

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 331**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2013 PCT/US2013/069729**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078323**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2013 E 13795946 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2922844**

54 Título: **Compuestos de N-pirrolidinilo, N'-pirazolilurea, tiourea, guanidina y cianoguanidina como inhibidores de la cinasa TrkA**

30 Prioridad:

13.11.2012 US 201261725913 P

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

19.04.2018

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
 3200 Walnut Street
 Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, SHELLEY;
 BRANDHUBER, BARBARA, J.;
 KERCHER, TIMOTHY;
 KOLAKOWSKI, GABRIELLE, R. y
 WINSKI, SHANNON, L.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 664 331 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-pirrolidinilo, N'-pirazolilurea, tiourea, guanidina y cianoguanidina como inhibidores de la cinasa TrkA

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para elaborar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a compuestos de pirrolidinilurea, tiourea, guanidina y cianoguanidina que exhiben inhibición de la cinasa TrkA, y que son útiles en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico.

Los regímenes de tratamiento actuales para cuadros de dolor utilizan varias clases de compuestos. Los opiáceos (tales como morfina) tienen varios inconvenientes incluyendo efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos, así como el potencial de adicciones. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE tales como los de tipo COX-1 o COX-2) tienen también inconvenientes, incluyendo una eficacia insuficiente en el tratamiento de dolor grave. Además, los inhibidores de COX-1 pueden causar úlceras de la mucosa. Por consiguiente, existe una necesidad continua de tratamientos nuevos y más efectivos para el alivio del dolor, especialmente dolor crónico.

Las Trk son tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamado neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas, están (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, señalización y supervivencia de células neuronales (Patapoutian A. y col., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina han demostrado ser efectivos en numerosos modelos animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA tales como RN-624 han mostrado ser eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Woolf, C.J. y col. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P.K. y col. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S.B. y col., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *NeuroReport* 8, 807-810; Shelton, D. L. y col. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. y col. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. y col. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. y col. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) y modelos animales de dolor neuropático (Ramer, M. S. y Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. y col. (1999); Herzberg, U. y col., *Pain* 79, 265-274 (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. y col. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. y col. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. y col. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120).

Se ha mostrado también que el NGF secretado por células tumorales y macrófagos invasores tumorales estimula directamente la TrkA localizada en fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos tumorales tanto en ratones como en ratas, se demostró que neutralizar NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer en un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de morfina. Debido a que la cinasa TrkA puede servir como mediador de respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras cinasas Trk pueden proporcionar un tratamiento efectivo para estados de dolor crónico.

La bibliografía reciente ha mostrado también que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de cinasas Trk están asociadas a muchos cánceres, incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), de ovario (Davidson, B., y col., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., y col., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), pág. 32-36), cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., y col., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10 (6), pág. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. y col., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), pág. 1431-1434), carcinoma pulmonar (Ricci A., y col., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), pág. 439-446), cáncer de mama (Jin, W., y col., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), pág. 1939-1947), glioblastoma (Wadhwa, S., y col., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), pág. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., y col., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), pág. 1932-1944), cáncer secretor de mama (Euthus, D.M., y col., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), pág. 347-348), cáncer de glándula salival (Li, Y.-G., y col., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16 (6), pág. 428-430), carcinoma papilar del tiroides (Greco, A., y col., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), pág. 44-49) y leucemia mielóide del adulto (Eguchi, M., y col., *Blood* 1999, 93 (4), pág. 1355-1363). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores no selectivos de TrkA, B y C de molécula pequeña eran eficaces tanto en la inhibición del crecimiento

tumoral como la detención de la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169: 107-114; Meyer, J. y col. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232: 90-98; Eric Adriaenssens, E., y col. *Cancer Res* (2008) 68: (2) 346-351).

5 Además, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha mostrado que es efectiva en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos de NGF o inhibidores no selectivos de TrkA de molécula pequeña. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha implicado en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias incluyendo asma (Freund-Michel, V; Frossard, N., *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; y col. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), síndrome de dolor de vejiga (Liu, H.-T., y col., (2010) *BJU International*, 106 (11), pág. 1681-1685), enfermedades intestinales inflamatorias incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, y col., *Gut* (2000) 46(5), 670-678) y enfermedades cutáneas inflamatorias tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C., y col. *Archives of Dermatological Research* (2006) 298(1), 31-37), eccema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P., y col., *J. Investigative Dermatology* (2004) 122(3), 812-819).

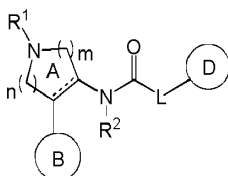
15 Se cree también que el receptor TrkA es crítico para el proceso patológico de la infección parasitaria de *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en hospedadores humanos (de Melo-Jorge, M. y col., *Cell Host & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

20 Los inhibidores de Trk pueden encontrar uso también en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tal como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, apareciendo en hasta un 70 % de los pacientes con cáncer de mama o próstata avanzado y en aproximadamente un 15 a 30 % de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor grave, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, lo agentes que puedan inducir la apoptosis de osteoblastos proliferantes serían altamente ventajosos. Se ha observado la expresión de receptores TrkA en la zona de formación ósea en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asami, y col., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asami y col.). Recientemente, se ha demostrado que un inhibidor de Trk inhibe la señalización activada por neurotrofinas que se unen a los tres receptores Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, y col., (2002) 62, 986-989). Estos datos apoyan el fundamento del uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tales como metástasis óseas en pacientes de cáncer.

