anoikis), la cual es inducida por la apoptosis mediante la pérdida de unión de una célula a su matriz. A manera de ejemplo, la activación del eje de señalización de la cinasa de fosfatidil-inositol-3/cinasa B de proteína mediante TrkB, promueve la supervivencia de las células epiteliales no transformadas en cultivos tridimensionales, e induce la formación de tumor y la metástasis de esas células en los ratones inmunocomprometidos. La supervivencia celular independiente del anclaje es un proceso metastásico que permite que las células tumorales migren a través de la circulación sistémica y crezcan en órganos distantes. El agonismo de TrkB da como resultado el fracaso de la muerte celular inducida por los tratamientos de cáncer. Por consiguiente, la modulación de TrkB es un objetivo para el tratamiento de las enfermedades proliferativas benignas y malignas, en especial de las enfermedades tumorales.

Las enfermedades y los trastornos relacionados con el receptor TrkB incluyen, pero no se limitan a, cánceres, tales como, a manera de ejemplo solamente, progreso de neuroblastoma, progreso de tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de próstata, y cáncer de pulmón. Se ha demostrado el receptor TrkB está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

40 La investigación adicional ha descubierto mutaciones en TrkB en los seres humanos, que dan como resultado una pérdida parcial de la actividad enzimática del receptor. Esta lesión genética da como resultado un aumento en el apetito y en la obesidad (obesidad hiperfágica). Se han obtenido resultados similares en los modelos de ratón, reforzando de esta manera la hipótesis de que la reducción de la actividad de TrkB podría servir para modular el comportamiento de la alimentación, y sería útil en el tratamiento de los trastornos tales como anorexia.

45 Otras indicaciones no oncológicas para el inhibidor de Trk incluyen dermatitis atópica y psoriasis.

TrkC se activa mediante su enlace con NT-3, y es expresada por las neuronas sensoriales propioceptivas. Los axones de estas neuronas sensoriales propioceptivas son mucho más gruesos que aquéllos de las neuronas sensoriales nocirreceptivas, que expresan TrkA. La señalización a través de TrkC conduce a la diferenciación celular y al desarrollo de las neuronas propioceptivas que perciben la posición corporal. Las mutaciones en este gen que expresan TrkC están asociadas con meduloblastomas, carcinomas de mama secretores, y otros cánceres. Además, la alta expresión de TrkC es una indicación de melanoma, en especial en los casos con metástasis cerebral.

Los miembros de la familia Trk, en especial NTRK1 y NTRK2, tienen una función en el cáncer pancreático, en donde: i) se ha demostrado una alta expresión de diversos miembros de la familia Trk y sus ligandos cognados en las muestras de tejido de los pacientes con cáncer pancreático; ii) la sobre-expresión de NTRK2 se ha vinculado a un fenotipo maligno altamente metastásico del cáncer pancreático; iii) se ha correlacionado una alta expresión de NTRK1/NGF con una mayor proliferación, comportamiento invasivo, y dolor en los pacientes con cáncer pancreático (PC); y iv) se ha demostrado que el factor de crecimiento de nervios aumenta el potencial invasivo de las líneas

celulares del cáncer pancreático. La sobre-expresión de TrkA en el cáncer pancreático podría ser causada por la metilación de los sitios AP-1 reguladores negativos en la región del promotor de TrkA.

Las reconfiguraciones de genes que involucran a NTRK1 son una indicación de un subconjunto de cánceres papilares de tiroides. Los oncogenes *TRK* específicos de tiroides se generan mediante reconfiguraciones del gen *NTRK1* con tres genes activadores diferentes, es decir, *TPR*, *TPM3*, y *TFG*.

Varias mutaciones de pérdida de función en thr TrkA son responsables de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), un trastorno caracterizado por una falta de sensación de dolor y anhidrosis. Más recientemente, se ha demostrado que un anticuerpo antagonista de TrkA es eficaz en los modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático. Además, TrkA y NGF han sido implicados en la provocación de dolor relacionado con cáncer. Se demostró que el NGF secretado por la célula tumoral y los macrófagos invasores de tumor, secretan NGF que estimula directamente a la TrkA localizada en las fibras periféricas del dolor. Utilizando diferentes modelos de tumor tanto en ratón como en ratas, se demostró que la neutralización del NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis más alta tolerada de morfina. Por consiguiente, se puede utilizar un inhibidor selectivo de TrkA en el tratamiento de dolor asociado con cáncer.

Se encuentra una alta expresión de Trks en el tumor de Wilm, carcinoma de próstata, y cánceres pancreáticos. La alta expresión de TrkC es una indicación de carcinoma. En el neuroblastoma, la alta expresión de TRKB está correlacionada con tumores agresivos intratables y con la resistencia a las terapias citotóxicas convencionales. En los modelos de metástasis de cáncer de ratón, el gen *NTRK2* (proteína de TrkB) puede inducir metástasis, y la eliminación del gen revierte este potencial metastásico. El volumen de evidencia sugiere que la inhibición de las enzimas de Trk bloquearía el crecimiento y la extensión de diversos cánceres en donde esté involucrada la Trk. Adicionalmente, hay mutaciones activadoras presentes en las Trks en el 7 por ciento de los cánceres.

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas, y combinaciones farmacéuticas proporcionados en la presente son inhibidores de las cinasas de tirosina receptoras de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC) y, por consiguiente, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que respondan a la inhibición de las cinasas de tirosina receptoras de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC). En ciertas realizaciones, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de cáncer mediante la inhibición del desarrollo y/o progreso del cáncer. En ciertas realizaciones, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que incluyen, pero no se limitan a, neuroblastoma, tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, dermatitis atópica, psoriasis y enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos descritos anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva (véase, "*Vías de Administración y Composiciones farmacéuticas*", más adelante) de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

Vías de Administración y Composiciones Farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de la fórmula (I), o de las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, descritos en la presente, estos compuestos se administran en las cantidades terapéuticamente efectivas ya sea solos o como parte de una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrita en la presente, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, estos compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las vías de administración de los compuestos de la fórmula (I) y de las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración intravítrea, administración rectal, administración parenteral, administración intravenosa, administración intraperitoneal, administración intramuscular, inhalación, administración transmucosal, administración pulmonar, administración intestinal, administración subcutánea, administración intramedular, administración intratecal, administración intra-ventricular directa, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran localmente, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran sistémicamente. La administración local incluye, pero no se limita a, inyección en un órgano, opcionalmente en una formulación de depósito o de liberación sostenida. La administración sistémica incluye, pero no se limita a, la administración oral o la administración intravenosa. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en

la presente se administran en un sistema de suministro dirigido de fármacos, tal como, a manera de ejemplo solamente, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del órgano. El liposoma se dirige hacia, y es absorbido selectivamente por, el órgano. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en la forma de una formulación de liberación rápida, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en la forma de una formulación de liberación prolongada. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en la forma de una formulación de liberación intermedia.

La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo, entre otras, de la enfermedad indicada, de la gravedad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto administrado, de la vía de administración, y del tratamiento deseado.

La composición o una combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar siguiendo los métodos *in vitro* e *in vivo*.

Otros aspectos proporcionados en la presente son los procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente. En ciertas realizaciones, estos procesos incluyen mezclar un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, se elaboran mediante los procesos de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulación, atrape o compresión y/o mediante los métodos de recubrimiento. En otras realizaciones, estas composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) son esterilizadas.

Formas de dosificación orales

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran oralmente como formas de dosificación separadas, en donde estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, tabletas masticables, polvos, píldoras, grageas, gránulos, líquidos, geles, jarabes, jarabes saborizados, elíxires, pastas acuosas, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o cremas batidas comestibles, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Las cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, grageas, tabletas masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se preparan mediante la mezcla de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) (ingrediente activo) junto con cuando menos un excipiente empleando las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados en las formas de dosificación orales descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservantes y edulcorantes.

Los ejemplos no limitantes de los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, pasta de almidón, almidón pre-gelatinizado, o otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a manera de ejemplo solamente, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxil-propil-metil-celulosa y celulosa micro-cristalina), silicato de magnesio y aluminio, polivinil-pirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de los rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o de la forma de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de los desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina-potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o de tapioca, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de desintegrante utilizada en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente es de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de desintegrante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los ejemplos no limitantes de los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a manera de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, y gel siloide de sílice (AEROSIL 200, elaborado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricante utilizada en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o de las formas de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de los diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, las tabletas y cápsulas se preparan mediante la mezcla uniforme de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) (ingredientes activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces se configura el producto en la presentación deseada, si es necesario. En ciertas realizaciones, las tabletas se preparan mediante compresión. En otras realizaciones, las tabletas se preparan mediante moldeo.

En ciertas realizaciones, se administra oralmente cuando menos un compuesto de la fórmula (I) como una forma de dosificación de liberación controlada. Estas formas de dosificación orales pueden ser ya sea recubiertas de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Estas formas de dosificación se utilizan para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de la fórmula (I). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxil-propil-metil-celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de liberación controlada se utilizan para extender la actividad del compuesto de la fórmula (I), para reducir la frecuencia de dosificación, y para aumentar el cumplimiento del paciente.

La administración del compuesto de la fórmula (I) como fluidos orales, tales como solución, jarabes y elixires, se preparan en formas de dosificación unitaria, de tal manera que, una cantidad dada de solución, jarabes o elixires, contenga una cantidad previamente determinada de un compuesto de la fórmula (I). Los jarabes se preparan mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados como fluidos orales para su administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de los solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados, y éteres de sorbitol de polioxietileno. Los ejemplos no limitantes de los conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Los ejemplos no limitantes de los agentes saborizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación parenterales

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran parenteralmente mediante diversas vías, incluyendo, pero no limitándose a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intra-arterial.

5 Las formas de dosificación parenterales se administran en la forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles), y emulsiones. Los vehículos utilizados en estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyecciones USP; vehículos acuosos, tales como, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio, regulador de solución salina fisiológica, solución para inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, y solución para inyección de Ringer lactatada; vehículos miscibles en agua, tales como, pero no limitándose a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como, pero no limitándose a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) o una composición que contiene uno o más compuestos de la fórmula (I) se administra parenteralmente mediante inyección de bolo. En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) o una composición que contiene uno o más compuestos de la fórmula (I) se administra parenteralmente mediante infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan en una forma de dosificación unitaria, a manera de ejemplo solamente, en ampollas, o las formulaciones para inyección se presentan en recipientes de múltiples dosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como

20 agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Administración Transdérmica

En ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran transdérmicamente. Las formas de dosificación transdérmicas incluyen los parches de "tipo de depósito" o de "tipo de matriz", los cuales se aplican a la piel y se usan durante un período de tiempo específico para

25 permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la fórmula (I). A manera de ejemplo solamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. En otras realizaciones, se utilizan

30 formulaciones transdérmicas de matriz. En ciertas realizaciones, se utiliza la administración transdérmica para proporcionar una dosificación continua, mientras que en otras realizaciones, se utiliza la administración transdérmica para proporcionar una infusión discontinua de un compuesto de la fórmula (I) en cantidades controladas.

En ciertas realizaciones, la velocidad de absorción se hace más lenta utilizando membranas de control de velocidad, o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. En ciertas realizaciones, el suministro transdérmico es por medio de un parche transdérmico.

35

Las formulaciones para suministro transdérmico de un compuesto de la fórmula (I) incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), un vehículo, y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

40

En ciertas realizaciones, los sistemas de suministro transdérmico incluyen potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la fórmula (I) al tejido. Estos potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes, tales como etanol, oleílo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil-pirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80), y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

45

En otras realizaciones, el pH de la composición farmacéutica o forma de dosificación transdérmica, o del tejido al que se aplique la composición farmacéutica o la forma de dosificación, se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de la fórmula (I). En otras realizaciones, la polaridad de un vehículo de solvente, la concentración iónica, o la tonicidad, se ajustan para mejorar el suministro. En otras realizaciones, los compuestos, tales como los estearatos, se agregan para alterar convenientemente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más compuestos de la fórmula (I) con el fin de mejorar el suministro. En ciertas realizaciones, los estearatos sirven como un vehículo de lípido para la formulación, como un agente emulsionante o tensoactivo, y como un agente mejorador del suministro o mejorador de la penetración. En otras realizaciones, se utilizan diferentes sales, hidratos o solvatos del compuesto de la fórmula (I) para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

50

55

En otras realizaciones, el suministro transdérmico del compuesto de la fórmula (I) se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares

Formas de dosificación tópicas

- 5 En ciertas realizaciones, se administra cuando menos un compuesto de la fórmula (I) mediante la aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I), en la forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para su aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles, mientras que las formulaciones para su administración oftálmica son soluciones acuosas. Estas formulaciones opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones y conservantes.
- 10 Las formulaciones tópicas incluyen cuando menos un vehículo, y opcionalmente cuando menos un diluyente. Estos vehículos y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

- 15 En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar en el suministro de uno o más compuestos de la fórmula (I) al tejido. Los potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes, tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil-pirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80), y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración pulmonar

- 20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran mediante inhalación. Las formas de dosificación para su administración inhalada se formulan como aerosoles o como polvos secos. Las formulaciones en aerosol para su administración mediante inhalación comprenden una solución o suspensión fina de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Además, estas composiciones farmacéuticas opcionalmente
- 25 comprenden una base de polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, y opcionalmente un modificador del desempeño, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales de ácido esteárico de metales, tales como estearato de magnesio o de calcio.

- 30 En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se administra directamente al pulmón mediante inhalación utilizando un inhalador de dosis medida ("MDI"), el cual utiliza latas que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI), el cual utiliza una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, el cual entonces es inhalado por el paciente. En ciertas realizaciones, las cápsulas y cartuchos de gelatina para utilizarse en un inhalador o insuflador, se formulan
- 35 conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la fórmula (I), y una base de polvo, tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se suministra al pulmón utilizando un dispositivo de aspersión de líquido, en donde estos dispositivos utilizan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco líquidas, las cuales entonces pueden ser directamente inhaladas hacia el pulmón. En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se suministra al pulmón utilizando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol de formulaciones de fármaco líquidas utilizando energía
- 40 ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se suministra al pulmón utilizando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD"), en donde estos dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos (EHD) utilizan energía eléctrica para aerosolizar las soluciones o suspensiones de fármaco líquidas.

- 45 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descrita en la presente, también contiene uno o más potenciadores de absorción. En ciertas realizaciones, estos potenciadores de absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril-β-D-maltopiranosida, EDTA, y micelios mixtos.

- 50 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran nasalmente. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles, o polvos secos.

Administración Rectal

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran rectalmente en la forma de supositorios, enemas, enemas de retención, ungüento, cremas,

espumas rectales, o geles rectales. En ciertas realizaciones, los supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao, u otros glicéridos.

Administración de Depósito

5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se formulan como una preparación de depósito. Estas formulaciones de larga acción se administran mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, estas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

10 En ciertas realizaciones, las formas de depósito inyectables se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto de la fórmula (I) en polímeros biodegradables. La velocidad en que se libera el compuesto de la fórmula (I) se controla variando la proporción del compuesto de la fórmula (I) al polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado. En otras realizaciones, las formulaciones de depósito inyectables se preparan atrapando el compuesto de la fórmula (I) en liposomas o en microemulsiones.

15 Administración Oftálmica

En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente, se administra oftálmicamente en los ojos. La administración en los ojos, en términos generales, da como resultado el contacto directo de los agentes con la córnea, a través de la cual pasa cuando menos una porción de los agentes administrados. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas.

25 La administración oftálmica, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, administración tópica, inyección intraocular, inyección subretinal, inyección intravítrea, administración periocular, inyecciones subconjuntivales, inyecciones retrobulbares, inyecciones intracamarales (incluyendo en la cámara anterior o vítrea), inyecciones o implantes de sub-tenon, soluciones oftálmicas, suspensiones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, implantes oculares e insertos oculares, soluciones intraoculares, el uso de iontoforesis, incorporación en soluciones irrigadoras quirúrgicas, y paquetes (a manera de ejemplo solamente, un algodón saturado insertado en el fórnix). En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, se formulan como una composición oftálmica, y se administran tópicamente a los ojos. Estas composiciones oftálmicas tópicamente administradas incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, geles, o ungüentos.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, utilizadas para su administración oftálmica, toman la forma de un líquido, en donde las composiciones están presentes en solución, en suspensión, o ambas. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación de gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa. En otras realizaciones, estas composiciones líquidas toman la forma de un ungüento. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran oftálmicamente como gotas para los ojos formuladas como soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones, y conservantes. Una dosificación deseada se administra por medio de un número conocido de gotas en el ojo. A manera de ejemplo solamente, para un volumen de una gota de 25 microlitros, la administración de 1 a 6 gotas proporciona de 25 a 150 microlitros de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen de aproximadamente el 0,01 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento en peso/volumen de un compuesto de la fórmula (I). En otras realizaciones, las composiciones acuosas contienen de aproximadamente el 0,1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso/volumen de un compuesto de la fórmula (I). En todavía otras realizaciones, las composiciones acuosas contienen de aproximadamente el 0,2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso/volumen de un compuesto de la fórmula (I). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen de aproximadamente el 0,5 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso/volumen de un compuesto de la fórmula (I).

55 En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas tienen un pH y una osmolaridad oftálmicamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas incluyen uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tamponantes oftálmicamente aceptables, incluyendo ácidos, tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases, tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, y tris-hidroxi-metil-amino-metano; y tampones, tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, y cloruro de amonio. Estos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptable.

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen una o más sales oftálmicamente aceptables en una cantidad requerida para llevar la osmolaridad de la composición hasta un intervalo oftálmicamente aceptable. Estas sales incluyen aquéllas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio, y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, y sulfato de amonio.

En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua, tal como los polímeros celulósicos descritos en la presente, (como ejemplo solamente, hidroxipropilmetilcelulosa), y los polímeros insolubles en agua descritos en la presente (como ejemplo solamente, polímeros reticulados que contienen carboxilo). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también incluyen un polímero mucoadhesivo oftálmicamente aceptable, seleccionado, por ejemplo, a partir de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poli-acrilamida, poli-carbofil, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio, y dextrano.

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen agentes solubilizantes oftálmicamente aceptables para ayudar en la solubilidad de un compuesto de la fórmula (I). El término "agente solubilizante", en términos generales, incluye los agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. En ciertas realizaciones, se utilizan tensoactivos no iónicos oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitándose a, polisorbato 80, como agentes solubilizantes. En otras realizaciones, se utilizan glicoles oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitándose a, poliglicoles, polietilenglicol 400, y glicoléteres, como agentes solubilizantes.

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más tensoactivos oftálmicamente aceptables para mejorar la estabilidad física o para otros propósitos. Estos tensoactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales (a manera de ejemplo solamente, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60)), y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno (a manera de ejemplo solamente, octoxinol 10 y octoxinol 40).

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más conservantes oftálmicamente aceptables para inhibir la actividad microbiana. Estos conservantes incluyen, pero no se limitan a, sustancias que contienen mercurio, tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, y cloruro de cetilpiridinio.

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando se requiera. Estos antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas proporcionados en la presente se envasan en recipientes que no pueden volverse a cerrar de una sola dosis, mientras que en otras realizaciones, las composiciones acuosas proporcionados en la presente se envasan en recipientes que pueden volverse a cerrar de múltiples dosis, en donde se incluye un conservante en la composición.

Administración Ótica

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran óticamente como gotas para los oídos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones, y conservantes.

Terapias de Combinación

En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y se administra para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otra realización, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se administra en secuencia con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de una manera concurrente con la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC.

En los tratamientos de combinación proporcionados en la presente, el compuesto de la fórmula (I) se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de una manera aditiva. En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de una manera sinérgica.

En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), se administra a un paciente que previamente no se haya sometido, o que actualmente no se esté sometiendo al tratamiento con otro agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes anti-histamínicos, agentes descongestionantes, agentes anti-tusivos, agentes inmunomoduladores, agentes anti-proliferativos, agentes citostáticos, agentes citotóxicos, inhibidores de la biosíntesis de poliamina, inhibidores de una proteína cinasa, inhibidores de una proteína cinasa serina/treonina, inhibidores de la proteína cinasa C, inhibidores de una proteína cinasa tirosina, inhibidores de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, Iressa®, inhibidores de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, PTK787 o Avastin®), inhibidores de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, STI571 (Glivec®)), una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol), un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, anti-estrógenos, bisfosfonatos (por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®), y anticuerpos monoclonales (por ejemplo, contra HER2, tales como trastuzumab).