35 Los inhibidores de Trk pueden encontrar uso también en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como el síndrome de Sjogren (Fauchais, A.L., y col., (2009) *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(1), pág. 50-57), endometriosis (Barcena De Arellano, M.L., y col., (2011) *Reproductive Sciences*, 18(12), pág. 1202-1210; Barcena De Arellano, y col., (2011) *Fertility and Sterility*, 95(3), pág. 1123-1126; Cattaneo, A., (2010) *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 12(1), pág. 94-106), neuropatía periférica diabética (Kim, H.C., y col., (2009) *Diabetic Medicine*, 26 (12), pág. 1228-1234; Siniscalco, D., y col., (2011) *Current Neuropharmacology*, 9(4), pág. 523-529; Ossipov, M.H., (2011) *Current Pain and Headache Reports*, 15(3), pág. 185-192), y prostatitis y síndrome de dolor pélvico (Watanabe, T., y col., (2011) *BJU International*, 108(2), pág. 248-251; y Miller, L.J., y col., (2002) *Urology*, 59(4), pág. 603-608).

45 Son conocidas varias clases de inhibidores de cinasas Trk de molécula pequeña que se dice que son útiles para tratar dolor o cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

50 La publicación de solicitud internacional WO 2010/032856 describe compuestos representados por la fórmula



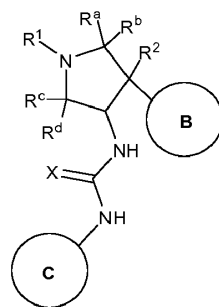
donde el anillo B es un anillo aromático, el anillo D es un anillo aromático y L es NR^3 , $NR^3C(R^{4a}R^{4b})$, O u $OC(R^{4a}R^{4b})$, que se afirma que son antagonistas de receptor de taquicinina.

55

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los compuestos de pirrolidinilurea, tiourea, guanidina y cianoguanidina son inhibidores de TrkA y útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea. Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico, y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

Más específicamente, se proporcionan en la presente memoria compuestos de Fórmula I:

**I**

o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans* y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^c, R^d, X, anillo B y anillo C son como se definen en la presente memoria.

Otro aspecto de la presente divulgación describe procedimientos de tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por TrkA, que comprenden administrar a un mamífero necesitado de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención o un estereoisómeros, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad y trastornos incluyen dolor crónico y agudo, incluyendo pero sin limitación dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea. En otra realización, la enfermedad y trastornos incluyen, pero sin limitación, cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico, y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas. En un aspecto, el tratamiento incluye tratar el mamífero con un compuesto de esta invención en combinación con un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad y trastornos tales como dolor crónico y agudo, incluyendo pero sin limitación dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea. Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad y trastornos seleccionados de entre cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico, y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad y trastornos tales como dolor crónico y agudo, incluyendo pero sin limitación dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad y trastornos seleccionados de entre cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico, y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

Otro aspecto de la presente divulgación describe intermedios para preparar compuestos de Fórmula I.

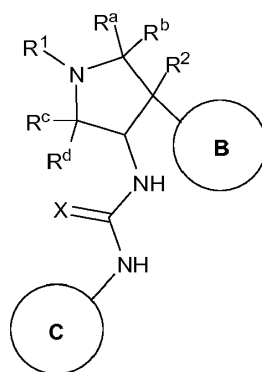
Otro aspecto de la presente invención incluye procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente memoria compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por TrkA.

Se encontró que un compuesto representativo de la invención (véase la Tabla B a continuación) era altamente selectivo de TrkA frente a un panel de aproximadamente otras 230 cinasas a concentración 10 μ M. Además, se encontró que los compuestos de la invención, tales como aquellos mostrados en la Tabla A a continuación, eran al menos 1000 veces más selectivos por TrkA frente a p38 α .

Una realización proporciona un compuesto seleccionado de entre compuestos de Fórmula I:



I

o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;
 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C),
 o R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C), y R^a y R^b , junto con el átomo al que están enlazados, forman un anillo de ciclopropilo;

X es O, S, NH o N-CN;

R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-sulfanil)alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), cianoalquilo (1-6C), aminocarbonilalquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), dihidroxialquilo (2-6C), alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-amino)alquilo (1-3C), (alcoxi 1-4C-carbonil)alquilo (1-6C), aminoalquilo (1-6C), hidroxialcoxi (1-3C)alquilo (1-6C), di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo (1-6C), hidroxitrifluoroalquilo (1-6C), (alcoxi 1-4C-carbonil)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) o hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

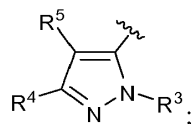
R^2 es H, F u OH;

el anillo B es Ar^1 o $hetAr^1$;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF_3 , CF_3O- , alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente

seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo (1-2C); el anillo C es



5

R³ es H, alquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo (3-7C), hetAr², o un anillo carbocíclico con puente C5-C8;

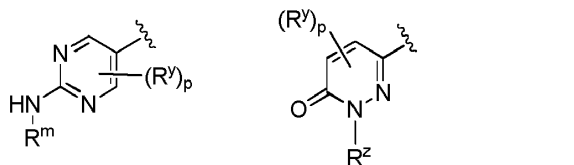
Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N y O;

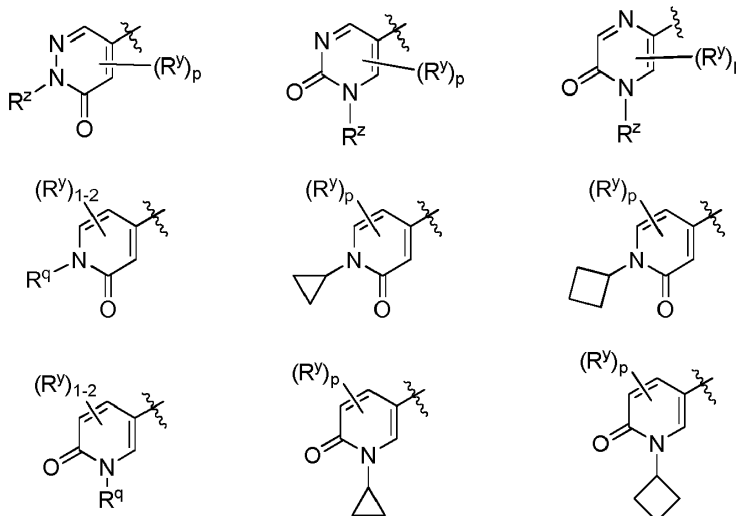
hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno;

15

R⁴ se selecciona de entre (alquil 1-6C)SO₂-, (alquil 1-6C)-C(=O)- y de las estructuras:



20



25

R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);

R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

p es 0, 1 o 2;

30

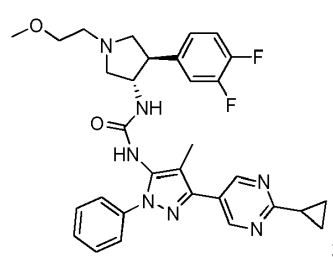
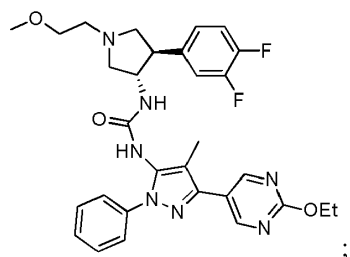
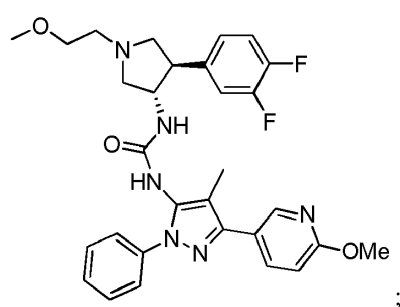
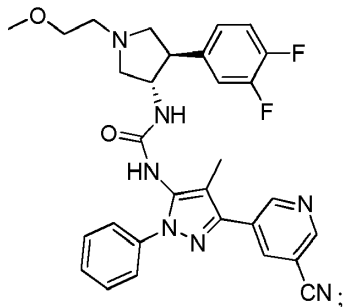
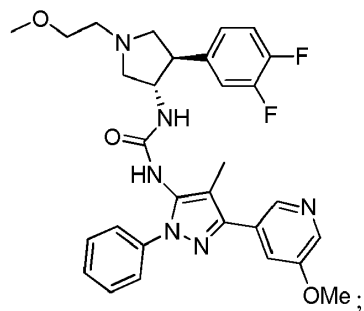
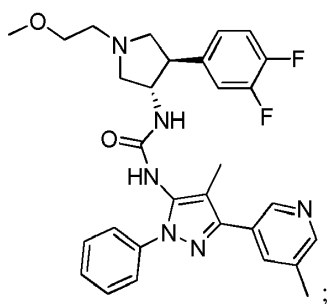
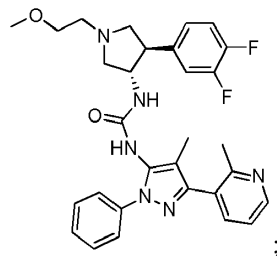
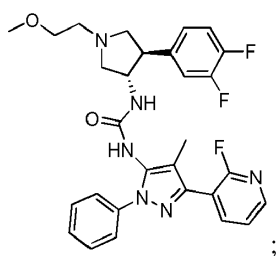
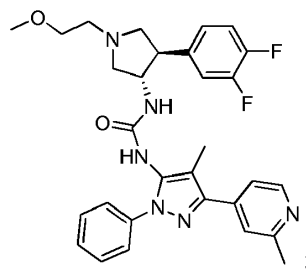
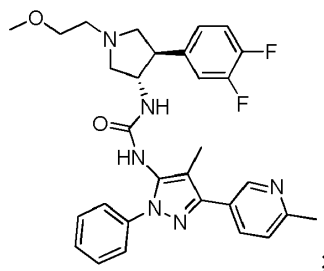
R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y

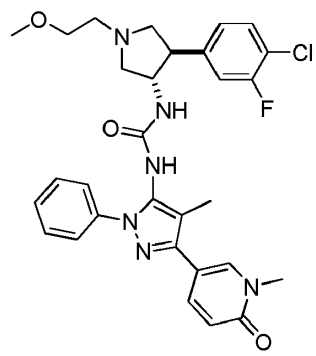
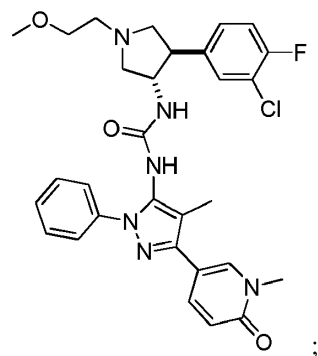
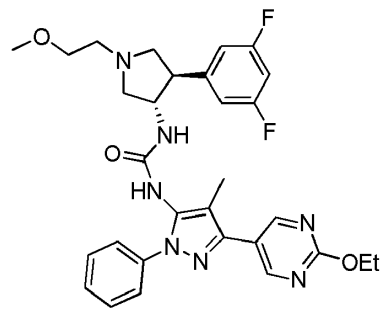
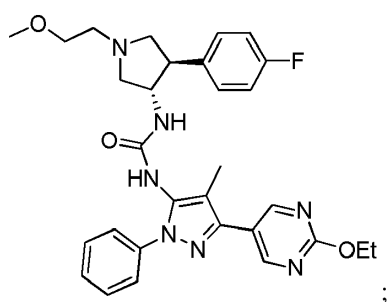
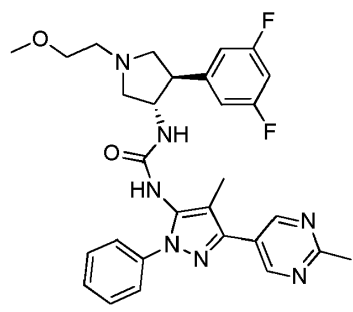
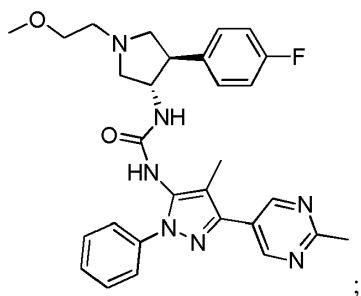
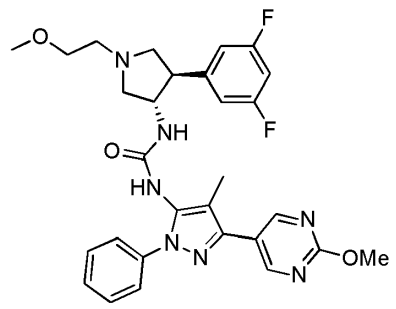
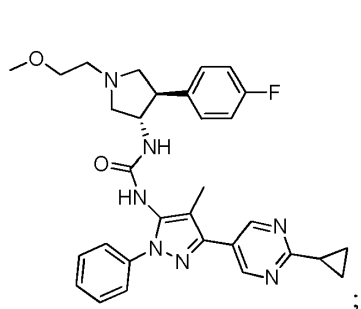
R⁵ es H, alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), halógeno, CN, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo (1-4C), (alquil 1-4C)-OC(=O)-, alquil (1-6C)sulfanilo, fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C)], cicloalquilo (3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido;