Los agentes anti-inflamatorios utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, tales como ácido salicílico, ácido acetil-salicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido

mefenámico, meclofenamato-sodio, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno-sodio, fenoprofeno, quetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenil-butazona, oxi-fenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrieno, incluyendo, pero no limitándose a, zileuton, aurotioglucosa, oro-tiomalato de sodio y auranofina, esteroides, incluyendo, pero no limitándose a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, betametasona-fosfato de sodio, valerato de betametasona, budesonida, ciclesonida, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, glucocorticosteroides, halcinocida, medrisona, metil-prednisolona, acetato de metprednisolona, metil-prednisolona-succinato de sodio, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona-fosfato de sodio, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetoniuro de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, y hexacetoniuro de triamcinolona, y otros agentes anti-inflamatorios, incluyendo, pero no limitándose a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, talidomida o un derivado de la misma, ácido 5-amino-salicílico, retinoide, ditanol o calcipotriol, sulfipirazona, y benzobromarona.

Otros agentes anti-inflamatorios utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en la Patente Alemana Número DE 10261874, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB₄, tales como BIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700 y en la Publicación Internacional Número WO 04/108720; los antagonistas de LTD₄, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas de los receptores de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]-etil]-amino]-etil]-2(3H)-benzotiazolona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma (en donde el clorhidrato es Viozan® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Aroflina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), y las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345, así como aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 98/18796 y WO 03/39544; agonistas de A_{2a}, tales como aquéllos descritos en las Patentes Europeas Números EP 409595A2, EP 1052264, y EP 1241176, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y los antagonistas de A_{2b}, tales como aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/42298 y WO 03/042214.

Los agentes broncodilatadores utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agonistas del adrenoceptor beta-2, agentes anti-colinérgicos, agentes anti-muscarínicos, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776, albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, formoterol, carmoterol, y GSK159797, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes broncodilatadores utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 0075114, de preferencia los compuestos de los ejemplos de la misma, los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601 o de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/087142, los compuestos, tales como aquéllos descritos en las Patentes Europeas Números EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, y EP 1574501, en las Patentes Japonesas Números

JP 05025045 y JP 2005187357, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/ 5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/ 19991, US 2006/58530, en las Publicaciones Internacionales Números WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897, WO 06/8173, en la Patente Europea Número EP 424021, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, y US 2005/182091, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

Los agentes anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agonistas del adrenoceptor beta-2 / antagonistas muscarínicos dobles, tales como aquéllos que se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, y US 2006/35933, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.

Los agentes de sustancias de fármaco antihistamínicas utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetindeno, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina y tefenadina, así como los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841, y en la Patente Japonesa Número JP 2004107299.

En ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales utilizados en las terapias de combinación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-I/COX-2 (a manera de ejemplo solamente, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazonas tales como fenil-butazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de Cox-2 (a manera de ejemplo solamente, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides; metotrexato, lefunomida; hidroxi-cloroquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos utilizados en combinación con los compuestos proporcionados en la presente para tratar enfermedades proliferativas y cáncer incluyen, pero no se limitan a, cirugía, radioterapia (radiación-γ, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualesquiera efectos adversos (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitándose a, antraciclínicos, sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, análogos del ácido fólico, inhibidor de reductasa de dihidrofolato, análogos de purina, análogos de pirimidina, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones, interleucinas, agentes alquilantes (mecloretamina, clorambucil, Ciclofosfamida, Melfalano, Ifosfamida), anti-metabolitos (Metotrexato, gemcitabina o capecitabina), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-fluoro-uracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos de huso / agentes activos en microtúbulos (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel, epotilona), inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, podofilotoxinas (Etoposida, Irinotecano, Topotecano), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatina, Carboplatina), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida, y Megestrol), GLEEVEC^{MR}, adriamicina, dexametasona, ciclofosfamida, busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodepa, carbocuna, meturedepa, uredepa, altretamina, trietilen-melamina, trietilen-fosforamida, trietilen-tiofosforamida, trimetilol-melamina, clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorrubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato,

fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluoro-uracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucil, bisantreno, carboplatina, cisplatina, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucida, etoposida, flutamida, nitrato de galio, hidroxiurea, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, lentinano, lonidamina, metotrexato, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etil-hidrazida, procarbazona, razoxano, sizofirano, espiro-germanio, paclitaxel, tamoxifeno, teniposida, ácido tenuazónico, triazicuona, o combinaciones de los mismos.

Otros agentes utilizados en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a: los tratamientos para el asma, tales como albuterol y SINGULAIR^{MR}; agentes anti-inflamatorios, tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes para el tratamiento de los trastornos sanguíneos, tales como corticosteroides y agentes anti-leucémicos.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRKA, TRKB y/o TRKC proporcionada en la presente. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro agente terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo/excipientes farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de cinasa

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionados en la presente, son inhibidores de la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC, y son útiles en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos en donde la actividad aberrante, anormal o mal regulada de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC contribuya a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades y/o trastornos. Las enfermedades y/o los trastornos mediados por las cinasas TrkA, TrkB, y TrkC se proporcionan en la presente.

En ciertas realizaciones, las enfermedades y/o los trastornos asociados con las cinasas TrkA, TrkB, y TrkC incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades proliferativas, dolor, enfermedades y/o trastornos dermatológicos, enfermedades y/o trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y/o trastornos neurológicos, enfermedades inflamatorias, fibrosis, enfermedades infecciosas, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o trastornos pulmonares, e hiperplasia.

El cáncer y las enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoiéticos, malignidades hematopoiéticas, malignidades no hematopoiéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretor, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colo-rectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar no microcelular, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma de células-B grandes difuso, linfoma de células-B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana.

Los trastornos hematopoiéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitopenia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos.

- 5 Las malignidades hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no de Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia pro-mielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma macrocelular anaplásico (ALCL), leucemia pro-linfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda de células-T de adultos, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia de tri-linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mielo-proliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, y leucemia pro-mielocítica aguda (APL).

- 15 Los trastornos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor relacionado con cáncer, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, y dolor neurogénico.

- 20 Las enfermedades y/o los trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), irritación por el pañal, dermatitis por contacto inducida por urushiol, dermatitis por contacto, eritrodermia, liquen simple crónico, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis bullosa adquirida, adhesión peritoneal y subdérmica, y fotoenvejecimiento de la piel.

Las enfermedades y/o los trastornos metabólicos y los trastornos en el comer incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

- 25 Las enfermedades y/o los trastornos musculares incluyen, pero no se limitan a, atrofas musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura escapulohumeral o pélvica), sarcopenia, caquexia, consunción, y distrofia facio-escapulohumeral.

- 30 Las enfermedades y/o los trastornos neurológicos y los trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, función neurológica deteriorada y enfermedad de Alzheimer.

Las enfermedades y/o los trastornos neurológicos también incluyen, pero no se limitan a, epilepsia.

Las enfermedades y/o los trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, uveítis, aterosclerosis, aterogénesis, glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, respuestas inflamatorias, polimiositis, artritis, inflamación neurológica, inflamación por artritis crónica y osteoartritis.

- 35 Las enfermedades y/o los trastornos de fibrosis incluyen, pero no se limitan a, acumulación de matriz extracelular y fibrosis, esclerodermia, fibroesclerosis, fibrosis inducida por radiación, fibrosis del riñón, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, y queloides.

Las enfermedades y/o los trastornos infecciosos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Chagas.

- 40 Las enfermedades y/o los trastornos respiratorios y los trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco (no alérgico), asma extrínseco (alérgico), asma inducido por el ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), bronquitis, 45 bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídea, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis fitinoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne y estacional, rinitis nerviosa (fiebre de heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, 50 ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico,

trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), hipertensión pulmonar primaria (PPH) familiar, hipertensión pulmonar primaria (PPH) esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión de arterias pulmonares, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar funcional clases I a IV, e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada a, o secundaria a, disfunción de ventrículo izquierdo, enfermedad de válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular por colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad drepanocítica, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomatosis capilar pulmonar.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos respiratorios incluyendo, pero no limitándose a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de trastornos dermatológicos incluyendo, pero no limitándose a, psoriasis, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis por contacto inducida por urushiol, dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y foto-dermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen simple crónico, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, lupus eritematoso discoide, irritación por el pañal, eritrodermia, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, y pitiriasis alba.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos hematopoiéticos, malignidades hematopoiéticas, malignidades no hematopoiéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma secretor de mama, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colo-rectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar no microcelular, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral ósea, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma grande y difuso de células-B, linfoma de células-B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento y/o en la prevención de gliomas, incluyendo, pero no limitándose a, gliomas de cerebro.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos hematopoiéticos, malignidades hematopoiéticas, malignidades no hematopoiéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretor, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colo-rectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar no microcelular, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma

múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma de células-B grandes difuso, linfoma de células-B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, y síndrome de Bannayan-Zonana. Los trastornos hematopoiéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos. Las malignidades hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no de Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma macrocelular anaplásico (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda (ALL) de células-T de adultos, leucemia mieloblástica aguda (AML) con mielodisplasia de tri-linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, y leucemia promielocítica aguda (APL).

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionadas en la presente, se utilizan en los métodos para inhibir la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC en un sujeto (humano u otro mamífero) para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos asociados con, o mediados por, la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC. En ciertas realizaciones, estos métodos incluyen administrar a un sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la fórmula (I).

En ciertas realizaciones, los métodos para el tratamiento de un sujeto que padezca de una enfermedad y/o un trastorno asociado con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y TrkC incluyen administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica, como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC.

De acuerdo con lo anterior, en la presente se proporcionan métodos para prevenir, tratar y/o mitigar una condición de cualquiera de las enfermedades o los trastornos descritos anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los métodos y usos proporcionados en la presente, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de cinasa de

TrkA, TrkB, y/o TrkC, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Kits

- 5 En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.
- 10 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas unas contra otras. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los métodos sintéticos de los compuestos de la fórmula (I). Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los productos intermedios y de los materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, análisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia, incluyendo:
- 20

BOC terbutil-carboxilo

br ancho

d doblete

dd doblete de dobletes

- 25 DCM diclorometano (DCM)

DIEA dietil-isopropil-amina

DMF N,N-dimetil-formamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

DTT ditioeritritol

- 30 ESI ionización por electropulverización

EtOAc acetato de etilo

HATU hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, Metanaminio

HPLC cromatografía de líquidos a alta presión

LCMS cromatografía de líquidos y espectrometría de masas

- 35 MeOH metanol

MS espectrometría de masas

m multiplete

mL mL(s)

m/z proporción de la masa a la carga

RMN resonancia magnética nuclear

ppm partes por millón

rac racémico

5 s singlete

t triplete

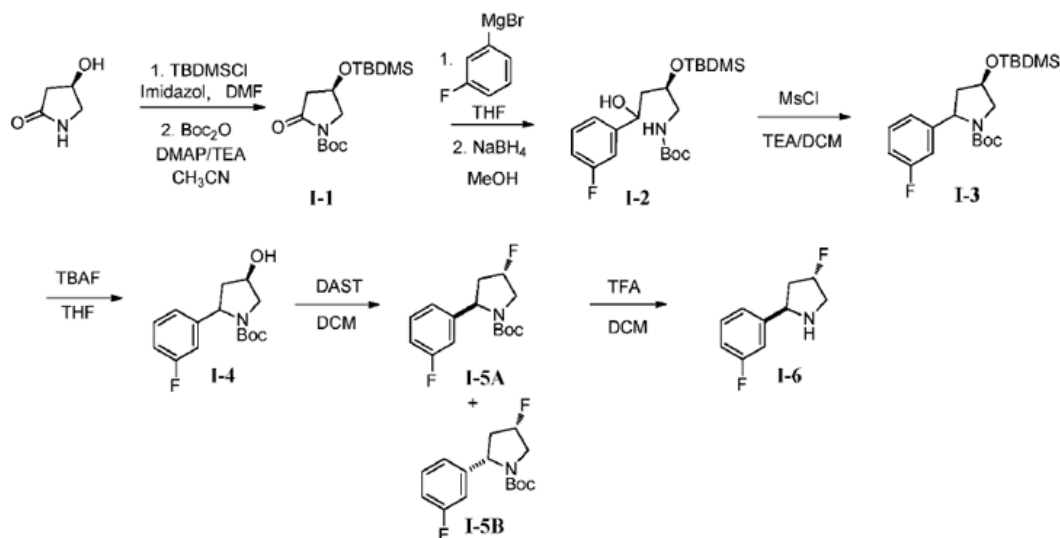
TFA ácido trifluoro-acético

THF tetrahidrofurano

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

15 Síntesis de los productos intermedios

Síntesis de (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (I-6)



20 A una solución de la (R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona (5,0 g, 49,5 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (25 mL) a 0°C, se le agregaron TBDMSCl (7,8 g, 52 mmol) e imidazol (5,1 g, 74,3 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua, y el precipitado resultante se filtró y se secó a vacío durante la noche, para proporcionar el (R)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,80 (sa, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 3,60 (dd, J = 4,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,24 (dd, J = 3,3, 10,0 Hz, 1 H), 2,55 (dd, J = 6,6, 16,0 Hz, 1 H), 2,57 (dd, J = 4,2, 16,0 Hz, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,07 (s, 6H). MS m/z 238,1 (M+23)⁺.

25 A una solución del (R)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (10,9 g, 50,7 mmol) en CH₃CN (100 mL) a 0°C bajo N₂ se le agregaron trietil-amina (8,5 mL, 61 mmol), DMAP (3,1 g, 25,45 mmol), y dicarbonato de diterbutilo (14,4 g, 66,2 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1N, NaOH 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el (R)-4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (m, 1 H), 3,88 (dd, J = 4,0, 6,5 Hz, 1 H), 3,64 (dd, J = 4,0, 10,0 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 6,0, 16,0 Hz, 1 H), 2,48 (dd, J = 4,0, 16,0 Hz, 1 H), 1,57 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 0,09 (s, 6 H). MS m/z 338,1 (M+23)⁺.

A una solución del (R)-4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-1) (13,6 g, 43,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 mL) a 0°C bajo N₂ se le agregó bromuro de (3-fluoro-fenil)-magnesio (52 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano (THF), 51,84 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó metanol (80 mL) a la mezcla, seguido por NaBH₄ (2,45 g, 64,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces se vertió en NH₄Cl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (2R)-2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-4-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-butil-carbamato de terbutilo (I-2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,28 (m, 1 H), 7,13 – 7,09 (m, 2 H), 6,98 – 6,92 (m, 1 H), 4,97 – 4,90 (m, 1 H), 4,82 (sa, 1 H), 4,12 – 4,06 (m, 1 H), 3,42 – 3,33 (m, 1 H), 3,22 – 3,17 (m, 1 H), 1,88 – 1,84 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H). MS m/z 436,1 (M+23)⁺.

A una solución del (2R)-2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-4-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-butil-carbamato de terbutilo (I-2) (15,8 g, 38,2 mmol) en diclorometano (DCM) (120 mL) a -60°C bajo N₂ se le agregaron TEA (16 mL, 114,6 mmol), y MsCl (3,3 mL, 42,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el (4R)-4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-3). MS m/z 418,1 (M+23)⁺.

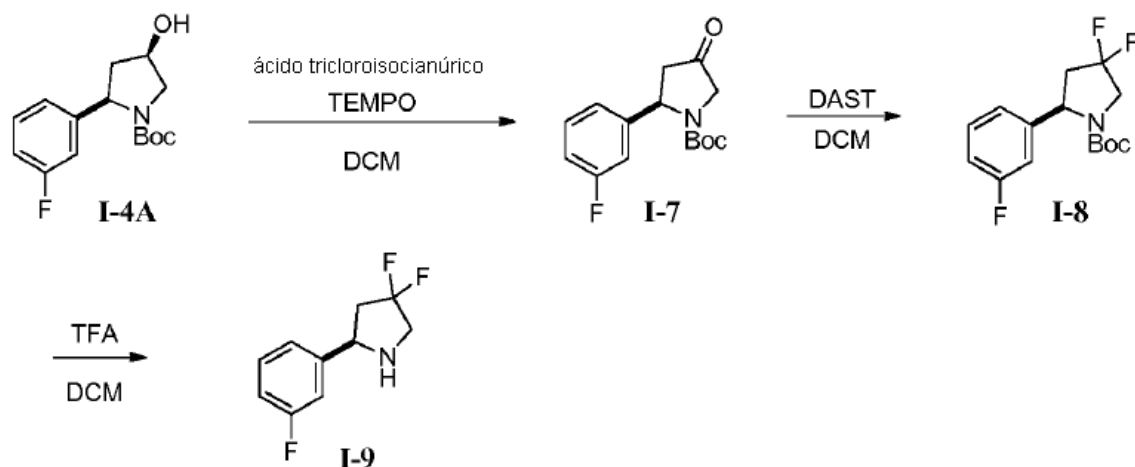
A una solución del (4R)-4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-3) (18,1 g, 38,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (76 mL), a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (50 mL de una solución 1,0M en tetrahidrofurano (THF), 49,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,26 (m, 1 H), 7,07 (da, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,01 (da, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,92 (dt, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,83 (sa, 1 H), 4,50 (q, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,89 (sa, 1 H), 3,58 (ddd, J = 1,2, 3,6, 12,0 Hz, 1 H), 2,62 (sa, 1 H), 2,0 (dt, J = 4,4, 17,6 Hz, 1 H), 1,23 (s, 6 H). MS m/z 304,1 (M+23)⁺.

NOTA: En algunas instancias, los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4A) y el (2S,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4B). Sin embargo, se logró una mejor resolución en el siguiente paso.

A una solución del (4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4) (2,7 g, 9,6 mmol) en diclorometano (DCM) (25 mL), en un frasco de plástico a -78°C, se le agregó DAST (2,5 mL, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, y entonces se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agregó por goteo a NaHCO₃ acuoso a 0°C, y se extrajo con diclorometano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. Los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-5A) (primer compuesto que se eluyó), y el (2S,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-5B). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1 H), 6,92 (da, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,88 – 6,82 (m, 2 H), 5,20 (da, J = 52,0 Hz, 1 H), 4,80 (sa, 1 H), 4,02 (dd, J = 13,6, 22,8 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 12,8, 38,4 Hz, 1 H), 2,67 – 2,56 (m, 1 H), 1,89 (dt, J = 11,2, 42 Hz, 1 H), 1,09 (s, 6 H). MS m/z 284,1 (M+1)⁺.

A una solución del (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-5A) (890 mg, 3,14 mmol) en diclorometano (DCM) (5 mL), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar la (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (I-6). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,25 (m, 1 H), 7,15 – 7,10 (m, 2 H), 6,96 – 6,90 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 53,6 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 9,6, 6,4 Hz, 1 H), 3,43 – 3,33 (m, 1 H), 3,31 – 3,28 (m, 1 H), 2,51 (ddd, J = 21,2, 14,0, 6,4 Hz, 1 H), 2,23 (sa, 1 H), 1,79 (dddd, J = 39,6, 14,4, 10,0, 4,4 Hz, 1 H). MS m/z 184,1 (M+1)⁺.

Síntesis de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (I-9)



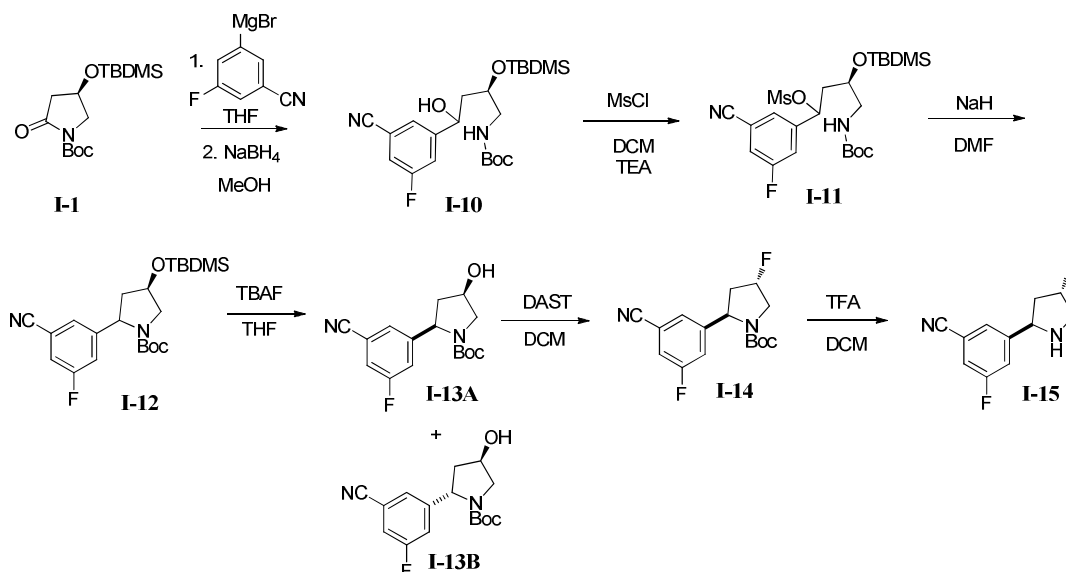
A una solución del 2(2R,4R)--(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4A) (1,4 g, 5,0 mmol), y ácido tricloroisocianúrico (1,2 g, 5,0 mmol) en diclorometano (DCM) (70 mL) a -10°C, se le agregó 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (TEMPO) (0,08 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a -10°C durante 15 minutos, entonces hasta temperatura ambiente durante 1 hora, y subsiguientemente se vertió en NaHCO₃ acuoso frío que contenía hielo mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se redujo hasta sequedad, para proporcionar el (R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-7), como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,03 – 6,99 (m, 2 H), 5,34 (sa, 1 H), 4,07 – 3,91 (m, 2 H), 3,30 (dd, J = 18,8, 10,0 Hz, 1 H), 2,50 (dd, J = 18,8, 3,2 Hz, 1 H), 1,31 (sa, 9 H). MS m/z 224,1 (M-56)⁺.