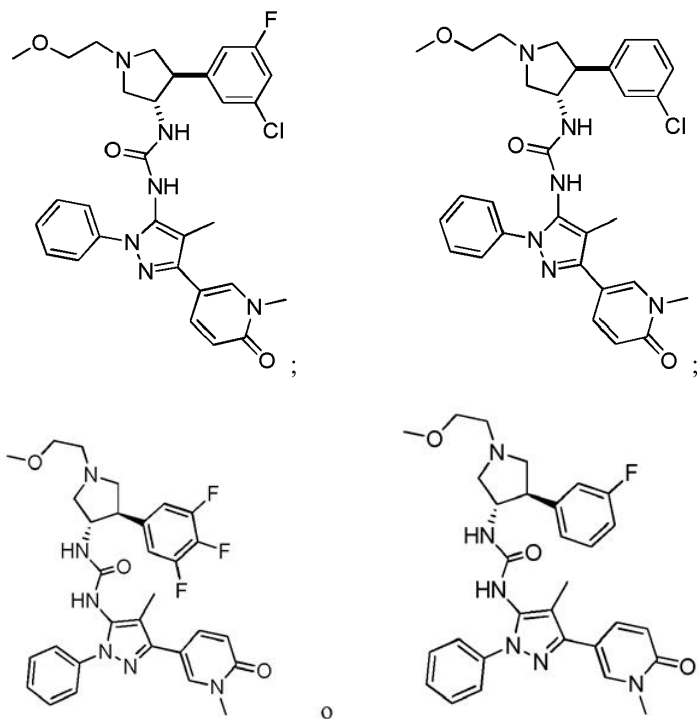
35

o

- de los compuestos de las siguientes fórmulas:







5 o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos donde R^4 es distinto de (alquil 1-6C)-SO₂- y (alquil 1-6C)C(=O)-.

10 Se entiende que en aspectos donde dos o más radicales se usan en sucesión para definir un sustituyente enlazado con una estructura, el primer radical nombrado se considera que es terminal y el último radical nombrado se considera que está enlazado con la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, el radical "alcoxialquilo" está enlazado con la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

15 Los términos "alquilo (1-6C)", "alquilo (1-4C)" y "alquilo (1-3C)" como se usan en la presente memoria hacen referencia a radicales hidrocarburo monovalentes lineales saturados de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono y uno a tres átomos de carbono, respectivamente, o a un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, tres a cuatro átomos de carbono o tres átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

25 "Alquil (1-6C)-sulfanilo" como se usa en la presente memoria hace referencia a un grupo (alquil 1-6C)-S- donde el radical está en el átomo de azufre y la porción (alquilo 1-6C) es como se define anteriormente. Los ejemplos incluyen metilsulfanilo (CH₃S-) y etilsulfanilo (CH₂CH₂S-).

30 "Alcoxi (1-4C)", "alcoxi (1-3C)" y "alcoxi (1-6C)" hacen referencia a un radical -OR donde R es alquilo (1-4C), alquilo (1-3C), alquilo (1-6C) o alquilo (2-6C), respectivamente, como se define anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi y similares.

35 "(Alcoxi 1-4C-carbonilo)alquilo (1-6C)" significa un grupo alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde uno de los carbonos está sustituido con un grupo (alcoxi 1-4C)carbonilo como se define en la presente memoria.

"(Alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo (1-6C)" significa un grupo alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde

uno de los carbonos está sustituido con tres fluoros, y otro carbono está sustituido con un grupo alcoxi (1-3C) como se define en la presente memoria.

5 "(Alcoxi 1-4C-carbonil)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C)" significa un grupo (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxi (1-4C)-carbonilo, es decir, un grupo alquil-O-C(=O)- .

10 "Amino" significa un grupo -NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo (1-3C) como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen $\text{H}_2\text{N-}$, $\text{CH}_3\text{NH-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ y similares.

15 "Aminoalquilo (1-6C)" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo -NRR' , donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (1-3C) como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen aminometilo, metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo y similares.

"Aminocarbonilo" significa un radical RR'NCO- , donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo (1-6C) como se definen en la presente memoria. Los ejemplos incluyen $\text{H}_2\text{NCO-}$, dimetilaminocarbonilo y similares.

20 "Aminocarbonilalquilo (1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo aminocarbonilo como se define en la presente memoria, p.ej., 2-aminocarboniletilo, 1-, 2- o 3-dimetilaminocarbonilpropilo y similares.

25 "Hidroxicarbonilo" significa HOC(=O)- .

"Cianoalquilo (1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un grupo ciano (CN).

30 "Cicloalquilo (3-6C)" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35 "Di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C)" significa un grupo alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde dos carbonos están sustituidos cada uno con un grupo alcoxi (1-3C) como se define en la presente memoria.

"Dihidroxi alquilo (2-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con dos grupos hidroxilo (OH), a condición de que los dos grupos hidroxilo no estén ambos en el mismo átomo de carbono.

40 "Halógeno" como se usa en la presente memoria significa F, Cl, Br o I.

"Heterociclo" hace referencia a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más heteroátomos de anillo como se enumera para el grupo heterocíclico específico, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definen para ese grupo heterocíclico particular.

45 "Heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillo insaturado de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos como se enumera para el grupo heteroarilo específico, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definen para ese grupo heteroarilo particular.

50 "Hidroxi alquilo (1-6C)" e "hidroxi alquilo (1-4C)" significan un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono o tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo (OH).

55 "Hidroxi(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C)" significa un grupo (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde uno de los carbonos está sustituido con un grupo hidroxilo.

60 "Monofluoroalquilo (1-6C)", "difluoroalquilo (1-6C)" y "trifluoroalquilo (1-6C)" hacen referencia a un grupo alquilo (1-6C) como se define en la presente memoria, donde uno a tres átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.

"Tetrafluoroalquilo (2-6C)" y "pentafluoroalquilo (2-6C)" hacen referencia a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, donde cuatro a cinco átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.

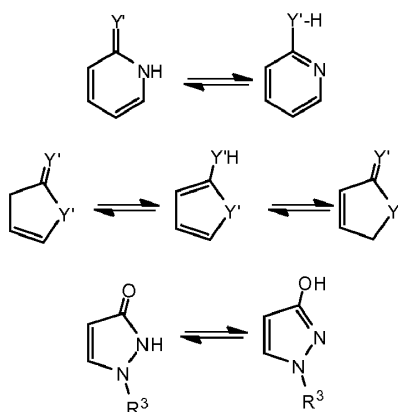
"(Trifluorometoxi)alquilo (1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono sustituido con un grupo $\text{CF}_3\text{O}-$.

10 "Trifluoro(alquil 1-3C)amido" significa un grupo $(\text{alquil } 1-3\text{C})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ donde uno de los carbonos está sustituido con tres fluoros.

"Trifluoroalcoxi (1-3C)" significa un grupo alcoxi (1-3C) como se define en la presente memoria, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con tres fluoros.

15 "(Sulfanil 1-3C)alquilo (1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono sustituido con un grupo $(1-3\text{C})\text{S}-$.

20 Debería señalarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos heteroarilo o heterocíclicos sustituidos con heteroátomos y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos generales y específicos:



30 donde $\text{Y}' = \text{O}, \text{S}$ o NR , y aunque se nombra, describe, exhibe y/o reivindica una forma en la presente memoria, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas inherentemente en tal nombre, descripción, exhibición y/o reivindicación.

35 En una realización de Fórmula I, $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c$ y R^d se seleccionan independientemente de entre H y metilo. En una realización, $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c$ y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a es metilo y R^b, R^c y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a y R^b son metilo y R^c y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a, R^b y R^c son hidrógeno y R^d es metilo. En una realización, R^a y R^b son hidrógeno y R^c y R^d son metilo.

En una realización, R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C), y R^a y R^b , junto con el átomo al que están enlazados, forman un anillo de ciclopropilo.

40 En una realización, X es O.

En una realización, X es S.

45 En una realización, X es NH.

En una realización, X es N-CN.

50 En una realización, R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), por ejemplo metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo y 2-metoxipropilo. Los ejemplos particulares incluyen 2-metoxietilo y 2-metoxipropilo que tienen las estructuras:



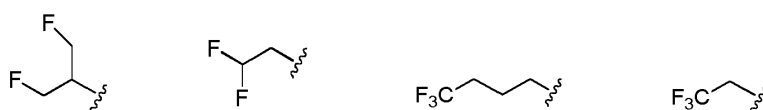
En una realización, R¹ es 2-metoxietilo.

5

En una realización, R¹ es (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), por ejemplo (trifluorometoxi)etilo, (trifluorometoxi)propilo y similares. En una realización, R¹ es (trifluorometoxi)etilo.

10 En una realización, R¹ es (sulfanil 1-3C)alquilo (1-6C), por ejemplo metilsulfaniletilo, etilsulfaniletilo y similares. En una realización, R¹ es metilsulfaniletilo.

En una realización, R¹ es monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C) o trifluoroalquilo (1-6C). En una realización, R¹ es 1,3-difluoroprop-2-ilo, 2,2-difluoroetilo, 4,4,4-triflorobutilo o 2,2,2-trifluoroetilo que tienen las estructuras:



15

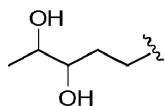
En una realización, R¹ es tetrafluoroalquilo (2-6C) o pentafluoroalquilo (2-6C). En una realización, R¹ es 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo.

20 En una realización, R¹ es cianoalquilo (1-6C). En una realización, R¹ es 2-cianoetilo.

En una realización, R¹ es aminocarbonilalquilo (1-6C). En una realización, R¹ es aminocarbonilmetilo. En una realización, R¹ es metilaminocarbonilmetilo que tiene la fórmula MeNHC(=O)CH₂-.

25 En una realización, R¹ es hidroxialquilo (1-6C). En una realización, R¹ es 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo.

En una realización, R¹ es dihidroxialquilo (2-6C). En una realización, R¹ es la estructura:

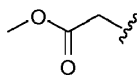


30

En una realización, R¹ es alquilo (1-6C). En una realización, R¹ es metilo, etilo o propilo.

35 En una realización, R¹ es (alquil 1-3C-amino)alquilo (1-3C), que es un grupo alquilo (1-3C) que está sustituido con un grupo (alquil 1-3C)amino, por ejemplo, un grupo (alquil 1-3C)-NH- tal como metilamino. En una realización, R¹ es (2-metilamino)etilo.