A una solución del (R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-7) (1,3 g, 4,8 mmol) en diclorometano (DCM) (15 mL), en un frasco de plástico a -78°C, se le agregó DAST (1,9 mL, 14,4 mmol) por goteo. La solución homogénea de color naranja resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. La solución se calentó hasta temperatura ambiente, y se continuó agitando durante 2 horas adicionales. La solución resultante se vertió en agua con hielo con agitación (100 mL), y se agitó durante 15 minutos, y entonces se extrajo con diclorometano (DCM) (50 mL, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se redujeron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente, para proporcionar el (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-8), como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,04 – 6,99 (m, 2 H), 5,03 (sa, 1 H), 4,02 – 3,89 (m, 2 H), 2,99 – 2,86 (m, 1 H), 2,39 – 2,28 (m, 1 H), 1,20 (sa, 9 H). MS m/z 246,1 (M-56)⁺.

A una solución del (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-8) (0,9 g, 3,0 mmol) en diclorometano (DCM) (20 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (2 mL, 27 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó NaHCO₃ mientras se agitaba rápidamente. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se redujo hasta sequedad, para proporcionar la (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (I-9), como un aceite de color amarillo claro que cristalizó al dejarlo en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (q, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,05 (dt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 4,41 (dd, J = 10,4, 7,2 Hz, 1 H), 3,48 (q, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,30 (q, J = 15,2 Hz, 1 H), 2,74 – 2,63 (m, 1 H), 2,29 – 2,14 (m, 1 H). MS m/z 202,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15)

Método A



A una solución del 3-bromo-5-fluoro-benzonitrilo (5,2 g, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (26 mL) a -78°C , se le agregó lentamente cloruro de isopropil-magnesio (13,6 mL de una solución 2,0M en dietil-éter, 0,27 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a -30°C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta -78°C . El arilo de Grignard resultante se agregó a una solución de (R)-4-(terbutil-dimetil-sililo)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-1) (7,8 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó metanol (20 mL) a la mezcla de reacción, seguido por NaBH_4 (1,4 g, 37 mmol). La mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 12 horas, entonces se vertió en NH_4Cl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el ((2R)-2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-butil)-carbamato de terbutilo (I-10). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1 H), 7,38 – 7,33 (m, 1 H), 7,25 – 7,20 (m, 1 H), 4,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,81 (sa, 1 H), 4,12 – 4,05 (m, 1 H), 3,76 (sa, 1 H), 3,45 – 3,35 (m, 1 H), 3,23 – 3,12 (m, 1 H), 1,87 – 1,71 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H). MS m/z 461,2 ($\text{M}+23$) $^+$.

A una solución del ((2R)-2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-butil)-carbamato de terbutilo (I-10) (5,3 g, 12,1 mmol) en diclorometano (DCM) (50 mL) a -60°C , se le agregaron trietil-amina (5,1 mL, 36,3 mmol) y MsCl (0,98 mL, 12,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua, se diluyó con diclorometano (DCM), y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (3R)-metan-sulfonato de 4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-butilo (I-11). MS m/z 539,1 ($\text{M}+23$) $^+$. El compuesto se descompuso al dejarlo en reposo. Se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción sin demoras.

A una solución del (3R)-metan-sulfonato de 4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-butilo (I-11) (5,3 g, 10,3 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (30 mL) a 0°C , se le agregó NaH (0,43 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 10,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (4R)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-12). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1 H), 7,33 – 7,20 (m, 1 H), 7,20 – 7,12 (m, 1 H), 4,90 (dd, $J = 7,6$, 56,2 Hz, 1 H), 4,45 – 4,39 (m, 1 H), 3,78 – 3,65 (m, 1 H), 3,52 (dd, $J = 11,2$, 36,8 Hz, 1 H), 2,56 – 2,41 (m, 1 H), 1,89 (t, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 1,47 (s, 4 H), 1,23 (s, 5 H), 0,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 9 H), 0,03 (s, 3 H), -0,08 (d, $J = 10,8$ Hz, 3 H). MS m/z 443,2 ($\text{M}+23$) $^+$.

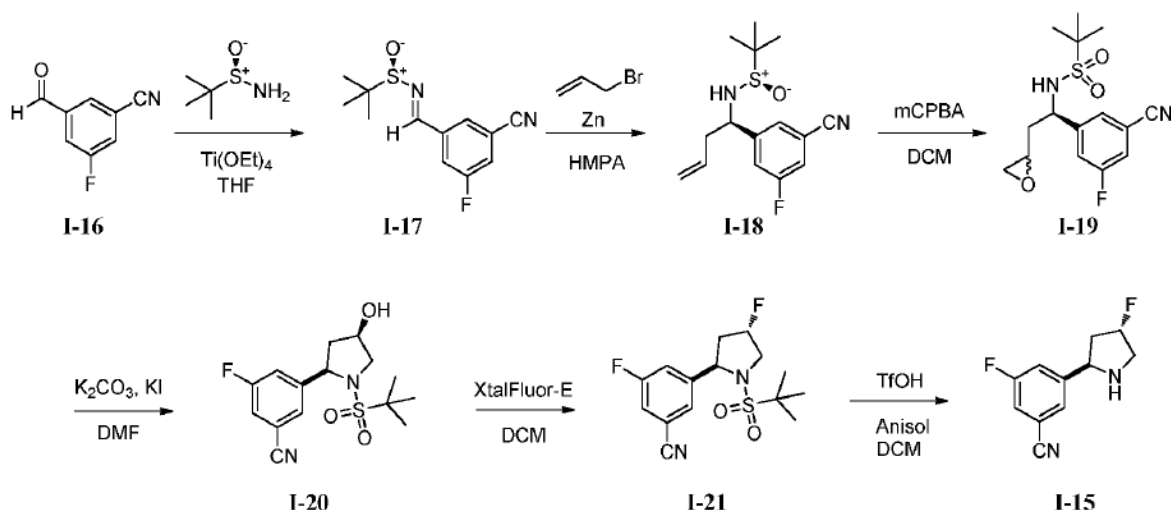
A una solución del (4R)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-12) (2,7 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 mL), a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (7,1 mL de una solución 1,0M en tetrahidrofurano (THF), 7,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el isómero deseado, el (2R,4R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-13A) y el (2S,4R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-13B). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (s, 1 H), 7,35 – 7,26 (m, 1 H), 7,24 – 7,16 (m, 1 H),

4,89 (d, $J = 48,8$ Hz, 1 H), 4,56 – 4,50 (m, 1 H), 3,85 – 3,70 (m, 1 H), 3,66 – 3,55 (m, 1 H), 2,59 (sa, 1 H), 2,00 – 1,90 (m, 1 H), 1,45 (sa, 3 H), 1,22 (sa, 6 H). MS m/z 304,1 ($M+23$)⁺.

A una solución del (2R,4R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*butilo (I-13A) (0,7 g, 2,3 mmol) en diclorometano (DCM) (4 mL), en un frasco de plástico a -78°C , se le agregó DAST (0,6 mL, 4,6 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, y entonces se cargó directamente sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*butilo (I-14). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 1 H), 7,30 – 7,16 (m, 2 H), 5,25 (d, $J = 52,0$ Hz, 1 H), 5,06 – 4,86 (m, 1 H), 4,20 – 3,98 (m, 1 H), 3,72 (dd, $J = 11,6$, 38,8 Hz, 1 H), 2,80 – 2,66 (m, 1 H), 2,06 – 1,78 (m, 1 H), 1,45 (sa, 3 H), 1,19 (sa, 6 H). MS m/z 331,1 ($M+23$)⁺.

A una solución del (2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*butilo (I-14) (0,6 g, 1,95 mmol) en diclorometano (DCM) (2 mL), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1 H), 7,43 – 7,37 (m, 1 H), 7,24 – 7,20 (m, 1 H), 5,28 (dt, $J = 3,6$, 53,6 Hz, 1 H), 4,57 (dd, $J = 6,4$, 9,6 Hz, 1 H), 3,44 – 3,18 (m, 2 H), 2,63 – 2,50 (m, 1 H), 1,72 (dddd, $J = 4,4$, 10,0, 14,4, 39,6 Hz, 1 H). MS m/z 209,1 ($M+1$)⁺.

Método B



Un matraz de fondo redondo de 22 L se cargó con (*R*)-2-metil-propan-2-sulfonamida (400 g, 3,3 mol), y 3-fluorobenzaldehído (I-16) (447 g, 3,0 mol) en tetrahidrofurano (THF) (1877 mL). Se agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (890 g, 3,9 mol), durante 40 minutos a 9 – 15°C enfriando con un baño de hielo como se requirió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se utilizó el análisis de HPLC para monitorizar la reacción. La mezcla se enfrió hasta de 0°C a 10°C . Se agregó EtOAc (7,5 L) a la mezcla, seguido por salmuera (2,0 L), y la pasta acuosa resultante se dejó agitando a de 10°C a 20°C durante 20 minutos. La pasta acuosa se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica superior se concentró a vacío (de 100 a 10 torr) a una temperatura del baño de 35°C , para dar un sólido de color naranja, el cual se colocó en bandejas y se secó en un horno de vacío (5 torr) a 25°C durante 20 horas, para dar la (*R,E*)-N-(3-ciano-5-fluorobenciliden)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-17). Punto de fusión: 93 – 99°C . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H).

Un matraz de fondo redondo de 22 L se cargó con (*R,E*)-N-(3-ciano-5-fluorobenciliden)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-17) (337,5 g, 1,33 mol), HMPA anhidro (4200 mL), H_2O (25,5 g, 1,4 mol), zinc (132,8 g, 2,04 mol), y bromuro de alilo (242,5 g, 2,0 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se inició una exotermia lenta desde $22,5^{\circ}\text{C}$ hasta 27°C mientras se agitaba a temperatura ambiente durante este periodo de 40 minutos. (Nota: La temperatura del lote se controló con un baño de agua). Cuando la mezcla alcanzó los 27°C se volvió a enfriar hasta $24,5^{\circ}\text{C}$. Durante los siguientes 30 minutos, la temperatura del lote presentó una exotermia a $25,2^{\circ}\text{C}$. Se utilizó el análisis de HPLC para monitorizar la reacción. Se agregaron zinc (53 g, 0,81 mol) y bromuro de alilo (97 g, 0,80 mol) adicionales a $22,5^{\circ}\text{C}$. Inmediatamente después de que se cargaron los reactivos, la temperatura del lote cayó hasta $22,3^{\circ}\text{C}$ y, aproximadamente 20 minutos después de que los reactivos se cargaron, comenzó la exotermia lenta a 28°C . Esta exotermia alcanzó 28°C 1 hora después de que se agregaron los reactivos. La temperatura del lote se volvió a ajustar a $26,5^{\circ}\text{C}$ utilizando un baño de agua (temperatura del baño de 18°C). La mezcla se agitó durante 1

hora a 26,5°C. Se agregó H₂O (4,2 L) durante 15 minutos para dar una exotermia desde 18°C hasta 23°C utilizando un baño de agua con hielo (temperatura del baño de 4°C). (Nota: La adición de agua causó un desprendimiento significativo de gas de propileno). Se agregó TBME (4 L) a la mezcla, seguido por ácido cítrico al 10% (~ 2,1 L) para obtener una mezcla bifásica clara (capa acuosa a un pH de ~ 3). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 23°C, y la
 5 capa acuosa se retiró. La capa orgánica se lavó con salmuera (900 mL, que contenían 45 mL de ácido cítrico al 10%), y agua (900 mL, 2 veces). La capa orgánica se concentró a vacío (de 150 a 5 torr) a una temperatura del baño de 30°C, para dar un sólido ceroso de color naranja. Los sólidos cerosos se trituraron a 23°C utilizando 4 volúmenes de heptano, para proporcionar la (R)-N-((R)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-but-3-en-1-il)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-18). Punto de fusión: 38-40°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 5,56-5,62 (m, 1 H),
 10 5,04-5,12 (m, 2 H), 4,46-4,51 (m, 1 H), 3,61-3,62 (m, 1 H), 2,69-2,73 (m, 1 H), 2,52-2,55 (m, 1 H), 1,23 (s, 9 H).

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 22 L se cargó con la (R)-N-((R)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-but-3-enil)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-18) (441 g, 1,5 mol), y diclorometano (DCM) (6 L). La solución se enfrió hasta <0°C, y se agregó mCPBA (737 g, 3,0 mol) en porciones durante 60 minutos a una temperatura del lote < 10°C. (Nota: se observó una exotermia leve y desprendimiento de gas. Se obtuvo una suspensión blanca después de la adición). La
 15 mezcla de reacción se agitó de 0°C a 10°C durante 20 minutos, y se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó mCPBA (387,5 g, 1,54 mol) adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La reacción se monitorizó mediante HPLC hasta que se consideró completa. La mezcla se enfrió hasta <10°C y se le agregó agua (7,3 L) a la mezcla de reacción. (Nota: Exotermia desde 5°C hasta 12°C). Se agregó una solución saturada de K₂CO₃ (1,94 L), hasta que se alcanzó un pH de ~9,0. (Nota: Se obtuvo inicialmente una suspensión, y se obtuvo una solución bifásica después de la agitación). La capa de diclorometano (DCM) se separó, y se le agregó una solución de bisulfito de sodio al 10% (2,9 L) durante
 20 15 minutos a de 4°C a 9°C (capa acuosa, pH de 3 a 4). La mezcla se agitó durante 30 minutos a de 9°C a 12°C, y la capa de diclorometano (DCM) se lavó entonces con una mezcla de salmuera (3 L) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 L) (capa acuosa, pH = 7). Se agregó K₂CO₃ acuoso saturado (150 mL) hasta un pH = 8,5, a de 10°C a 16°C. La solución en diclorometano (DCM) se concentró a vacío (de 250 a 50 torr) a 25°C, para dar la N-((1R)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-(oxiran-2-il)-etil)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-19), como un aceite (como una mezcla de diastereoisómeros). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,50 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 7,28-7,29 (m, 1 H), 5,28-5,37 (m, 1 H), 4,77-4,88 (m, 1 H), 2,89-3,00 (m, 1 H), 2,79-2,85 (m, 1 H), 2,48-2,62 (m, 1 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 1,86-1,84 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H).

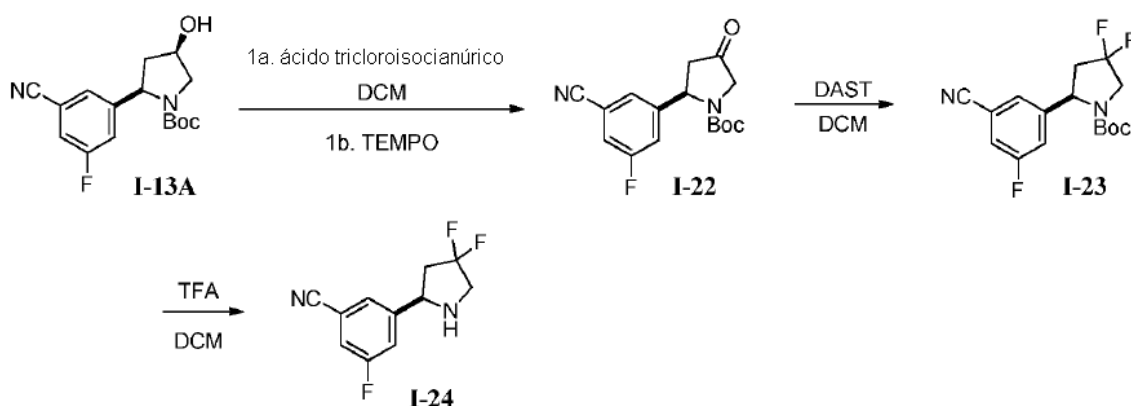
Un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 22 L, se cargó con la N-((1R)-1-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-(oxiran-2-il)-etil)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-19) (440,6 g, 1,35 mol), N,N-dimetil-formamida (DMF) (3200 mL), KI (224,1 g, 1,35 mol), y K₂CO₃ (558,9 g, 4,04 mol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 20°C, entonces se calentó hasta 86,6°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. El análisis de HPLC de la mezcla de reacción mostró que se consumió todo el (I-19). La reacción se enfrió hasta <20°C y se agregó agua (6,4 L) lentamente a de 11°C a 19°C, seguida por i-PrOAc (4,5 L). La capa de i-PrOAc se separó y se lavó con agua (3 L), y salmuera (3 L). La capa de i-PrOAc se concentró hasta sequedad a una temperatura del baño de 30°C a vacío (de 150 a 10 torr), para dar 441 g de un sólido de color café. El sólido de color café (220,5 g) se absorbió en diclorometano (DCM), y se purificó utilizando una unidad Biotage Flash 150. La unidad Flash 150 se adaptó con un cartucho de 150 L (5 kg), el cual se equilibró con una mezcla 1:1 (v/v) de EtOAc/heptano. La muestra cruda se cargó sobre la columna con presión de
 40 N₂, y se enjuagó con diclorometano (DCM) (500 mL). La columna se eluyó con EtOAc/heptano (1:1), y el producto deseado se eluyó en las fracciones 14 a 20 (fracciones de 1,5 L). Estas fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío a una temperatura del baño de 35°C, para dar el 3-((2R,4R)-1-(terbutil-sulfonyl)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-20), como un sólido blanco. Punto de fusión: 93-96°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 5,20-5,23 (m, 1 H), 4,62-4,64 (m, 1 H), 4,06-4,08 (m, 1 H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 2,69-2,71 (m, 1 H), 2,15 (sa, 1 H), 1,98 (s, 9 H).

Un matraz de 22 L se cargó con el 3-((2R,4R)-1-(terbutil-sulfonyl)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-20) (232 g, 0,71 mol), y diclorometano (DCM) (4600 mL). La mezcla se enfrió hasta -50°C y se agregó Et₃N·3HF (232 g, 1,4 mol), se agitó durante 10 minutos, y entonces se agregó XtaFluor-E (247 g, 1,0 mol) en una porción. (Nota: Se observó una exotermia desde -52,1 hasta -48,5°C). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C durante ~2
 50 horas. La reacción se monitorizó mediante HPLC hasta que se consumió el (I-20). La reacción se enfrió hasta -10°C, y se agregó diclorometano (DCM) (2350 mL), seguido por la adición lenta de una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (5870 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (DCM) (1170 mL), y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a vacío a 35°C, para dar un sólido de color tostado (224 g). El sólido crudo se trituró a 20°C con EtOAc (605 mL), y el sólido blanco resultante se filtró y se secó al aire, para dar un primer cultivo de 3-((2R,4S)-1-(terbutil-sulfonyl)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-21). El material triturado con EtOAc se concentró y se trituró una segunda vez con EtOAc nuevo, para dar un segundo cultivo del (I-21). El proceso se repitió para dar el tercer cultivo del (I-21). Punto de fusión: 182-184°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 5,22-5,36 (m, 2 H), 4,21-4,30 (m, 1 H), 3,55-3,68 (m, 1 H), 2,79-2,85 (m, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 1,24 (s, 9 H).