En una realización, R¹ es (alcoxi 1-4C-carbonil)alquilo (1-6C). En una realización, R¹ es metoxicarbonilmetilo que tiene la estructura:



40

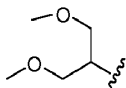
En una realización, R¹ es aminoalquilo (1-6C), tal como metilaminoalquilo (1-6C). En una realización, R¹ es 2-metilaminoetilo.

45 En una realización, R¹ es hidroxi(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C). Los ejemplos incluyen hidroximetoxialquilo (1-6C). En una realización, R¹ se selecciona de entre las estructuras:



En una realización, R^1 es di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C). Los ejemplos incluyen dimetoxialquilo (1-6C). En una realización, R^1 es 1,3-dimetoxiprop-2-ilo que tiene la estructura:

5

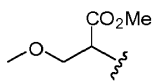


En una realización, R^1 es (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo (1-6C). Los ejemplos incluyen metoxitri-fluoroalquilo (1-6C). En una realización, R^1 es 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilo.

10 En una realización, R^1 es hidroxitri-fluoroalquilo (1-6C). En una realización, R^1 es 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo.

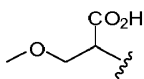
En una realización, R^1 es (alcoxi 1-4C-carbonil)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C). Los ejemplos incluyen (metoxicarbonil)metoxialquilo (1-6C). En una realización, R^1 es un grupo que tiene la estructura:

15



En una realización, R^1 es hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C). Los ejemplos incluyen (metoxicarbonil)hidroxialquilo (1-6C). En una realización, R^1 es un grupo que tiene la estructura:

20



En una realización, R^1 se selecciona de entre (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C) y trifluoroalquilo (1-6C).

25 En una realización, R^2 es H.

En una realización, R^2 es F.

En una realización, R^2 es OH.

30

En una realización de Fórmula I, el anillo B es Ar^1 , donde Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF_3 , CF_3O- , alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN. En una realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF_3 , alcoxi (1-4C) y CN. En una realización, Ar^1 es fenilo

35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre F, Cl, CF_3 , MeO y CN.

En una realización, el anillo B cuando se representa por Ar^1 se selecciona de entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4,5-

40 trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-cianofenilo y 3-ciano-4-fluorofenilo.

En una realización, el anillo B es Ar^1 , donde Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más F o Cl. En una realización, Ar^1 es 3-fluorofenilo, 4-

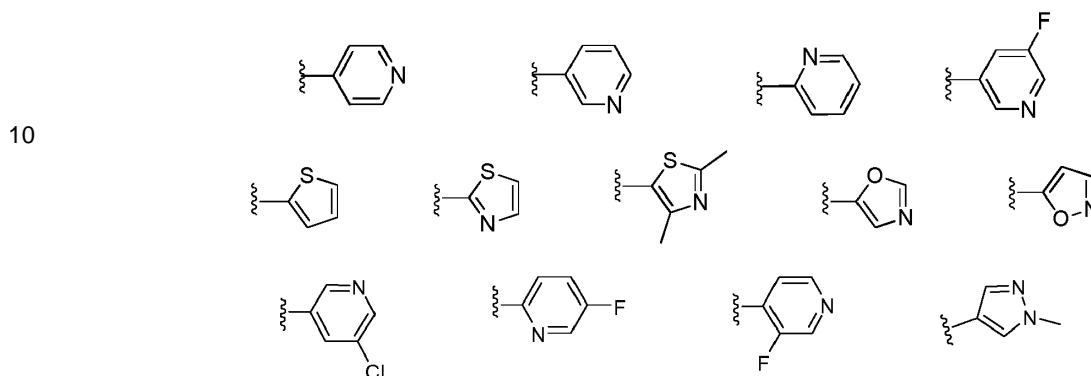
45 fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo o 4-cloro-3-fluorofenilo.

En una realización de Fórmula I, el anillo B es $hetAr^1$, donde $hetAr^1$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, S y O, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF_3 , NH_2 e hidroxialquilo (1-2C). En una realización, el anillo B es $hetAr^1$, donde $hetAr^1$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que

50 tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF_3 , NH_2 e hidroxialquilo (1-2C). Los ejemplos de anillo B incluyen anillos de piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo opcionalmente

sustituídos con 1-2 grupos independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo (1-2C). En una realización, el anillo B es un anillo de piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C).

- 5 En una realización, el anillo B cuando se representa por hetAr¹ se selecciona de entre pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-2-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-cloropirid-3-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-4-ilo y 1-metilpirazol-4-ilo que tienen las estructuras:



- 15 En una realización, el anillo B es un anillo de piridilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno.

Se hará referencia ahora al anillo C:



En una realización, R³ es H.

- 25 En una realización, R³ es alquilo (1-6C). En una realización, R³ es metilo o etilo.

En una realización, R³ es hidroxialquilo (1-6C). En una realización, R³ es 2-hidroxietilo.

- 30 En una realización, R³ es Ar², donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C). En una realización, R³ es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-(hidroximetil)fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo y 3-cloro-2-fluorofenilo. Los ejemplos particulares de R³ cuando se representa por Ar² incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo y 4-metilfenilo.

En una realización, R³ es fenilo.

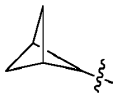
- 35 En una realización, R³ es hetCyc¹, donde hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N y O. En una realización, R³ es un anillo de pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo o morfolinilo. En una realización, R³ es tetrahydro-2H-piran-4-ilo.

- 40 En una realización, R³ es cicloalquilo (3-7C). En una realización, R³ es ciclohexilo.

- 45 En una realización, R³ es hetAr², donde hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno. En una realización, R³ es un tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, piridazinilo o 3-cloropirid-5-ilo.

- 5 En una realización, R^3 es un anillo carbocíclico con puente C5-C8. Un ejemplo incluye la estructura:

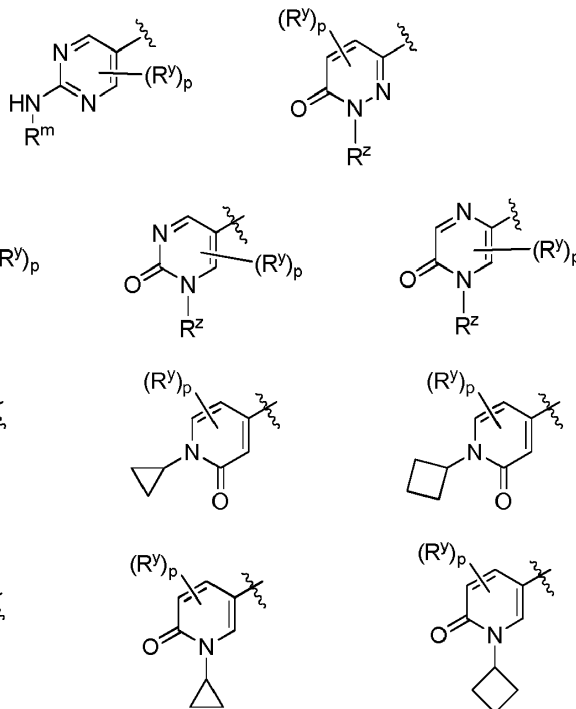


- 10 En una realización, R^3 se selecciona de entre Ar^2 , $hetAr^2$ y alquilo (1-6C).

En una realización, R^3 se selecciona de entre Ar^2 y $hetAr^2$.

En una realización, R^3 se selecciona de entre Ar^2 .

- 15 En una realización de Fórmula I, R^4 se selecciona de entre (alquil 1-6C)SO₂-, (alquil 1-6C)C(=O)- y de las estructuras:



20

25

donde R^m , R^q , R^y , R^z y p son como se definen para la Fórmula I.

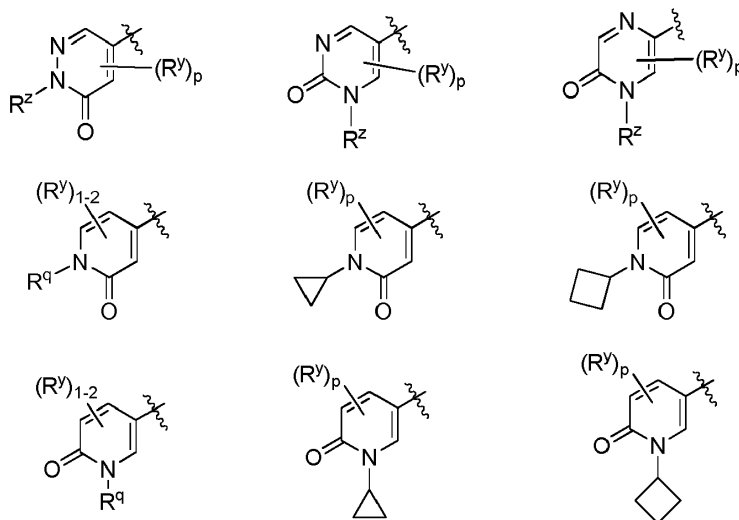
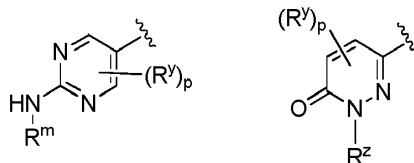
En una realización de Fórmula I, R^4 se selecciona de entre (alquil 1-6C)SO₂- y (alquil 1-6C)C(=O)-.

- 30 En una realización de Fórmula I, R^4 es (alquil 1-6C)SO₂-. En una realización, R^4 es CH₃SO₂-.

En una realización de Fórmula I, R^4 es (alquil 1-6C)C(=O)-. En una realización, R^4 es CH₃C(=O)-.

En una realización de Fórmula I, R^4 se selecciona de entre las estructuras:

35

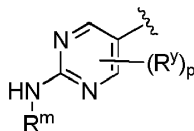


5

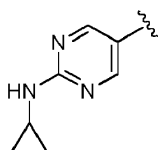
donde R^m , R^q , R^y , R^z y p son como se definen para la Fórmula I.

10

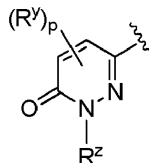
En una realización de Fórmula I, R^4 es



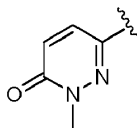
15 donde R^m , R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1. En una realización, R^4 tiene la estructura:



20 En una realización de Fórmula I, R^4 es

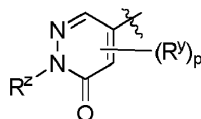


25 donde R^z , R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^z es alquilo (1-3C). En una realización, R^z es metilo. En una realización, R^z es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^z es CF_3 . En una realización, R^z es ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1. En una realización, R^4 tiene la estructura:



En una realización de Fórmula I, R⁴ es

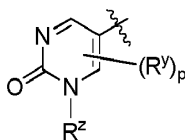
5



donde R^z, R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^z es alquilo (1-3C). En una realización, R^z es metilo. En una realización, R^z es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^z es CF₃. En una realización, R^z es ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1.

10

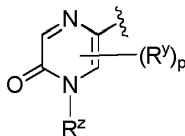
En una realización de Fórmula I, R⁴ es



15 donde R^z, R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^z es alquilo (1-3C). En una realización, R^z es metilo. En una realización, R^z es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^z es CF₃. En una realización, R^z es ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1.

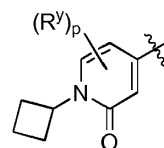
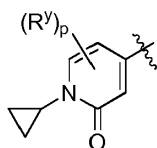
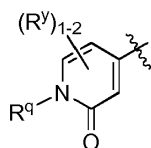
En una realización de Fórmula I, R⁴ es

20



25 donde R^z, R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^z es alquilo (1-3C). En una realización, R^z es metilo. En una realización, R^z es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^z es CF₃. En una realización, R^z es ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1.