Un matraz de 12 L se cargó con diclorometano (DCM) (3350 mL), y TfOH (433,3 g, 2,9 mol). La mezcla se enfrió hasta -30°C y se agregó anisol (156 g, 1,4 mol), seguido por la adición lenta de una solución de 3-((2R,4S)-1-

(terbutil-sulfonyl)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-21) (316 g, 0,96 mol) en diclorometano (DCM) (1610 mL), mientras que se mantenía la temperatura entre -16°C y -12°C. La adición requirió ~35 minutos. La mezcla se calentó hasta -2°C y un análisis de muestra mediante HPLC mostró el consumo del (I-21). La reacción se enfrió hasta -10°C y se agregó diclorometano (DCM) (2,4 L), seguido por K₂CO₃ acuoso saturado (1,0 L) a de -3°C a 3°C. Se agregó agua (1,5 L), y se agitó durante 30 minutos para disolver el material insoluble. La capa acuosa se separó y se extrajo con i-PrOAc (1 L, 3 veces). La capa de diclorometano (DCM) se concentró a vacío (de 250 a 220 torr) a 25°C, para dar un aceite de color amarillo (330 g). Los extractos de i-PrOAc se concentraron a vacío a 35°C, para dar 31,7 g de un sólido blanco. Los 330 g del aceite de color amarillo y los 31,7 g del sólido blanco se combinaron y se disolvieron en TBME (2,0 L), y se acidificaron con HCl 2N (600 mL), mientras que se mantenía la temperatura entre 17°C y 23°C, para dar un pH = 1. La capa de TBME que contenía anisol y sus derivados, se separó. La capa acuosa se ajustó a un pH de 9 a 10 mediante la adición de K₂CO₃ acuoso saturado (500 mL) y agitando durante 30 minutos. Se formó una solución lechosa blanca durante la adición. Se agregó i-PrOAc (2,5 L) a la capa acuosa, y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (300 mL). La capa orgánica se concentró hasta sequedad, para dar un aceite de color amarillo, y la capa acuosa se volvió a extraer con i-PrOAc (1 L, 2 veces), y la capa de i-PrOAc se concentró hasta sequedad, para dar un líquido turbio que solidificó al dejarlo en reposo. Los extractos de i-PrOAc proporcionaron el 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15). Punto de fusión: 45-50°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1 H), 7,43-7,37 (m, 1 H), 7,24-7,20 (m, 1 H), 5,28 (dt, J = 3,6, 53,6 Hz, 1 H), 4,57 (dd, J = 6,4, 9,6 Hz, 1 H), 3,44-3,18 (m, 2 H), 2,63-2,50 (m, 1 H), 1,78-1,61 (m, 1 H).

Síntesis de (R)-3-(4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-24)

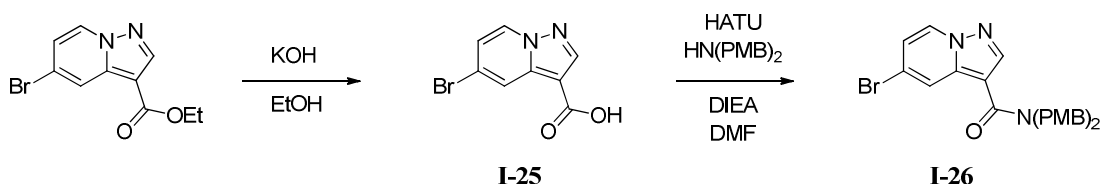


A una solución del (2R,4R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-13A) (0,52 g, 1,7 mmol), y ácido tricloroisocianúrico (0,4 g, 1,7 mmol) en diclorometano (DCM) (20 mL) a -10°C, se le agregó 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (TEMPO) (27 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a -10°C durante 15 minutos, entonces hasta temperatura ambiente durante 1 hora, y subsiguientemente se vertió en NaHCO₃ acuoso frío que contenía hielo mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se redujo hasta sequedad, para proporcionar el (R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-16). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 – 7,22 (m, 2 H), 7,12 (td, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 5,33 (sa, 1 H), 4,06 (d, J = 19,6 Hz, 1 H), 3,86 (d, J = 19,6 Hz, 1 H), 3,15 (dd, J = 10,0, 18,8 Hz, 1 H), 2,47 (dd, J = 3,2, 18,8 Hz, 1 H), 1,35 (sa, 9 H). MS m/z 249,1 (M-56)⁺.

A una solución del (R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-22) (0,54 g, 1,8 mmol) en diclorometano (DCM) (15 mL), en un frasco de plástico a -78°C, se le agregó DAST (1,9 mL, 14,4 mmol). La solución homogénea de color naranja resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (DCM), y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre sílice con un gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente, para proporcionar el (R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-23), como un aceite claro que cristalizó al dejarlo en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 5,15 – 4,90 (m, 1 H), 4,02 – 3,84 (m, 2 H), 2,94 – 2,78 (m, 1 H), 2,36 – 2,22 (m, 1 H), 1,15 – 1,10 (m, 9 H). MS m/z 249,1 (M-56)⁺.

A una solución del (R)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-23) (0,45 g, 1,4 mmol) en diclorometano (DCM) (3 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (3 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el (R)-3-(4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-24), como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 1 H), 4,46 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,52 – 3,30 (m, 2 H), 2,74 – 2,60 (m, 1 H), 2,20 – 2,04 (m, 1 H), 1,90 (sa, 1 H). MS m/z 227,1 (M+1)⁺.

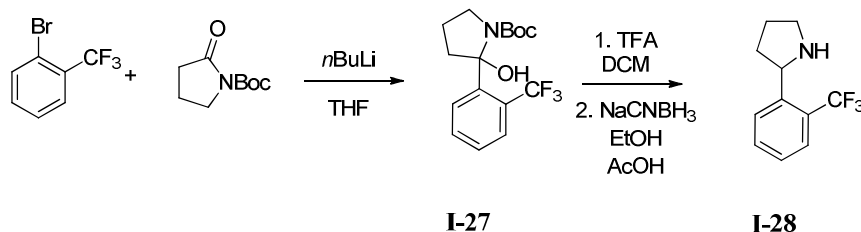
Síntesis de 5-bromo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-26)



A una suspensión del 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (0,27 g, 1,0 mmol) en EtOH (5 mL), se le agregó KOH 6N (0,3 μ L, 2,0 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, y se neutralizó hasta un pH de 6 con HCl 1M. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío, para proporcionar el ácido 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (I-25), como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1 H). MS m/z 240,9, 242,9 ($M+1$) $^+$.

A una solución del ácido 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (I-25) (66 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mL), se le agregaron DIEA (0,14 mL), y HATU (0,10 g, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y entonces se le agregó bis-(4-metoxi-bencil)-amina (70 mg, 0,27 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre sílice con un gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente, para proporcionar la 5-bromo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-26). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 0,4, 7,2 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 4 H), 7,00 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 4,67 (s, 4 H), 3,82 (s, 6 H). MS m/z 480,1, 482,1 ($M+1$) $^+$.

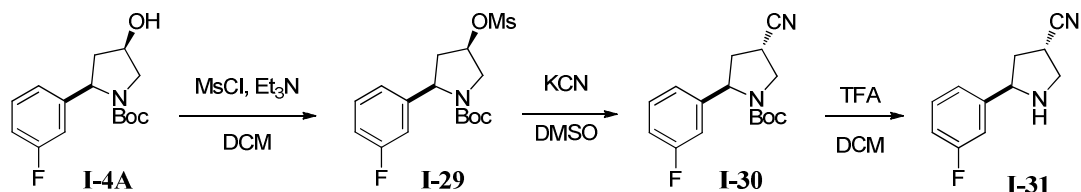
Síntesis de 2-(2-(trifluorometil)-fenil)-pirrolidina (I-28)



A una solución del 1-bromo-2-(trifluorometil)-benceno (0,27 mL, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 mL) a -78°C , se le agregó nBuLi (0,72 mL de una solución 2,8M en Hexano, 2,0 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, y entonces se agregó a una solución de 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (0,33 mL, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 mL) a -78°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad, para proporcionar el 2-hidroxi-2-(2-(trifluorometil)-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-27), como un aceite transparente. MS m/z 276,1 ($M-55$) $^+$.

A una solución del 2-hidroxi-2-(2-(trifluorometil)-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-27) (0,44 g, 1,6 mmol) en diclorometano (DCM) (20 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó de acuerdo con la LCMS, y entonces se redujo hasta sequedad. La mezcla cruda se disolvió en EtOH:AcOH (10:1, 8 mL), y se le agregó NaCNBH $_3$ (0,17 g, 2,7 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, entonces se repartió con EtOAc y NaHCO $_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO $_4$, se filtró, y se redujo hasta sequedad, para proporcionar la 2-(2-(trifluorometil)-fenil)-pirrolidina (I-28), como un aceite transparente. MS m/z 216,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de (3S,5R)-2,2,2-trifluoroacetato de 5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carbonitrilo (I-31)

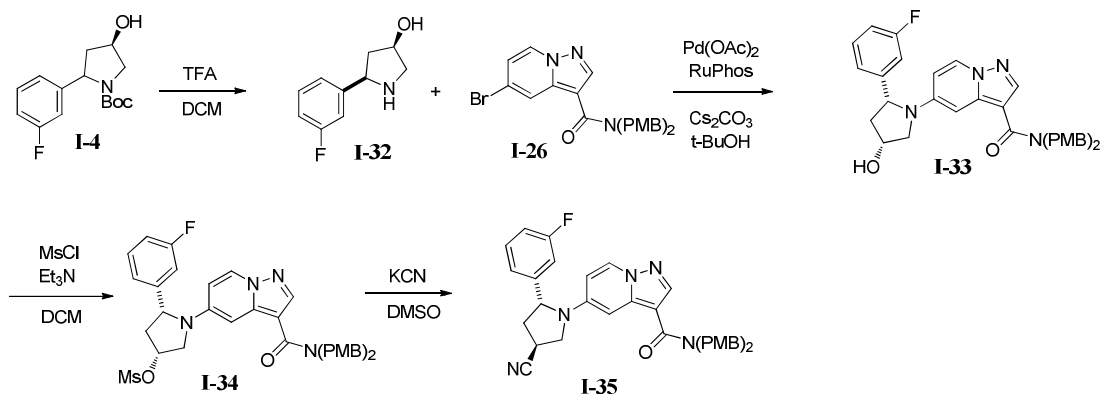


A una solución del 2(2R,4R)--(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4A) (253 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (DCM) (6 mL) a 0°C, se le agregó trietil-amina (0,25 mL, 1,8 mmol), seguida por la adición por goteo de cloruro de metil-sulfonilo (95 µL, 1,3 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se extrajo con Et₂O (20 mL, 2 veces). Los extractos combinados se lavaron en secuencia con ácido cítrico acuoso al 1% y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el (2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-((metil-sulfonyl)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-29), como un aceite incoloro. MS m/z 382,1 (M+23)⁺.

Una mezcla del (2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-((metil-sulfonyl)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-29) (165 mg, 0,46 mmol), cianuro de potasio (36 mg, 0,55 mmol), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 mL), se calentó hasta 90°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió en Et₂O y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y se eluyó con EtOAc/hexanos (gradiente del 0 al 50%), para proporcionar el (2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-30), como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,30 (m, 1 H), 7,02 – 6,93 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,16_{r1} (sa, 0,4 H), 5,00_{r2} (sa, 0,6 H), 4,00 – 3,73 (m, 2 H), 3,16 (sa, 1 H), 2,67 (sa, 1 H), 2,25 – 2,21 (m, 1 H), 1,49 (sa, 3 H), 1,23 (sa, 6 H). MS m/z 313,1 (M+23)⁺.

A una solución del (2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-30) (72 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (DCM) (0,5 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 mL) con agitación. Después de 1 hora, los productos orgánicos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, y los sólidos resultantes se recolectaron y se secaron a vacío, para dar el (3S,5R)-2,2,2-trifluoroacetato de 5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carbonitrilo (I-31), el cual se utilizó sin purificación. MS m/z 191,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-35)



A una solución del (2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-4) (890 mg, 3,14 mmol) en diclorometano (DCM) (5 mL), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró hasta sequedad. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el (3R,5R)-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ol (I-32), el cual se utilizó sin purificación.

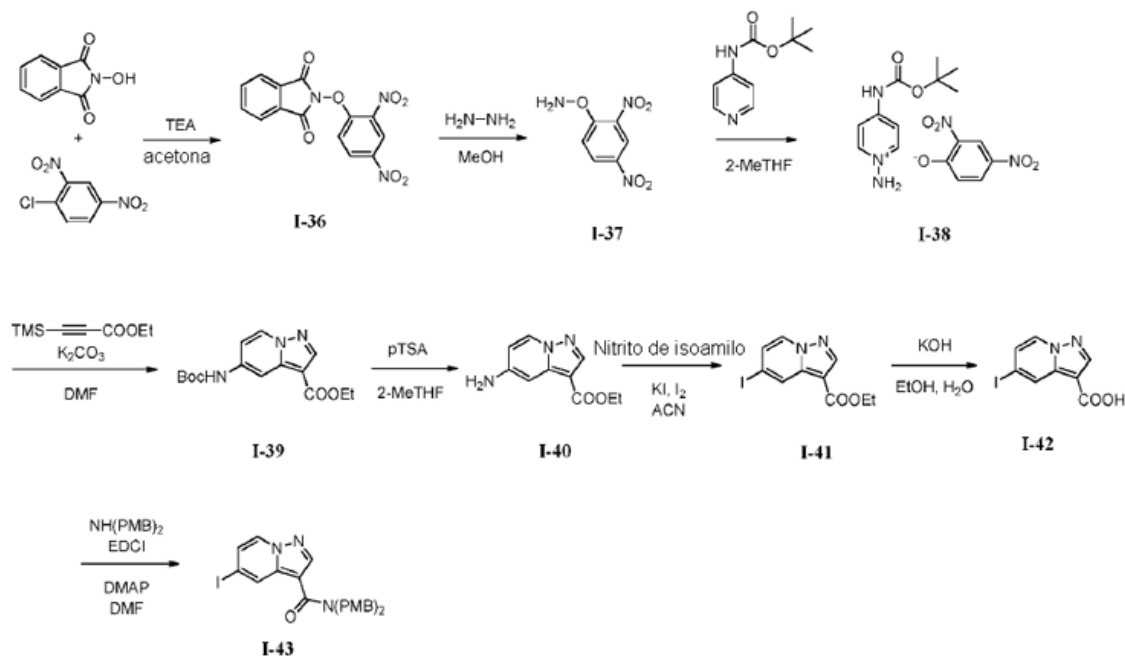
Un matraz purgado con N₂ se cargó con la 5-bromo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-26) (0,19 g, 0,39 mmol), acetato de paladio (3 mg, 12 µmol), RuPhos (11 mg, 24 µmol), carbonato de cesio (0,25 g, 0,78 mmol), tBuOH (1 mL), y (3R,5R)-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ol (I-32) (71 mg, 0,39 mmol). El contenido se calentó hasta 120°C durante la noche en un baño de aceite. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar la 5-((2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-33). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 – 7,84 (m, 1 H), 7,65 – 7,49 (m, 1 H), 7,09 – 7,04 (m, 3 H), 7,01 – 6,95 (m, 3 H), 6,92 – 6,81 (m, 3 H), 6,72 – 6,64 (m, 4 H), 6,05 – 5,92 (m, 1 H), 4,79 – 4,69 (m, 1 H), 4,56 – 4,41 (m, 3 H), 4,38 – 4,26 (m, 2 H), 3,96 – 3,86 (m, 1 H), 3,66 – 3,59 (m, 6 H), 2,63 – 2,49 (m, 1 H), 2,06 – 1,94 (m, 1 H), 1,87 – 1,79 (m, 1 H). MS m/z 581,2 ($M+1$)⁺

A una solución de la 5-((2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-33) (150 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (DCM) (anhidro, 2 mL) a 0°C, se le agregó trietil-amina (0,070 mL, 0,5 mmol), seguida por la adición por goteo de cloruro de metan-sulfonilo (28 μL , 0,36 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se absorbió en EtOAc, y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el (3R,5R)-metan-sulfonato de 1-(3-(bis-(4-metoxi-bencil)-carbamoil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-5-il)-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo (I-34), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 659,2 ($M+1$)⁺.

Una mezcla del (3R,5R)-metan-sulfonato de 1-(3-(bis-(4-metoxi-bencil)-carbamoil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-5-il)-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo (I-34) (0,17 g, 0,26 mmol), cianuro de potasio (20 mg, 0,31 mmol), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (anhidro, 1 mL), se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos, para proporcionar la 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-35). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 – 8,11 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,37 – 7,28 (m, 1 H), 7,22 – 7,15 (m, 5 H), 7,02 – 6,93 (m, 2 H), 6,93 – 6,86 (m, 5 H), 6,15 (dd, $J = 2,7, 7,7$ Hz, 1 H), 5,08 (dd, $J = 2,6, 7,9$ Hz, 1 H), 4,72 (d, $J = 15,7$ Hz, 2 H), 4,54 (d, $J = 15,8$ Hz, 2 H), 4,20 – 4,14 (m, 1 H), 3,91 – 3,83 (m, 1 H), 3,82 (s, 6 H), 3,37 – 3,24 (m, 1 H), 2,82 (ddd, $J = 8,1, 10,1, 12,4$ Hz, 1 H), 2,41 (ddd, $J = 2,8, 6,4, 12,4$ Hz, 1 H). MS m/z 590,2 ($M+1$)⁺

Síntesis de 5-yodo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-43)



Un matraz de cuatro bocas, de 1 L, equipado con un agitador superior, termopar y un condensador, se cargó con 2-hidroxi-iso-indolin-1,3-diona (25 g, 153 mmol), y acetona (500 mL). A esta suspensión con agitación se le agregó trietil-amina (15,7 g, 154 mmol). La mezcla de reacción se volvió de un color rojo oscuro, y lentamente se disolvió la 2-hidroxi-iso-indolin-1,3-diona y se convirtió en una solución homogénea después de 10 minutos. Se agregó 1-cloro-2,4-dinitro-benceno (31 g, 153 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, se formó una suspensión de color de color amarillo brillante, y la mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua con hielo. El precipitado se filtró y se lavó tres veces con metanol frío (100 mL). El sólido se comprimió y se lavó con heptanos (100 mL, 3 veces), y se secó a vacío, para dar la 2-(2,4-dinitro-fenoxi)-isoindolin-1,3-diona (I-

33). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (d, 1 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,03-7,97 (m, 2 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H).

Un matraz de cuatro bocas, de 5 L, equipado con un agitador superior, termopar y un condensador, se cargó con 2-(2,4-dinitro-fenoxi)-isoindolin-1,3-diona (I-36) (96 g, 291,6 mmol), y diclorometano (DCM) (2 L). La solución con agitación se enfrió hasta 0°C , y se agregó una solución de hidrato de hidrazina (36,46 g, 729 mol) en metanol (MeOH) (300 mL), a 0°C . La mezcla de reacción rápidamente se volvió de un color de color amarillo brillante y se formó un precipitado. La suspensión se agitó a 0°C durante 2 horas. Se agregó HCl 0,5 N (2 L), a 0°C , y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano (DCM) (200 mL, 2 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se eliminó, para dar la O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (I-37), como un sólido de color naranja rojizo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 1 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 6,42 (sa, 2 H).

Un matraz de cuatro bocas, de 3 L, equipado con un agitador superior, termopar y un condensador, se cargó con O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (I-37) (248 g, 1245,5 mmol), y 2-MeTHF (1 L). A la suspensión con agitación a temperatura ambiente, se le agregaron piridin-4-il-carbamato de terbutilo (254,6 g, 1245,5 mmol) y 2-MeTHF (1 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se calentó lentamente hasta 40°C (después de 30 minutos, la suspensión se convirtió en una solución a 30°C). Se observó una exotermia a 40°C , y la temperatura llegó hasta 45°C sin calentarse. La mezcla se enfrió con un baño de agua hasta 40°C , y se agitó a 40°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió además hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas. El lote se filtró y el sólido se lavó con metil-terbutil-éter (MTBE) (200 mL, 2 veces), y se secó al aire para dar el 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-4-(terbutoxi-carbonil-amino)-piridinio (I-38), como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,90 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,54 (d, 2 H), 7,91 (d, 2 H), 7,85 (m, 3 H), 6,30 (d, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

Un matraz de 22 L se cargó con el 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-4-(terbutoxi-carbonil-amino)-piridinio (I-38) (800 g, 2033,8 mmol), K_2CO_3 (421,6 g, 3050,7 mmol), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 L). La mezcla se enfrió hasta de 15 a 18°C . Se agregó por goteo 3-(trimetil-silil)-propiolato de etilo (400 g, 2338,9 mmol), durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta de 20°C a 25°C durante 1 hora, y la mezcla se volvió de un color oscuro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se enfrió con un baño de agua con hielo. Se agregaron EtOAc (400 mL) y agua (8000 mL), mientras que se mantenía una temperatura del lote $< 25^\circ\text{C}$. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 L, 2 veces), y salmuera (2 L). La capa orgánica se concentró a vacío, para dar un residuo sólido de color oscuro (700 g). El residuo sólido se disolvió en diclorometano (DCM) (3 L) con calentamiento suave. La solución se purificó por medio de Biotage utilizando 8 cartuchos de 800 g de sílice con EtOAc/heptano como eluyente. Las fracciones 10 a 15 (300 mL/fracción) se recolectaron y se concentraron a vacío hasta un volumen de ~ 400 mL, y se agregó heptano (200 mL). La pasta acuosa resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con heptano (300 mL, 2 veces). El sólido se secó al aire para dar el 5-((terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-38), como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,35 (t, 3H).

Una solución del ácido 4-metil-bencen-sulfónico hidratado (1046 g, 5,50 mol) en 2-metil-THF (2,4 L) se concentró a vacío hasta un volumen de ~ 2 L, para eliminar azeotrópicamente el agua. El residuo se diluyó con 2-metil-THF nuevo, y se destiló para eliminar adicionalmente el agua hasta que la titulación de Karl-Fisher mostró que la solución contenía el 4,3% de agua (el volumen final debe ser de ~ 2.000 mL). Un matraz de fondo redondo, de 22 L, se cargó con el 5-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-39) (424 g, 1,39 mol), y la solución de ácido 4-metil-bencen-sulfónico en 2-metil-THF (2.000 mL). La mezcla se calentó hasta 32°C para formar una suspensión, y se calentó hasta 56°C , para dar una solución. La mezcla se calentó hasta 71°C , y empezó a desprenderse CO_2 . El calentamiento se interrumpió durante 20 minutos para hacer más lenta la reacción, y se obtuvo una suspensión. La mezcla se agitó a 73°C durante 2 horas. Se tomó una muestra para el análisis, y la HPLC mostró que la reacción era completa. La mezcla se enfrió hasta de 0 a 5°C , y se agregó lentamente una solución de KHCO_3 (1.000 g) en agua (6 L), (capa acuosa, pH de ~ 9). (Nota: Se desprendió una gran cantidad de gas). La capa acuosa se separó, y se agregó K_2CO_3 (100 g), para ajustar el pH a 10. (Nota: La capa acuosa se volvió de un color azul oscuro). La capa acuosa se extrajo con 2-metil-THF (2 L, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl al 15% (4.000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron hasta un volumen de 800 mL. A la pasta acuosa resultante se le agregó heptano (600 mL). La pasta acuosa se filtró, y el sólido se enjuagó con heptano (300 mL). El sólido se secó a vacío a temperatura ambiente durante 6 horas, para dar el 5-amino-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-40), como un sólido gris. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,49 (dd, 1 H), 6,30 (a, 2 H), 4,21 (q, 2 H), 1,29 (t, 3 H).

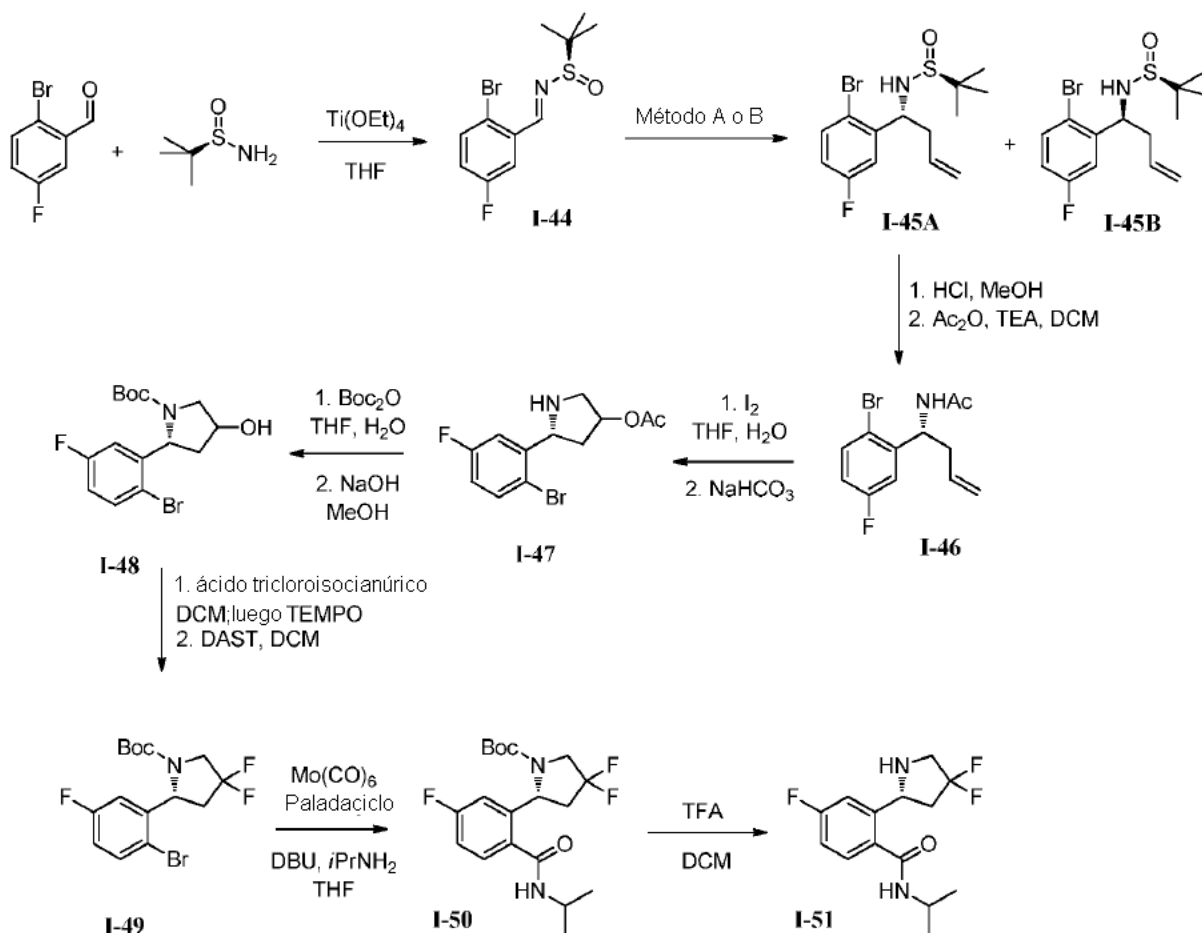
Un matraz de fondo redondo, de 2 L, se cargó con 5-amino-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-40) (28,8 g, 140 mmol), y CH_3CN (450 mL). La suspensión se enfrió hasta 10°C , y se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (26,3 mL, 29,7 g, 209 mmol), en una porción. La pasta acuosa clara resultante se enfrió hasta -15°C , y se agregó nitrito de isopentilo (28 mL, 24,5 g, 209 mmol), a de -15 a -10°C durante 5 minutos. La mezcla se calentó entonces hasta 0°C , y se agitó a de 0 a 5°C durante 2 horas, y se obtuvo una suspensión de color oscuro. Se agregaron yodo (2,7 g, 11 mmol), y KI (35,1 g, 166 mmol) a de 0°C a 5°C en porciones durante 2 minutos. Se obtuvo una mezcla de color oscuro con

desprendimiento de gas. La mezcla se calentó hasta 20°C, y se agitó a 20°C durante 4 horas. Se tomó una muestra para el análisis, y la HPLC mostró el consumo del producto intermedio de diazonio. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio pentahidratado (75 g, 302 mmol) en agua (450 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C, y se agitó a 0-5°C durante 30 minutos. La pasta acuosa se filtró, y la torta sólida se enjuagó con CH₃CN/H₂O (1:1, 400 mL), y agua (400 mL). El sólido se secó al aire durante 72 horas, para dar el 5-yodo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-41), como un sólido rojo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 4,31 (q, 2 H), 1,34 (t, 3 H).

Un matraz de fondo redondo, de 22 L, se cargó con el 5-yodo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (I-41) (376 g, 1,19 mol), KOH (133,5 g), EtOH (3856 mL), y agua (290 mL). La mezcla se calentó hasta 55°C, y se agitó a 55°C durante 3 horas. Se tomó una muestra para el análisis, y la HPLC no mostró más cantidad del (I-41) restante. Se agregó agua (2,5 L), para obtener una solución de color oscuro con algunos sólidos insolubles que se retiraron mediante filtración. Al filtrado se le agregó ácido acético (150 g, 2,5 mol) hasta un pH de ~6, seguido por agua (4 L). La mezcla se agitó a de 15°C a 20°C durante 30 minutos, para formar una pasta acuosa que se filtró y se enjuagó con EtOH/H₂O (1:2, v/v), para proporcionar el ácido 5-yodo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (I-42), como un sólido de color rojo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (a, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,37 (dd, 1 H).

Un matraz de fondo redondo, de 22 L, se cargó con el ácido 5-yodo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (I-42) (200 g, 694,3 mmol), bis-(4-metoxi-bencil)-amina (182,2 g, 708,3 mmol), DMAP (42,4 g, 347,2 mmol), EDCI (146,4 g, 763,8 mmol), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (3,500 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se obtuvo una solución de color oscuro. La HPLC no mostró más cantidad del (I-42) restante. Se agregaron 2-metil-THF (4 L) y agua (7 L) a la mezcla de reacción, mientras que se mantenía la temperatura del lote < 25°C. La capa acuosa se separó y se extrajo con 2-metil-THF (4 L). Las capas de 2-metil-THF combinadas se lavaron con HCl 0,25 N (4 L, 2 veces), NaHCO₃ acuoso saturado (4 L), y salmuera al 10% (4 L). La capa de 2-metil-THF se trató con carbono (20 g), y Na₂SO₄ (80 g). La solución se pasó a través de un lecho de gel de sílice (400 g de gel de sílice, malla 240-400), y el lecho se lavó con 2-Me-THF (3 L). El filtrado se concentró a vacío, para dar la 5-yodo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-43), como un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,22 (d, 4 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,92 (d, 4 H), 4,68 (s, 4 H), 3,83 (s, 6 H).

Síntesis de (R)-2-(4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-4-fluoro-N-isopropil-benzamida (I-51)



A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (2,44 g, 12,0 mmol), y (S)-(-)-2-metil-2-propan-sulfinamida (1,45 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 mL, anhidro), se le agregó tetraetóxido de titanio (2,8 mL, 13,2 mmol, técnico), a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se cargó con salmuera (25 mL), y EtOAc (40 mL). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite™. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con EtOAc/hexanos (del 0 al 25%) como eluyente, para dar la (S,E)-N-(2-bromo-5-fluorobenciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (I-44), como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 3,1, 9,1$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 5,0, 8,8$ Hz, 1 H), 7,12 (ddd, $J = 3,1, 7,5, 8,8$ Hz, 1 H), 1,30 (s, 9 H).

Método A

A una solución de la (S,E)-N-(2-bromo-5-fluorobenciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (I-44) (612 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (DCM) (6 mL) a -78°C , se le agregó por goteo una solución de cloruro de alil-magnesio (2,0M en tetrahidrofurano (THF), 1,5 mL, 3,0 mmol). Después de agitar durante 5 horas a -78°C , la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (1 mL), y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (25 mL, 2 veces), y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con EtOAc/hexanos (del 25 al 50%) como eluyente, para proporcionar una mezcla de (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida (I-45A) y (S)-N-((S)-1-(2-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida (I-45B), como un sólido ceroso transparente. Éste último se asignó tentativamente como el producto mayoritario de la mezcla después del análisis de RMN y los datos de HPLC quiral. ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -113,32, -113,87. MS m/z 348,0, 350,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Método B

A una suspensión con agitación de la (S,E)-N-(2-bromo-5-fluorobenciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (I-44) (153 mg, 0,50 mmol) y polvo de indio (230 mg, 2,0 mmol) en NaBr saturado (10 mL, ac.), se le agregó bromuro de alilo (169 μL , 2,0 mmol). Después de agitar durante 36 horas, la mezcla de reacción se cargó con NaHCO_3 acuoso

saturado, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos (del 5 al 35%) como eluyente, para proporcionar la (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-but-3-en-1-il)-2-metil-propan-2-sulfonamida (I-45A), como un aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 5,3, 8,8$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J = 3,1, 9,8$ Hz, 1 H), 6,88 (ddd, $J = 3,1, 7,7, 8,7$ Hz, 1 H), 5,77 (dddd, $J = 6,1, 8,2, 10,9, 16,6$ Hz, 1 H), 5,28 – 5,16 (m, 2 H), 4,98 – 4,89 (m, 1 H), 3,74 (s, 1 H), 2,76 – 2,63 (m, 1 H), 2,39 (dt, $J = 8,3, 14,2$ Hz, 1 H), 1,24 (s, 9 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -113,87. MS m/z 348,0, 350,0 ($M+1$) $^+$.

A una solución de la (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-but-3-en-1-il)-2-metil-propan-2-sulfonamida I-45A (1,95 g, 5,6 mmol) en metanol (MeOH) (15 mL) a 0°C, se le agregó una solución de HCl 4N en metanol (MeOH) (7,5 mL, 30 mmol). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se basificó lentamente con NaOH al 15%. La mezcla resultante se concentró hasta un volumen mínimo en un evaporador rotatorio, y entonces se repartió en EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron, para proporcionar la homo-alil-amina correspondiente. MS m/z 244,0, 246,0 ($M+1$) $^+$. La amina se disolvió en diclorometano (DCM) (20 mL), se enfrió hasta 0°C y se cargó con trietil-amina (0,98 mL, 7,0 mmol), y luego con anhídrido acético (0,57 mL, 6,05 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, HCl 1N y salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad, para proporcionar la (R)-N-(1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-but-3-en-1-il)-acetamida (I-46), como un sólido blanco. MS m/z 286,0, 288,0 ($M+1$) $^+$.

A una solución de la (R)-N-(1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-but-3-en-1-il)-acetamida (I-46) (1,50 g, 5,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (12 mL), se le agregó agua (3 mL), seguida por yodo (4,0 g, 15,7 mmol). Después de agitar durante 6 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado (30 mL), y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (25 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL, 2 veces), se lavó sucesivamente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad, para dar el acetato de (5R)-5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo (I-47), como un aceite de color ámbar pálido, el cual se utilizó sin purificación en el siguiente paso. MS m/z 302,0, 304,0 ($M+1$) $^+$.

A una mezcla del (5R)-acetato de 5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilo (I-47) (1,59 g, 5,24 mmol), dioxano (15 mL), y agua (15 mL), se le agregó una solución de dicarbonato de diterbutilo (1M en tetrahidrofurano (THF), 6,6 mL, 6,6 mmol). Se agregó NaOH 1N hasta que se alcanzó un pH de 9. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió en EtOAc/agua, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta sequedad, para proporcionar el carbamato correspondiente. MS m/z 424,0, 426,0 ($M+23$) $^+$.

El carbamato anterior se disolvió en metanol (MeOH) (15 mL), y se enfrió hasta 0°C, y entonces se cargó por goteo con NaOH 1N (3,93 mL, 0,75 eq.). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción no había progresado hasta completarse, como se determinó mediante el análisis de LCMS de una alícuota. Se agregó otra porción de NaOH 1N (0,75 eq.). Después de que se completó la hidrólisis (aproximadamente 1 hora), la mezcla de reacción se repartió en EtOAc/salmuera. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con EtOAc/hexanos (del 25 al 50%) como eluyente, para proporcionar el (2R)-2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-48) como una espuma blanca. MS m/z 382,0, 384,0 ($M+23$) $^+$.

A una solución del (2R)-2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-48) (1,38 g, 3,83 mmol) en diclorometano (DCM) (30 mL) a -10°C, se le agregó ácido tricloroisocianúrico (0,89 g, 3,8 mmol), seguido por 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (TEMPO) (60 mg, 0,38 mmol). Después de agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y hielo (2 g), y entonces se extrajo con diclorometano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 veces), y salmuera (2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta sequedad, para dar la cetona correspondiente como un aceite de color amarillo pálido, la cual se utilizó sin purificación en el siguiente paso. MS m/z 380,0, 382,0 ($M+23$) $^+$.

La cetona anterior se disolvió en diclorometano (DCM) (8 mL), a -78°C, y entonces se cargó con trifluoruro de dietil-amino-azufre (DAST) (1,0 mL, 7,6 mmol). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a agua fría, y se extrajo con diclorometano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta sequedad, para proporcionar el (R)-2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-49), como un sólido cristalino de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 5,2, 8,7$ Hz, 1 H), 7,06 – 6,85 (m, 2 H), 5,38 – 5,26 (m, 1 H), 4,16 – 4,01 (m, 1 H), 3,96 (q, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 3,06 – 2,88 (m, 1 H), 2,32 – 2,22 (m, 1 H), 1,49 (sa, 3 H), 1,23 (sa, 6 H). MS m/z 324,0, 326,0 ($M-55$) $^+$.

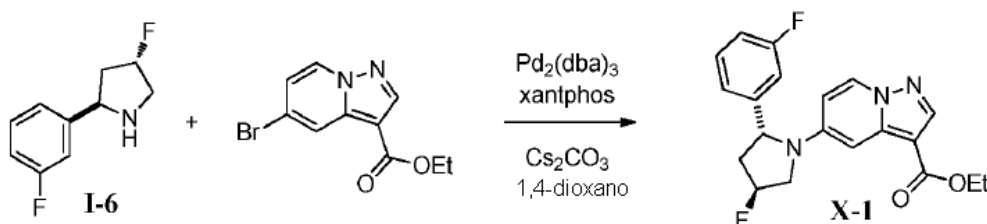
A un vial para microondas purgado con nitrógeno se le agregaron (R)-2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-49) (304 mg, 0,80 mmol), hexacarbonil-molibdeno (211 mg, 0,80 mmol), trans-

di- μ -acetato-bis-[2-di-o-tolil-fosfino)-bencil]-dipaladio(II) (paladaciclo) (30 mg, 4% molar), tetrahidrofurano (THF) (1,6 mL), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) (239 μ L, 1,6 mmol) e isopropil-amina (171 μ L, 2,0 mmol). El vial se tapó, y entonces se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite. Los filtrados combinados se lavaron sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado, agua, ácido cítrico al 2%, y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con EtOAc/hexanos (del 5 al 30%) como eluyente, para proporcionar el (R)-4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-(isopropil-carbamoyl)-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-50) como una espuma blanquecina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (sa, 1 H), 7,11 (sa, 1 H), 7,00 (td, J = 2,5, 8,2 Hz, 1 H), 5,31 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,23 (sa, 1 H), 4,09 – 3,87 (m, 2 H), 2,91 (sa, 1 H), 2,41 (sa, 1 H), 1,45 (sa, 6 H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,19 (sa, 3 H). MS m/z 331,1 (M-55)⁺.

A una solución del (R)-4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-(isopropil-carbamoyl)-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (I-50) (203 mg, 0,525 mmol) en diclorometano (DCM) (0,4 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (1 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad, se diluyó con diclorometano (DCM), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad, para dar la (R)-2-(4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-4-fluoro-N-isopropil-benzamida (I-51), como un sólido de color café pálido. MS m/z 287,1 (M+H)⁺. El I-51 también se aisló como una mezcla racémica utilizando los I-45A y I-45B no resueltos del Método A en la secuencia anterior.

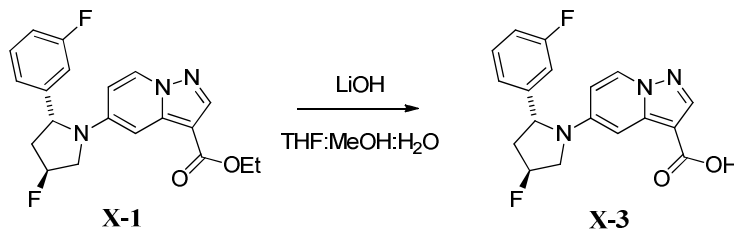
Síntesis de los compuestos de ejemplo

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-1)



Un matraz purgado con N₂ se cargó con 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (27 mg, 0,1 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0) (2 mg, 2 μ mol), Xantphos (5 mg, 8 μ mol), carbonato de cesio (46 mg, 0,14 mmol), 1,4-dioxano (0,5 mL), y (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (I-6) (18 mg, 0,1 mmol). El contenido se calentó hasta 120°C durante 12 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 (td, J = 5,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,96 – 6,91 (m, 2 H), 6,24 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 52,8 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1 H), 4,34 – 4,26 (m, 2 H), 4,17 – 3,90 (m, 2 H), 2,93 – 2,81 (m, 1 H), 2,11 (dddd, J = 3,6, 9,2, 13,2, 40,8 Hz, 1 H). MS m/z 372,1 (M+1)⁺.

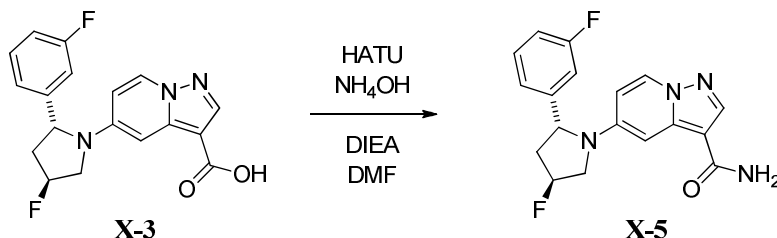
Síntesis de ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (X-3)



A una suspensión del 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-1) (51 mg, 0,14 mmol) en THF:MeOH:H₂O, 3:2:1 (3 mL), se le agregó LiOH (29 mg, 0,7 mmol). La reacción se calentó hasta 50°C durante 48 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, y se neutralizó hasta un pH de 6 con NaOH 1M. La mezcla se redujo hasta sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano (DCM)/MeOH como eluyente, para proporcionar el ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (X-3). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,36 – 7,29 (m, 1 H), 7,09 – 7,04 (m, 2 H), 7,00 – 6,92 (m, 2 H), 6,24 (dd, J = 2,4, 7,6

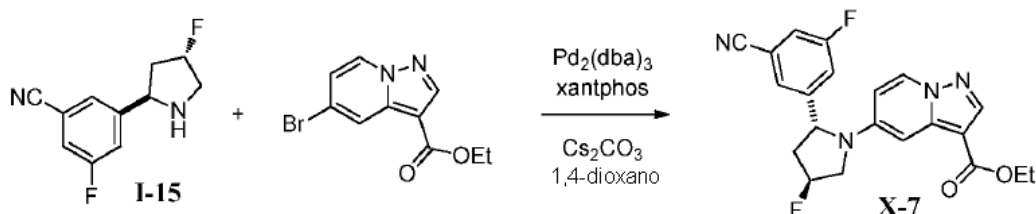
Hz, 1 H), 5,41 (d, $J = 52,8$ Hz, 1 H), 5,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,29 – 3,92 (m, 2 H), 2,94 – 2,82 (m, 1 H), 2,24 – 2,05 (m, 1 H). MS m/z 344,1 ($M+1$)⁺.

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-5)



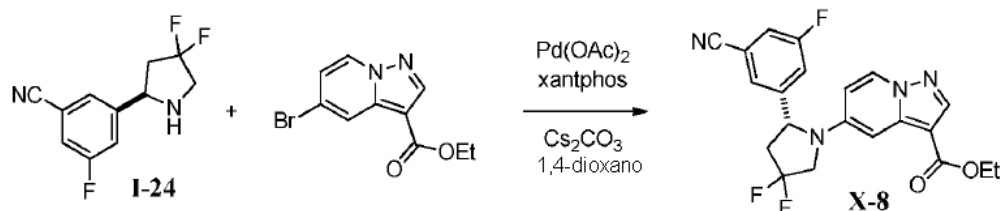
- 5 A una solución del ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (X-3) (42 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mL), se le agregaron DIEA (64 μ L, 0,36 mmol), y HATU (51 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, entonces se agregó una solución de NH_4Cl (20 mg, 0,36 mmol) en NH_4OH (100 μ L), y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano (DCM)/MeOH como eluyente dio la 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,32 (td, $J = 6,0, 7,8$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,99 – 6,90 (m, 2 H), 6,21 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,40 (sa, 2 H), 5,38 (d, $J = 52,4$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 7,2, 9,2$ Hz, 1 H), 4,18 – 3,92 (m, 2 H), 2,92 – 2,80 (m, 1 H), 2,11 (dddd, $J = 3,6, 9,2, 13,2, 40,0$ Hz, 1 H). MS m/z 343,1 ($M+1$)⁺.

Síntesis de 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-7)



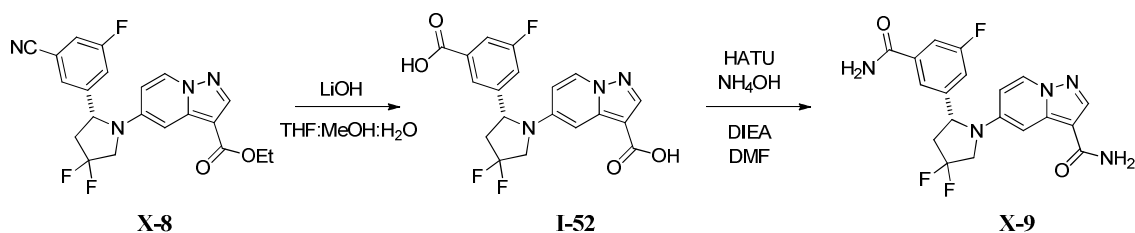
- 20 Un matraz purgado con N_2 se cargó con 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (36 mg, 0,13 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0) (2,5 mg, 2 μ mol), Xantphos (6 mg, 8 μ mol), carbonato de cesio (61 mg, 0,19 mmol), 1,4-dioxano (0,5 mL), y 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15) (28 mg, 0,13 mmol). El contenido se calentó hasta 140°C durante 25 minutos bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-7). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,24 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,40 (d, $J = 52,4$ Hz, 1 H), 5,07 (dd, $J = 7,2, 9,6$ Hz, 1 H), 4,35 – 4,26 (m, 2 H), 4,23 – 4,08 (m, 1 H), 4,05 – 3,93 (m, 1 H), 2,97 – 2,85 (m, 1 H), 2,17 – 1,99 (m, 1 H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). MS m/z 397,1 ($M+1$)⁺.

Síntesis de (R)- 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-8)



Un matraz purgado con N₂ se cargó con 5-bromo-pirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol), acetato de paladio (1,7 mg, 7 μmol), Xantphos (7 mg, 11 μmol), carbonato de cesio (170 mg, 0,52 mmol), 1,4-dioxano (0,5 mL), y (R)-3-(4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-benzonitrilo (I-24) (84 mg, 0,37 mmol). El contenido se calentó hasta 140°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar el (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (X-8). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,33 - 7,29 (m, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,19 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,14 (dd, J = 4,4, 9,2 Hz, 1 H), 4,34 - 4,25 (m, 2 H), 4,25 - 4,16 (m, 1 H), 4,05 - 3,93 (m, 1 H), 3,14 - 2,98 (m, 1 H), 2,53 - 2,42 (m, 1 H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS m/z 415,1 (M+1)⁺.

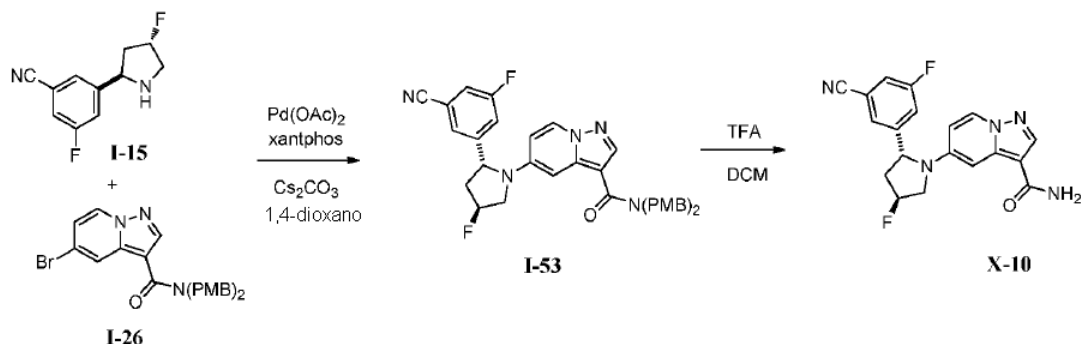
Síntesis de (R)-5-(2-(3-carbamoil-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (X-9)



A una solución del (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (X-8) (90 mg, 0,22 mmol) en THF:MeOH:H₂O, 3:2:1 (2,5 mL), se le agregó LiOH (46 mg, 1,1 mmol), y se agitó a 50°C durante 12 horas. La reacción subsiguientemente se neutralizó y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano (DCM)/MeOH como eluyente, para proporcionar el ácido (R)-5-(2-(3-carboxi-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxílico (I-52), el cual se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. MS m/z 406,1 (M+1)⁺.

A una solución del ácido (R)-5-(2-(3-carboxi-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxílico (I-52) (54 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mL), se le agregaron DIEA (116 μL, 0,67 mmol), y HATU (126 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, entonces se agregó una solución de NH₄Cl (29 mg, 0,52 mmol) en NH₄OH (0,25 mL), y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano (DCM)/MeOH como eluyente, dio la (R)-5-(2-(3-carbamoil-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (X-9). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,25 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1 H), 4,26 (q, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,99 (q, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,20 - 3,02 (m, 1 H), 2,52 - 2,40 (m, 1 H). MS m/z 404,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (X-10)

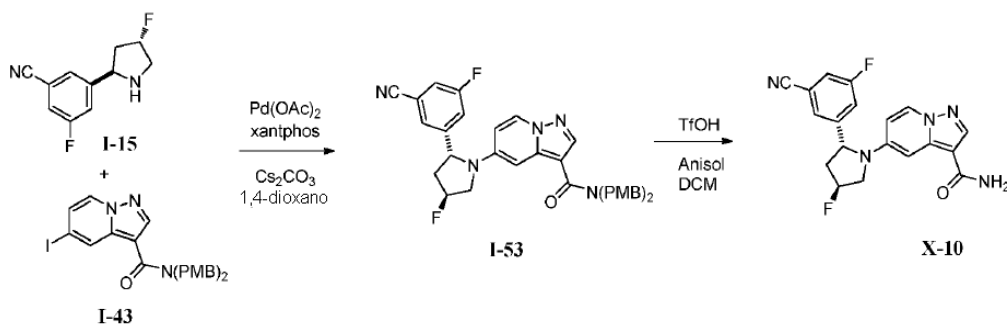


Método A

Un matraz purgado con N_2 se cargó con la 5-bromo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-26) (25 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (1,0 mg, 5,1 μmol), Xantphos (4,5 mg, 7,8 μmol), carbonato de cesio (24 mg, 0,07 mmol), 1,4-dioxano (0,25 mL), y 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15) (11 mg, 0,05 mmol). El contenido se calentó hasta 140°C durante 30 minutos bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar la 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-53). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,25 - 7,23 (m, 1 H), 7,22 - 7,16 (m, 5 H), 6,92 - 6,87 (m, 4 H), 6,16 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1 H), 5,40 (d, $J = 52,4$ Hz, 1 H), 5,09 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1 H), 4,74 (d, $J = 16,0$ Hz, 2 H), 4,50 (d, $J = 15,6$ Hz, 2 H), 4,22 - 3,94 (m, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 2,96 - 2,84 (m, 1 H), 2,07 (dddd, $J = 4,0, 9,6, 13,6, 40,0$ Hz, 1 H). MS m/z 608,1 ($\text{M}+1$)⁺.

A una solución de la 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-53) (10 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (DCM) (0,5 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 mL), y se calentó hasta 50°C durante 12 horas. La reacción se redujo hasta sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano (DCM)/MeOH como eluyente, para proporcionar la 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-10). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,42 (d, $J = 52,4$ Hz, 1 H), 5,14 (dd, $J = 7,2, 9,6$ Hz, 1 H), 4,21 (ddd, $J = 3,2, 12,0, 36,8$ Hz, 1 H), 3,94 (ddd, $J = 2,0, 12,4, 23,6$ Hz, 1 H), 2,98 - 2,85 (m, 1 H), 2,16 (dddd, $J = 3,6, 9,6, 14,0, 40,4$ Hz, 1 H). MS m/z 368,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Método B

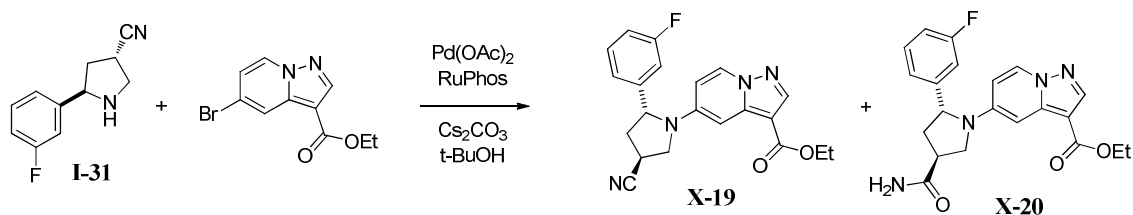


Un matraz de 3 L se cargó con el 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-benzonitrilo (I-15) (50 g, 240 mmol), 5-yodo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-43) (158 g, 290 mmol), Cs_2CO_3 (133 g, 408 mmol), y 1,4-dioxano (1125 mL). La reacción se calentó hasta 98°C y se mantuvo durante 30 minutos. Se agregaron Pd(OAc)_2 (3,5 g, 15,6 mmol), y Xantphos (9,5 g, 16,4 mmol), y la reacción se calentó hasta 102°C, y se mantuvo durante 3 horas. Después de 3 horas, se agregó 5-yodo-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-43) adicional (7 g, 13,3 mmol), y se mantuvo a 102°C durante 1 hora. El análisis de HPLC (UV = 215 nm) se utilizó para monitorizar la reacción. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se agregaron agua (500 mL), y EtOAc (2 L). El procedimiento anterior se repitió en la misma escala, y las dos series se combinaron. La suspensión se filtró a través de 200 g de gel de sílice, y se concentró hasta sequedad a vacío, para dar un sólido pegajoso de color café oscuro. Los sólidos se disolvieron en i-PrOAc (3 L) con calor y se lavaron con agua (500 mL). La capa

orgánica se concentró hasta sequedad, para dar un sólido de color café oscuro. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 50% en heptanos como eluyente, para proporcionar la 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-53). Punto de fusión: 90°C (desc.). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,25-7,23 (m, 1 H), 7,22-7,16 (m, 5 H), 6,92-6,87 (m, 4 H), 6,6 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 52,4 Hz, 1 H), 5,09 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 16,0 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 15,6 Hz, 2 H), 4,22-3,94 (m, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 2,96-2,84 (m, 1 H), 2,18-2,05 (m, 1 H).

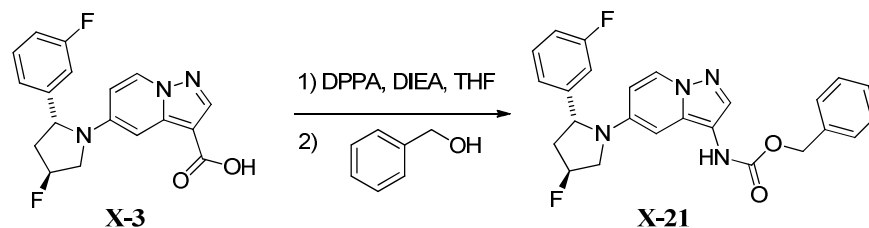
Un matraz se cargó con TfOH (136,4 g, 909 mmol) y diclorometano (DCM) (505 mL), y se enfrió hasta -20°C. Se agregó anisol (45 g, 416 mmol), seguido por una solución de 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-53) (101 g, 166 mmol) en diclorometano (DCM) (303 mL). La mezcla se calentó hasta 20°C, y se mantuvo durante 15 horas. La HPLC mostró el consumo del (I-53). La reacción se enfrió hasta < 0°C, y se agregaron diclorometano (DCM) (1 L), y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (1 L), (pH de la capa acuosa = 9-10). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (DCM) (500 mL). La capa orgánica se filtró a través de Celite, y las dos capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. El sólido resultante se trituró con el terbutil-metil-éter (TBME) (250 mL) a 20°C, para proporcionar la 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-10). Punto de fusión: 140°C (desc.). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,61 - 7,58 (m, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 52,4 Hz, 1 H), 5,14 (dd, J = 7,2, 9,6 Hz, 1 H), 4,21 (ddd, J = 3,2, 12,0, 36,8 Hz, 1 H), 3,94 (ddd, J = 2,0, 12,3, 23,8 Hz, 1 H), 2,98-2,85 (m, 1 H), 2,16 (dddd, J = 3,6, 9,6, 14,0, 40,4 Hz, 1 H).

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-19) y 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-20)



Un matraz purgado con N₂ se cargó con el 5-bromo-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,11 mmol), acetato de paladio (1,0 mg, 5 μmol), RuPhos (5 mg, 10 μmol), carbonato de cesio (65 mg, 0,20 mmol), tBuOH (0,5 mL), y (3S,5R)-2,2,2-trifluoroacetato de 5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carbonitrilo (I-31) (30 mg, 0,10 mmol). El contenido se calentó hasta 120°C durante la noche en un baño de aceite. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente, para proporcionar el 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-19). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,40 - 7,32 (m, 1 H), 7,07 - 6,96 (m, 3 H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 2,7, 7,6 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J = 2,5, 8,0 Hz, 1 H), 4,39 - 4,29 (m, 2 H), 4,23 - 4,14 (m, 1 H), 3,95 - 3,78 (m, 1 H), 3,42 - 3,29 (m, 1 H), 2,92 - 2,78 (m, 1 H), 2,50 - 2,39 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). MS m/z 379,1 (M+1)⁺. Una elución adicional con un gradiente de metanol (MeOH)/diclorometano (DCM) proporcionó el 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo (X-20). MS m/z 397,1 (M+1)⁺.

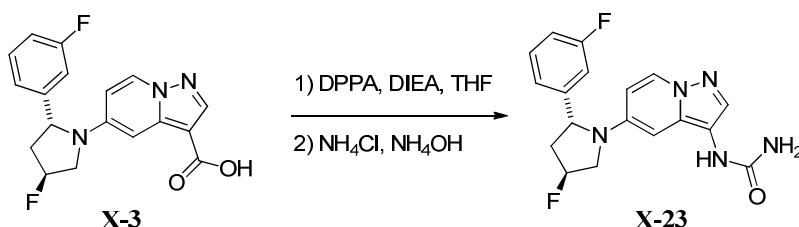
Síntesis de 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il)-carbamato de bencilo (X-21)



A una solución del ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (X-3) (50 mg, 0,15 mmol), y DIEA (0,052 mL, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,75 mL), bajo N₂, se le agregó DPPA (0,035 mL, 0,17 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó alcohol bencilico (0,025 mL, 0,24 mmol) a la reacción, y la mezcla se calentó hasta 65°C durante 3 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se repartió con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas se

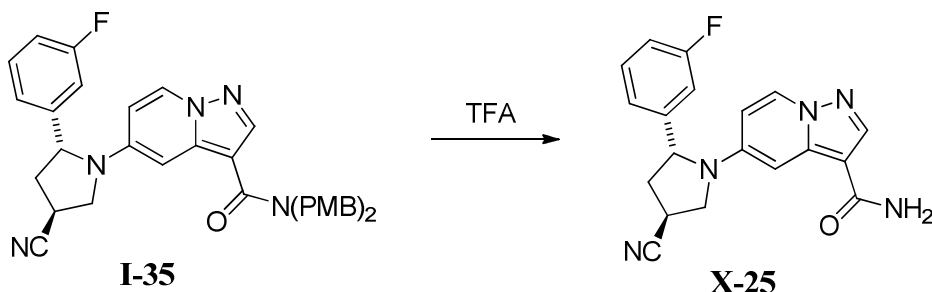
secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente, para proporcionar el 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il)-carbamato de bencilo (X-21). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,52 – 7,25 (m, 6 H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,98 – 6,84 (m, 2 H), 6,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 5,36 (d, $J = 52,9$ Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 5,03 – 4,86 (m, 1 H), 4,17 – 3,93 (m, 1 H), 3,93 – 3,72 (m, 1 H), 2,92 – 2,73 (m, 1 H), 2,16 – 1,97 (m, 1 H). MS m/z 449,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il)-urea (X-23)



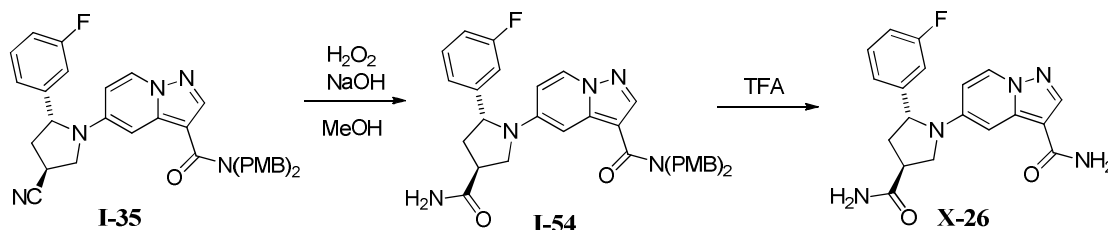
A una solución del ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico (X-3) (50 mg, 0,15 mmol), y DIEA (0,052 mL, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,75 mL), bajo N_2 , se le agregó DPPA (0,035 mL, 0,17 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron NH_4Cl (42 mg, 0,73 mmol) y NH_4OH a la reacción, y la mezcla se calentó hasta 65°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró, se absorbió en metanol (MeOH), y se filtró. El filtrado se purificó mediante LCMS preparativa y se liofilizó para dar la 1-(5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il)-urea (X-23). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,19 – 8,08 (m, 1 H), 7,83 – 7,67 (m, 1 H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 14,0$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,11 – 7,01 (m, 1 H), 6,97 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,44 (da, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 6,26 (sa, 1 H), 5,40 (d, $J = 52,9$ Hz, 1 H), 5,12 – 4,99 (m, 1 H), 4,16 (dd, $J = 11,4, 35,7$ Hz, 1 H), 3,87 (dd, $J = 12,0, 23,4$ Hz, 1 H), 2,93 – 2,77 (m, 1 H), 2,24 – 2,04 (m, 1 H). MS m/z 358,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-25)



Una solución de la 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-35) (15 mg, 0,025 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La reacción se redujo hasta sequedad, y el material crudo se absorbió en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se purificó mediante LCMS preparativa, y se liofilizó para dar la 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-25). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,43 – 7,28 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,06 – 6,96 (m, 3 H), 6,38 (dd, $J = 2,8, 7,7$ Hz, 1 H), 5,09 (dd, $J = 3,0, 8,1$ Hz, 1 H), 4,18 (dd, $J = 7,6, 9,6$ Hz, 1 H), 3,82 – 3,70 (m, 1 H), 3,49 – 3,34 (m, 1 H), 2,86 – 2,68 (m, 1 H), 2,38 – 2,28 (m, 1 H). MS m/z 350,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-26)



Una solución de la 5-((2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-35) (25 mg, 0,042 mmol) en metanol (MeOH) (1 mL) se enfrió hasta 0°C. Se agregaron a la reacción una solución de NaOH 1M (0,17 mL, 0,17 mmol), y H₂O₂ al 30% (0,01 mL), y se agitaron a 0°C durante 1 hora, seguido por temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente, para proporcionar la 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-54). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,32 – 7,27 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 4 H), 7,14 – 7,09 (m, 1 H), 7,00 – 6,92 (m, 2 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 4 H), 6,85 (s, 1 H), 6,15 (dd, J = 2,7, 7,6 Hz, 1 H), 5,75 (sa, 1 H), 5,54 (sa, 1 H), 5,05 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,72 (d, J = 15,7 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 15,8 Hz, 2 H), 4,04 – 3,97 (m, 1 H), 3,88 – 3,82 (m, 1 H), 3,81 (s, 6 H), 3,23 – 3,11 (m, 1 H), 2,87 – 2,73 (m, 1 H), 2,19 (ddd, J = 1,4, 6,5, 12,3 Hz, 1 H). MS m/z 608,3 (M+1)⁺.

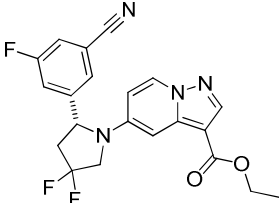
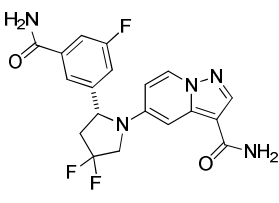
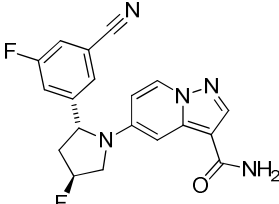
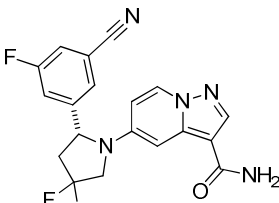
Una solución de la 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (I-54) (10 mg, 0,016 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La reacción se redujo hasta sequedad, y el material crudo se absorbió en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se purificó mediante LCMS preparativa, y se liofilizó para dar la 5-((2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida (X-26). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44 – 7,31 (m, 1 H), 7,15 – 7,01 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,31 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,98 – 3,85 (m, 1 H), 3,65 – 3,54 (m, 1 H), 3,20 – 3,07 (m, 1 H), 2,60 – 2,52 (m, 1 H), 2,08 (dd, J = 6,9, 12,0 Hz, 1 H). MS m/z 368,1 (M+1)⁺.

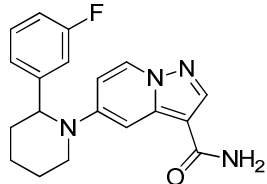
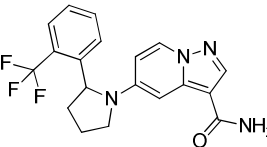
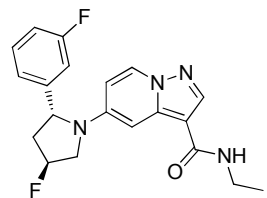
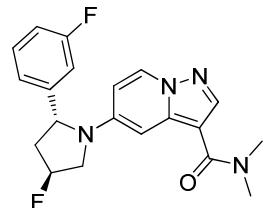
Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes los compuestos de la fórmula I, como se identifican en la Tabla 1.

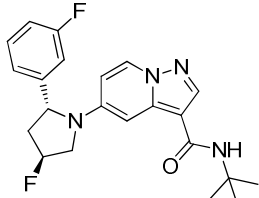
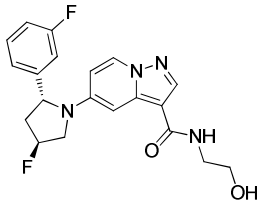
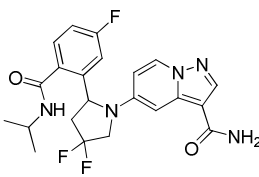
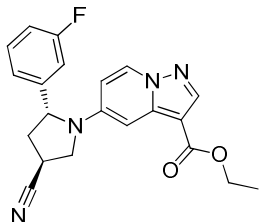
Tabla 1

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
X-1		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 (td, J = 5,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,96 – 6,91 (m, 2 H), 6,24 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 52,8 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1 H), 4,34 – 4,26 (m, 2 H), 4,17 – 3,90 (m, 2 H), 2,93 – 2,81 (m, 1 H), 2,11 (dddd, J = 3,6, 9,2, 13,2, 40,8 Hz, 1 H). MS m/z 372,1 (M+1) ⁺ .	0,001	0,0	4,1
X-2		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (td, J = 5,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 – 6,93 (m, 3 H), 6,22 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 1 H), 4,35 – 4,27 (m, 2 H), 4,19 (q, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,00 (q, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,10 – 2,95 (m, 1 H), 2,56 – 2,44 (m, 1 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,003	0,003	>10

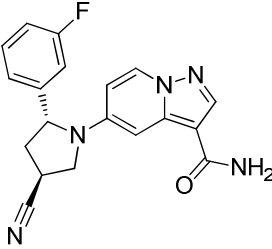
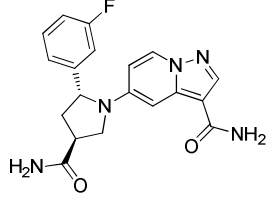
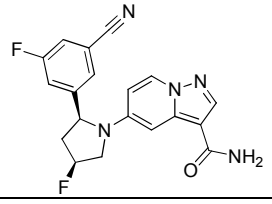
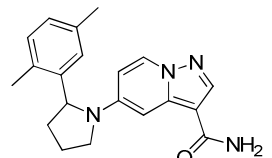
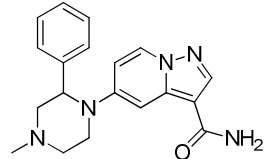
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
X-3		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,36 – 7,29 (m, 1 H), 7,09 – 7,04 (m, 2 H), 7,00 – 6,92 (m, 2 H), 6,24 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1 H), 5,41 (d, J = 52,8 Hz, 1 H), 5,06 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,29 – 3,92 (m, 2 H), 2,94 – 2,82 (m, 1 H), 2,24 – 2,05 (m, 1 H). MS m/z 344,1 ($M+1$) $^+$.	0,11	0,147	>10
X-4		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (td, J = 5,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,09 – 6,95 (m, 4 H), 6,22 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 1 H), 4,22 (q, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,03 (q, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,13 – 2,96 (m, 1 H), 2,60 – 2,46 (m, 1 H). MS m/z 362,1 ($M+1$) $^+$.	0,666	1,683	>10
X-5		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,32 (td, J = 6,0, 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 – 6,90 (m, 2 H), 6,21 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,40 (sa, 2 H), 5,38 (d, J = 52,4 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1 H), 4,18 – 3,92 (m, 2 H), 2,92 – 2,80 (m, 1 H), 2,11 (dddd, J = 3,6, 9,2, 13,2, 40,0 Hz, 1 H). MS m/z 343,1 ($M+1$) $^+$.	0,007	0,006	>10
X-6		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,34 (td, J = 6,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,01 – 6,92 (m, 2 H), 6,20 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,44 (sa, 2 H), 5,11 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,20 (q, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,01 (q, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,10 – 2,94 (m, 1 H), 2,56 – 2,42 (td, J = 4,8, 13,6 Hz, 1 H). MS m/z 361,1 ($M+1$) $^+$.	0,016	0,024	>10
X-7		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,31 – 7,27 (m, 1 H), 7,26 – 7,21 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 52,4 Hz, 1 H), 5,07 (dd, J = 7,2, 9,6 Hz, 1 H),	0,002	0,001	4,49

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
		4,35 – 4,26 (m, 2 H), 4,23 – 4,08 (m, 1 H), 4,05 – 3,93 (m, 1 H), 2,97 – 2,85 (m, 1 H), 2,17 – 1,99 (m, 1 H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). MS m/z 397,1 (M+1) ⁺ .			
X-8		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,33 - 7,29 (m, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,19 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,14 (dd, $J = 4,4, 9,2$ Hz, 1 H), 4,34 – 4,25 (m, 2 H), 4,25 – 4,16 (m, 1 H), 4,05 – 3,93 (m, 1 H), 3,14 – 2,98 (m, 1 H), 2,53 – 2,42 (m, 1 H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). MS m/z 415,1 (M+1) ⁺ .	0,019	0,017	>10
X-9		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,44 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,25 (dd, $J = 4,4, 8,8$ Hz, 1 H), 4,26 (q, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,99 (q, $J = 14,0$ Hz, 1 H), 3,20 – 3,02 (m, 1 H), 2,52 – 2,40 (m, 1 H). MS m/z 404,1 (M+1) ⁺ .	0,048	0,037	>10
X-10		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,42 (d, $J = 52,4$ Hz, 1 H), 5,14 (dd, $J = 7,2, 9,6$ Hz, 1 H), 4,21 (ddd, $J = 3,2, 12,0, 36,8$ Hz, 1 H), 3,94 (ddd, $J = 2,0, 12,4, 23,6$ Hz, 1 H), 2,98 – 2,85 (m, 1 H), 2,16 (dddd, $J = 3,6, 9,6, 14,0, 40,4$ Hz, 1 H). MS m/z 368,1 (M+1) ⁺ .	0,008	0,005	>10
X-11		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 1 H), 7,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,18 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1 H), 5,62 (sa, 2 H), 5,15 (dd, $J = 4,0, 9,2$ Hz, 1 H), 4,21 – 4,16 (m, 1 H), 4,05 – 3,94 (m, 1 H), 3,13 – 2,97 (m, 1 H), 2,52 – 2,40 (m, 1 H). MS m/z 386,1 (M+1) ⁺ .	0,024	0,021	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
X-12		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (da, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,34 – 7,28 (m, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,97 – 6,88 (m, 2 H), 6,59 (da, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 3,81 – 3,74 (m, 1 H), 3,43 – 3,31 (m, 1 H), 2,27 – 2,18 (m, 1 H), 2,15 – 2,02 (m, 1 H), 1,86 – 1,73 (m, 2 H), 1,72 – 1,62 (m, 1 H), 1,62 – 1,48 (m, 1 H). MS m/z 339,1 ($M+1$) $^+$.	0,097	0,225	>10
X-13		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 – 8,08 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,76 (da, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,52 – 7,44 (m, 1 H), 7,44 – 7,35 (m, 1 H), 7,20 (da, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,19 (sa, 1 H), 5,30 (da, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,97 – 3,82 (m, 1 H), 3,71 – 3,59 (m, 1 H), 2,69 – 2,48 (m, 1 H), 2,28 – 2,06 (m, 2 H), 2,06 – 1,88 (m, 1 H). MS m/z 375,1 ($M+1$) $^+$.	0,341	0,712	>10
X-14		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,33 (td, $J = 5,8, 7,9$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,02 – 6,88 (m, 2 H), 6,22 (dd, $J = 2,7, 7,7$ Hz, 1 H), 5,82 – 5,68 (m, 1 H), 5,40 (d, $J = 52,6$ Hz, 1 H), 5,12 – 4,99 (m, 1 H), 4,11 (ddd, $J = 3,5, 12,3, 35,4$ Hz, 1 H), 4,04 – 3,91 (m, 1 H), 3,55 – 3,44 (m, 2 H), 2,95 – 2,77 (m, 1 H), 2,28 – 2,00 (m, 1 H), 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). MS m/z 371,1 ($M+1$) $^+$.	0,008	0,006	>10
X-15		^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,42 – 7,32 (m, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,12 – 7,04 (m, 1 H), 6,99 (td, $J = 2,6, 8,5$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 2,7, 7,7$ Hz, 1 H), 5,51 – 5,46 (m, 1 H), 5,08 (dd, $J = 7,1, 9,2$ Hz, 1 H), 4,17 (ddd, $J = 3,4, 12,2, 36,4$ Hz, 1 H), 3,92 (ddd, $J = 1,8, 12,3, 23,7$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 6 H), 2,94 – 2,80 (m, 1 H), 2,26 – 2,06 (m, 1 H). MS m/z 371,2 ($M+1$) $^+$.	0,043	0,05	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
X-16		^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,23 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,40 – 7,30 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,97 (td, J = 2,5, 8,6 Hz, 1 H), 6,42 (dd, J = 2,5, 7,7 Hz, 1 H), 5,43 (d, J = 52,9 Hz, 1 H), 5,16 – 5,06 (m, 1 H), 4,16 (ddd, J = 3,2, 12,3, 36,1 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 12,3, 23,4 Hz, 1 H), 2,96 – 2,76 (m, 1 H), 2,27 – 2,06 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H). MS m/z 399,2 ($M+1$) $^+$.	0,006	0,005	>10
X-17		^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,26 – 8,11 (m, 2 H), 7,36 (dd, J = 7,7, 14,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,12 – 7,03 (m, 2 H), 6,98 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,43 (d, J = 52,9 Hz, 1 H), 5,10 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,26 – 4,07 (m, 1 H), 4,00 – 3,84 (m, 1 H), 3,69 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,96 – 2,79 (m, 1 H), 2,28 – 2,05 (m, 1 H). MS m/z 387,1 ($M+1$) $^+$.	0,014	0,009	>10
X-18		^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,17 – 7,04 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 2,7, 7,7 Hz, 1 H), 5,29 (dd, J = 5,8, 8,5 Hz, 1 H), 4,31 (q, J = 11,8 Hz, 1 H), 4,18 (dt, J = 6,6, 13,2 Hz, 1 H), 4,02 (q, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,19 – 3,02 (m, 1 H), 2,60 (tt, J = 6,8, 13,6 Hz, 1 H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). MS m/z 446,2 ($M+1$) $^+$.	0,007	0,007	>10
X-19		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,40 – 7,32 (m, 1 H), 7,07 – 6,96 (m, 3 H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 2,7, 7,6 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J = 2,5, 8,0 Hz, 1 H), 4,39 – 4,29 (m, 2 H), 4,23 – 4,14 (m, 1 H), 3,95 – 3,78 (m, 1 H), 3,42 – 3,29 (m, 1 H), 2,92 – 2,78 (m, 1 H), 2,50 – 2,39 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). MS m/z 379,1 ($M+1$) $^+$.	0,007	0,007	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
X-20		MS m/z 397,1 (M+1) ⁺ .	0,002	0,002	>10
X-21		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,52 – 7,25 (m, 6 H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,98 – 6,84 (m, 2 H), 6,13 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,36 (d, J = 52,9 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 5,03 – 4,86 (m, 1 H), 4,17 – 3,93 (m, 1 H), 3,93 – 3,72 (m, 1 H), 2,92 – 2,73 (m, 1 H), 2,16 – 1,97 (m, 1 H). MS m/z 449,1 (M+1) ⁺ .	0,179	0,177	>10
X-22		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,45 – 8,39 (m, 1 H), 8,28 – 8,13 (m, 1 H), 7,69 – 7,57 (m, 2 H), 7,43 – 7,26 (m, 2 H), 7,22 – 7,13 (m, 2 H), 7,14 – 7,03 (m, 2 H), 7,02 – 6,92 (m, 1 H), 6,92 – 6,83 (m, 1 H), 6,55 – 6,40 (m, 1 H), 5,54 – 5,33 (m, 1 H), 5,16 – 5,07 (m, 1 H), 4,27 – 4,07 (m, 1 H), 4,03 – 3,85 (m, 1 H), 2,97 – 2,76 (m, 1 H), 2,31 – 2,06 (m, 1 H). MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,017	0,011	>10
X-23		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,19 – 8,08 (m, 1 H), 7,83 – 7,67 (m, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,8, 14,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 – 7,01 (m, 1 H), 6,97 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,44 (da, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,26 (sa, 1 H), 5,40 (d, J = 52,9 Hz, 1 H), 5,12 – 4,99 (m, 1 H), 4,16 (dd, J = 11,4, 35,7 Hz, 1 H), 3,87 (dd, J = 12,0, 23,4 Hz, 1 H), 2,93 – 2,77 (m, 1 H), 2,24 – 2,04 (m, 1 H). MS m/z 358,1 (M+1) ⁺ .	0,176	0,154	>10
X-24		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,18 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,39 – 7,27 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,12 – 7,04 (m, 1 H), 7,00 – 6,89 (m, 2 H), 6,39 (dd, J = 2,8, 7,7 Hz, 1 H), 5,78 (sa, 1 H), 4,92 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,60 –	0,119	0,395	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN y LC/MS	BaF3/ TRKA-NGF	Ba/ F3Tel-TrkA	BAF3/ WT
		4,46 (m, 1 H), 3,78 – 3,67 (m, $J = 3,7$ Hz, 2 H), 3,11 – 3,07 (m, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 2,75 – 2,63 (m, 1 H). MS m/z 341,1 (M+1) ⁺ .			
X-25		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,43 – 7,28 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,06 – 6,96 (m, 3 H), 6,38 (dd, $J = 2,8, 7,7$ Hz, 1 H), 5,09 (dd, $J = 3,0, 8,1$ Hz, 1 H), 4,18 (dd, $J = 7,6, 9,6$ Hz, 1 H), 3,82 – 3,70 (m, 1 H), 3,49 – 3,34 (m, 1 H), 2,86 – 2,68 (m, 1 H), 2,38 – 2,28 (m, 1 H). MS m/z 350,1 (M+1) ⁺ .	0,058	0,125	>10
X-26		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44 – 7,31 (m, 1 H), 7,15 – 7,01 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,98 – 3,85 (m, 1 H), 3,65 – 3,54 (m, 1 H), 3,20 – 3,07 (m, 1 H), 2,60 – 2,52 (m, 1 H), 2,08 (dd, $J = 6,9, 12,0$ Hz, 1 H). MS m/z 368,1 (M+1) ⁺ .	0,232	0,443	>10
X-27		MS m/z 368,1 (M+1) ⁺ .	>10	>10	>10
X-28		MS m/z 335,1 (M+1) ⁺ .	1,092	2,142	>10
X-29		MS m/z 336,1 (M+1) ⁺ .	>10	>10	>10

Ensayos

Preparación de diluciones de los compuestos

Los compuestos de prueba se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 mM), y se transfirieron a tubos Matrix

de fondo plano o en forma de V de 1,4 mL, que portaban un chip de matriz 2D único mediante centros de los compuestos individuales. Los números de estos chips se relacionaron distintivamente con los números de identificación de los compuestos individuales. Las soluciones madre se almacenaron a -20°C si no se utilizaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner, en donde se generó una hoja de cálculo que guía los siguientes pasos del procesamiento.

Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 384 pocillos. Este formato hizo posible el ensayo de cómo máximo 28 compuestos de prueba individuales a 11 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 2 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de placas de pre-dilución, placas maestras, y placas de ensayo:

10 Placas de compuestos: 30 µL de una solución del compuesto individual (10 mM) en sulfóxido de dimetilo (DMSO), incluyendo el compuesto de referencia, se transfirieron a las columnas 1 y 13 de una placa de 384 pocillos. Se agregaron 20 µL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al resto de los pocillos, y los compuestos se diluyeron en serie (1:3) transfiriendo 10 µL desde un pocillo de la columna 1 ó 13 hasta el siguiente pocillo de la columna 2 ó 14, respectiva y sucesivamente con la ayuda de un robot Minitrack.

15 Placas de ensayo: Entonces se prepararon placas de ensayo idénticas mediante la adición de 50 nL de cada una de las diluciones de compuestos de las placas de compuestos, en las "placas de ensayo" de 384 pocillos. Enseguida, los compuestos se mezclaron con 50 µL de los componentes de los ensayos (células o enzimas), y se probaron para determinar su actividad inhibidora.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad para inhibir las proteína cinasas TrkA, TrkB, y/o TrkC. Otros compuestos de la fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad para inhibir un panel de cinasas Ba/F3, incluyendo, pero no limitándose a, las proteína cinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R y ALK.

Panel de ensayo de proliferación celular con Ba/F3

25 Los compuestos se probaron para determinar su capacidad para inhibir la proliferación de las células Ba/F3 de tipo silvestre, y de las células Ba/F3 transformadas con el indicador de luciferasa constitutivamente expresado y BCR-ABL o Tel-FMS u otras cinasas de fusión Tel (EGFR, JAK2, ALK, BMX, FGFR3, FGFR4, FGR², FLT1, FLT3, IGF1R, INSR, KDR, KIT, LCK, LYN, MEK, MET, PDGFR α , PDGFR β , RET, RON, ROS, SRC, SYK, TIE y TYRO) o BRaV600E. Las células Ba/F3 progenitoras se mantuvieron en medios que contenían IL3 de ratón recombinante, y las células Ba/F3 transformadas con cinasa se mantuvieron en medios sin IL-3. Se aplicaron 7,5 nL de los compuestos a cada pocillo de placas de ensayo de 1536 pocillos, mediante el sistema de manejo de líquidos Echo 555 (Labcyte). Entonces se sembraron 700 células en cada pocillo de las placas de ensayo en 7 µL de medios de cultivo por pocillo, y los compuestos se probaron de 0,17 nM a 10 µM en diluciones en serie triples. Las células entonces se incubaron durante 48 horas a 37°C. Se agregaron 3 µL de Bright-Glo® (Promega) a cada pocillo, y las placas se leyeron utilizando el ViewLux (PerkinElmer).

35 Inhibición de la proliferación celular dependiente de TrkA, TrkB y TrkC

Los compuestos de la fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresaban TrkA, TrkB o TrkC activadas, a través de su fusión con el dominio de dimerización del factor de transcripción Tel (ETV6), así como de las células Ba/F3 que coexpresaban rTrkA y mNGF de longitud completa, comparándose con las células BaF3 progenitoras.

40 La línea celular utilizada es la línea de células progenitoras hematopoyéticas de murino Ba/F3 que expresa luciferasa, transformada con los ADNc humanos de Tel-TrkA, Tel-TrkB o Tel-TrkC (Ba/F3 EN A/B/C). Estas células se mantuvieron en RPMI/suero bovino fetal al 10% (RPMI/FCS) complementado con penicilina 50 mg/mL, estreptomycin 50 mg/mL y L-glutamina 200 mM. Las células Ba/F3 no transformadas se mantuvieron de una manera similar con la adición de 5 ng/mL de IL3 recombinante de murino. Se aplicaron 50 µL de una suspensión celular de Ba/F3 o Ba/F3 EN A/B/C a microplacas Greiner de 384 pocillos (blancas), a una densidad de 2.000 células por pocillo. A cada pocillo se le agregaron 50 nL del compuesto de prueba diluido en serie (solución 10-0,0001 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO)). Las células se incubaron durante 48 horas a 37°C, con CO₂ al 5%. A cada pocillo se le agregaron 25 µL de sustrato de luciferasa Bright glo® (Promega). La luminiscencia emitida se cuantifica utilizando el ViewLux (PerkinElmer). Los valores de CI₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 11 concentraciones.

Ciertos resultados de ensayo

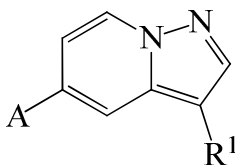
Diferentes compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben

propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica mediante las pruebas *in vitro* e *in vivo* descritas en esta solicitud. El valor de Cl_{50} en estos experimentos se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que da como resultado un recuento celular que es el 50% más bajo que el obtenido utilizando el control sin inhibidor. En ciertos ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,1 nM a 1 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,8 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,6 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,4 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,2 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,1 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,08 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,06 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,04 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,02 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,0001 μ M a 0,01 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de 0,01 μ M a 1 μ M. En todavía otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores de Cl_{50} de menos de 1 nM. En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) exhiben un porcentaje de inhibición de más del 50%, o en otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) exhiben un porcentaje de inhibición de más de de aproximadamente el 70%.

Realizaciones

Las siguientes son otras realizaciones de la invención:

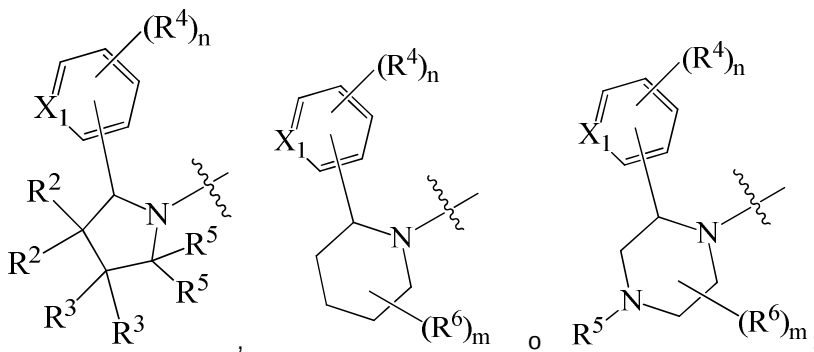
Realización 1: Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

A es



X_1 es CH o N;

R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)N(R^7)_2$, $-NR^7C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)N(R^9)_2$; $-C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)NH_2$, $-C(O)NR^7C(O)N(R^7)_2$ o H;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, $-CN$ y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-OR^7$ y halógeno;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 $-OH$;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

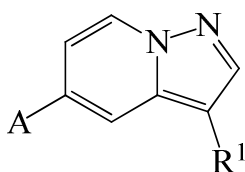
cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

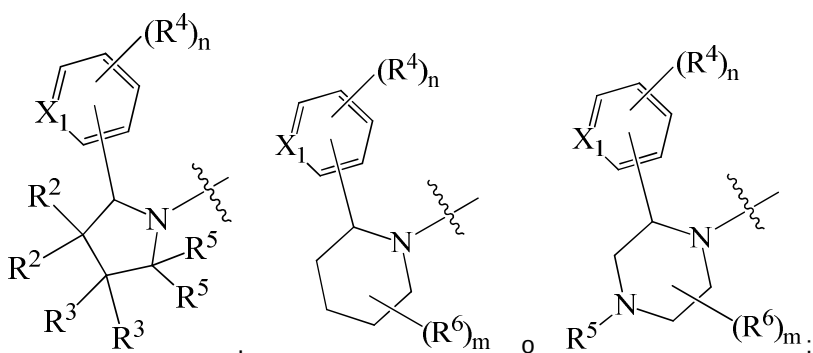
Realización 2: Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

A es



X_1 es CH o N;

R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)N(R^7)_2$, $-NR^7C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)N(R^9)_2$; $-C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)NH_2$, $-C(O)NR^7C(O)N(R^7)_2$ o H;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 5 cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, $-OR^7$ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

- 10 cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, $-OR^7$ y halógeno;

- 15 cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

- cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;
- 20
- 25

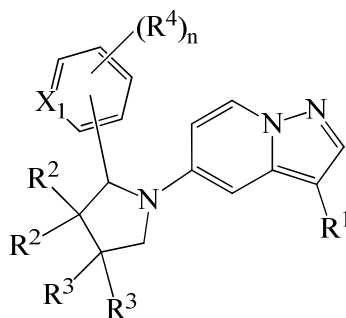
cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

- 30 m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1 ó 2,

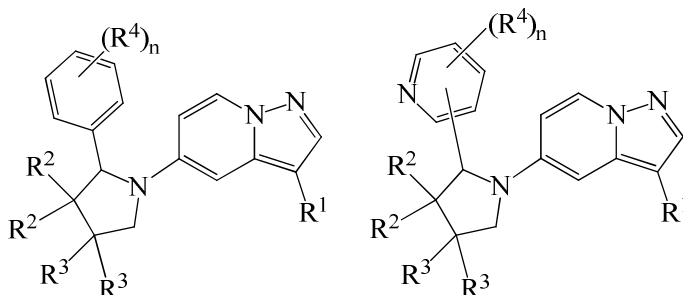
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 3: El compuesto de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



Fórmula (II).

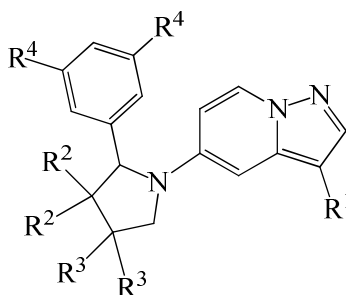
Realización 4: El compuesto de acuerdo con la realización 2, en donde el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II-a) o de la fórmula (II-b):



Fórmula (II-a)

Fórmula (II-b).

- 5 Realización 5: El compuesto de la realización 2 o de la realización 3, en donde el compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (II-a) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II-c):



Fórmula (II-c).

- 10 Realización 6: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

Realización 7: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, F, -CN, -C(O)NH₂, -OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F.

Realización 8: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, -CN, -C(O)NH₂ y F, y en donde cada R² es H.

- 15 Realización 9: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde cada R³ se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R² es H.

Realización 10: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂ o -C(O)OR⁷.

Realización 11: El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde cada R¹ es -C(O)NH₂.

- 20 Realización 12: El compuesto de las realizaciones 1 ó 2 seleccionado a partir de: 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico; ácido (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; (R)-5-(2-(3-carbamoi-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; ácido 5-(4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico; ácido 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico;
- 25
- 30

5-(4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-(2-(3-carbamoil-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida y 5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.

Realización 13: El compuesto de la realización 1 seleccionado a partir de: 5-[2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-{2-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-pirrolidin-1-il}-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; N-terbutil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-il)-carbamoil]-fenil}-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo; N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}-carbamato de bencilo; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-fenil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; {5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}-urea; 5-[(2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida; 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida y (3S,5R)-1-{3-carbamoil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-5-il}-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxamida.

Realización 14: El compuesto de la realización 1 seleccionado a partir de: 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.

Realización 15: El compuesto de la realización 1 seleccionado a partir de: N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.

Realización 16: El compuesto de la realización 1 seleccionado a partir de: 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.

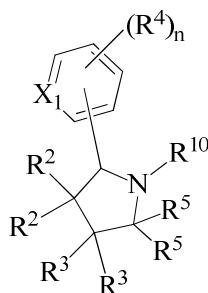
Realización 17: El compuesto de la realización 1 seleccionado a partir de: 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.

Realización 18: Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realización 19: Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la realización 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realización 20: El uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRK, en donde la enfermedad o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Realización 21: Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada actividad de cinasa TRK, en donde la enfermedad se selecciona a partir de carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma.



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R^7)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

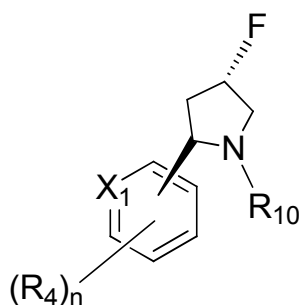
10 cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R^7)₂;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H;

R^{10} es H o un grupo protector de amina, y

n es 0, 1 ó 2.

15 Realización 31: Los compuestos de la fórmula (A) de la realización 30, en donde el compuesto de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (B):



Fórmula (B)

en donde:

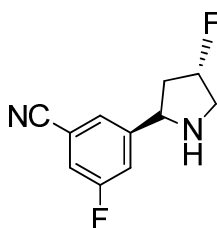
20 X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R^7)₂;

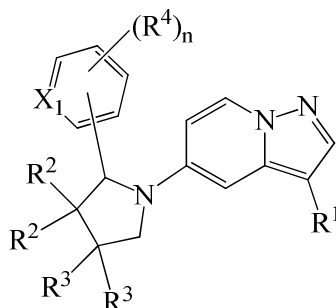
R^{10} es H o un grupo protector de amina, y

25 n es 0, 1 ó 2.

Realización 32: Los compuestos de la fórmula (B) de la realización 31, en donde el compuesto de la fórmula (B) es:

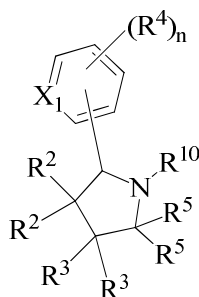


Realización 32: Los compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



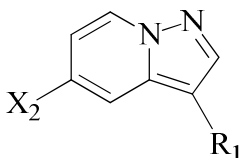
Fórmula (II)

5 preparados mediante un proceso que comprende acoplar, en la presencia de un catalizador, una amina de la fórmula A:



(Fórmula A)

con un compuesto de la fórmula C:



(Fórmula C)

en donde:

X₁ es CH o N;

X₂ es I, Br o Cl;

15 R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ o H;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, $-CN$ y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H;

- 5 cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CN$, $-OR^7$ y halógeno;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 $-OH$;

- 10 cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

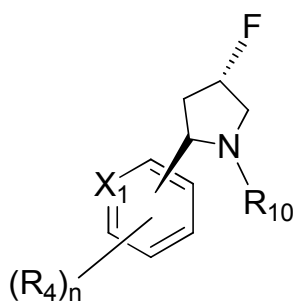
- 20 cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

R^{10} es H, y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

n es 0, 1 ó 2.

- 25 Realización 34: Tales compuestos de la fórmula (II) de la realización 33, en donde la amina de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (B):



Fórmula (B)

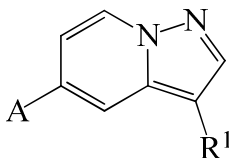
en donde:

- 30 X_1 es CH o N;

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente son para propósitos ilustrativos solamente.

REIVINDICACIONES

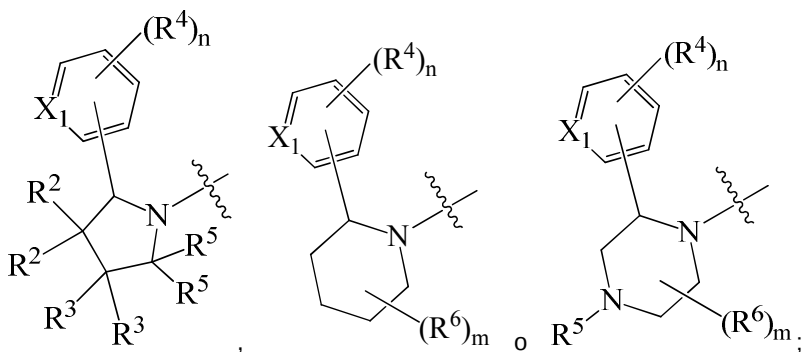
1. Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en donde:

A es



X₁ es CH o N;

10 R¹ es -C(O)NH₂, -C(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)N(R⁷)₂, -NR⁷C(O)N(R⁸)₂, -NR⁷C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)OR⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷C(O)NH₂, -C(O)NR⁷C(O)N(R⁷)₂ o H;

cada R² se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 cada R³ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -OR⁷ y halógeno, o los dos R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R² y un R³ junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

20 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, -OR⁷, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y -C(O)N(R⁷)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁷ y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, bencilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R⁶, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido,

30

un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

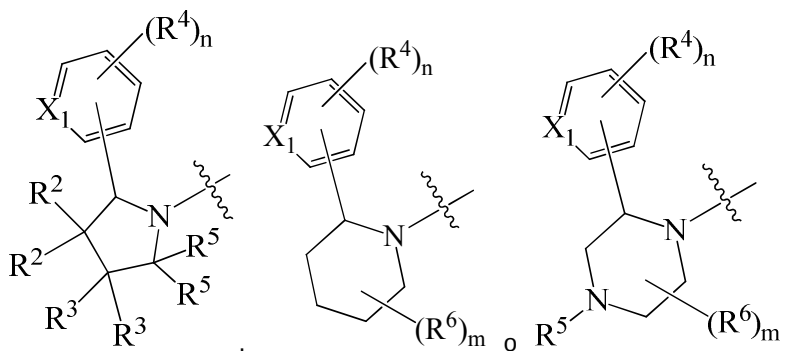
m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

A es



X_1 es CH o N;

R^1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)N(R^7)_2$, $-NR^7C(O)N(R^8)_2$, $-NR^7C(O)N(R^9)_2$; $-C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7C(O)NH_2$, $-C(O)NR^7C(O)N(R^7)_2$ o H;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, $-OR^7$ y halógeno, o los dos R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un grupo espiro ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo de carbono (C) con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo fusionado con la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, $-OR^7$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 de halógeno, -CN y $-C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, $-OR^7$ y halógeno;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 -OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de

O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono no sustituido, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 , un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que está sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

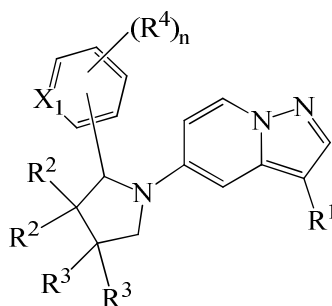
cada R^9 es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros no sustituido o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6 ;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1 ó 2,

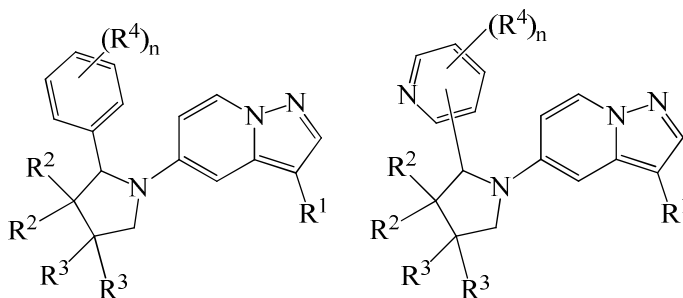
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



Fórmula (II).

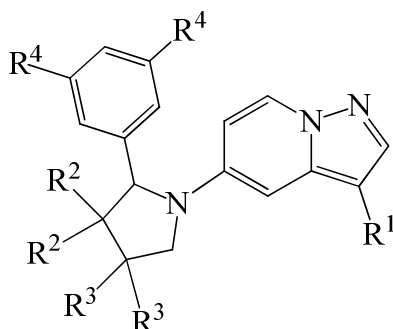
4. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II-a) o de la fórmula (II-b):



Fórmula (II-a)

Fórmula (II-b).

5. El compuesto de la reivindicación 3 o de la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (II-a) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II-c):



Fórmula (II-c).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.
- 5 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, F, -CN, -C(O)NH₂, -OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, -CN, -C(O)NH₂ y F, y en donde cada R^2 es H.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R^2 es H.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es -C(O)NH₂, -C(O)N(R^7)₂ o -C(O)OR⁷.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es -C(O)NH₂.
12. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, seleccionado a partir de:
 - 15 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
 - 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
 - (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
 - ácido 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico;
 - ácido (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxílico;
 - 20 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
 - (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
 - 5-((2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
 - (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
 - (R)-5-(2-(3-carbamoil-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida, y
 - 25 (R)-5-(2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.
13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de:
 - 5-[2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
 - 5-{2-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-pirrolidin-1-il}-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;

- N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- N-terbutil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 5 5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-il)-carbamoil]-fenil}-pirrolidin-1-il)-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
- 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo;
- N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}-carbamato de bencilo;
- 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-N-fenil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 10 {5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-il}-urea;
- 5-[(2R,4R)-2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida;
- 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida, y
- (3S,5R)-1-{3-carbamoil-pirazolo-[1,5-a]-piridin-5-il}-5-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxamida.
14. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de:
- 15 5-[(2R,4S)-2-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.
15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de:
- N-etil-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxamida.
16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de:
- 5-[(2R,4S)-4-ciano-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.
- 20 17. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de:
- 5-[(2R,4S)-4-carbamoil-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-carboxilato de etilo.
18. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en terapia.
- 25 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en la que está implicada una actividad de cinasa TRK, en donde la enfermedad se selecciona a partir de carcinoma papilar de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, dolor, caquexia, dermatitis y asma.