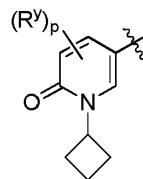
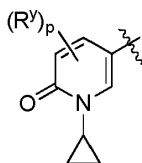
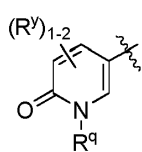
En una realización de Fórmula I, R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



30

donde R^q, R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^q es alquilo (1-3C). En una realización, R^q es metilo. En una realización, R^q es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^q es CF₃. En una realización, p es 0. En una realización, p es 1.

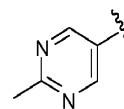
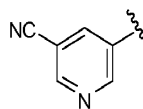
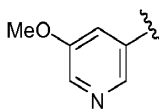
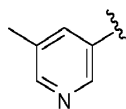
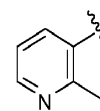
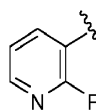
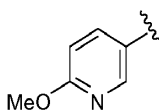
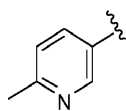
35 En una realización de Fórmula I, R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



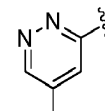
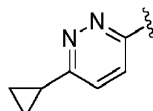
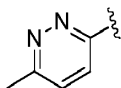
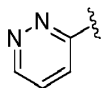
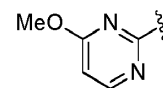
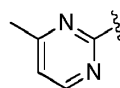
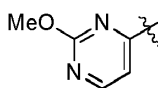
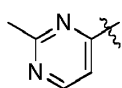
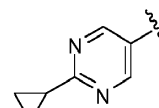
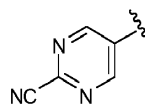
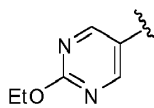
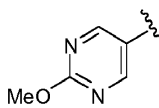
donde R^q , R^y y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^q es alquilo (1-3C). En una realización, R^q es metilo. En una realización, R^q es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^q es CF_3 . En una realización, p es 0. En una realización, p es 1.

En una realización, R^q es alquilo (1-3C). En una realización, R^q es metilo. En una realización, R^q es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, R^q es CF_3 .

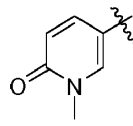
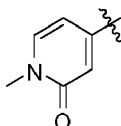
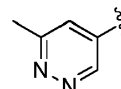
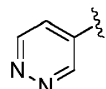
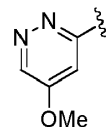
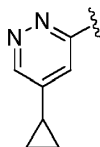
10 En una realización de Fórmula I, R^4 se selecciona de entre las siguientes estructuras:



15



20



25

En una realización, R^5 es H.

En una realización, R^5 es alquilo (1-6C). En una realización, R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. En una realización, R^5 es metilo.

30

En una realización, R^5 es monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C) o pentafluoroalquilo (2-6C). En una realización, R^5 es fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo,

1,3-difluoroprop-2-ilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropilo o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

5 En una realización, R⁵ es halógeno. En una realización, R⁵ es F. En una realización R⁵ es Cl. En una realización, R⁵ es Br.

En una realización, R⁵ es CN.

En una realización, R⁵ es alcoxi (1-4C). En una realización, R⁵ es metoxi o etoxi.

10

En una realización, R⁵ es hidroxialquilo (1-4C). En una realización, R⁵ es hidroximetilo o 3-hidroxipropilo.

En una realización, R⁵ es (alquil 1-4C)OC(=O)-. En una realización, R⁵ es CH₃CH₂OC(=O)-.

15 En una realización, R⁵ es alquil (1-6C)sulfanilo. En una realización, R⁵ es metilsulfanilo (MeS)-.

En una realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C). En una realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre F, Cl, metilo, etilo, metoxi y etoxi. En una realización, R⁵ es fenilo.

20

En una realización, R⁵ es cicloalquilo (3-4C). En una realización, R⁵ es ciclopropilo. En una realización R⁵ es ciclobutilo.

25 En una realización, R⁵ es amino. En una realización, R⁵ es NH₂.

En una realización, R⁵ es aminocarbonilo. En una realización, R⁵ es H₂NC(=O)-.

En una realización, R⁵ es trifluoro(alquil 1-3C)amido. En una realización, R⁵ es CF₃C(=O)NH-.

30

En una realización, R⁵ es H, halógeno, CN, alquilo (1-6C), alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquil (1-6C)sulfanilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C).

35 En una realización, R⁵ es H, halógeno, CN, alquilo (1-6C), alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C).

En una realización, R⁵ es H, halógeno o alquilo (1-6C).

40

En una realización, R⁵ es H, metilo, Cl o Br.

En una realización, la Fórmula I comprende compuestos donde:

45 el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

R^a, R^b, R^c y R^d son H;

X es O;

R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

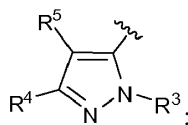
R² es H;

50

el anillo B es Ar¹;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

el anillo C es



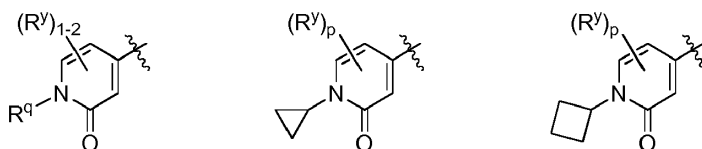
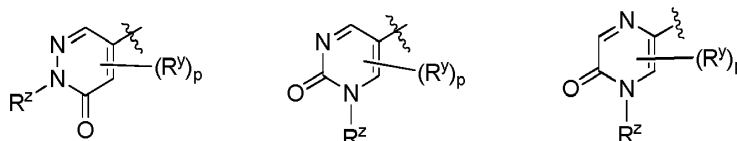
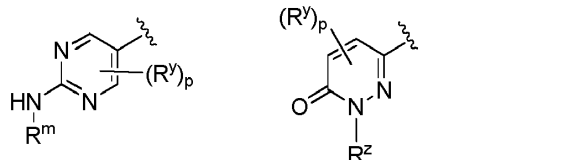
55

R³ es Ar²;

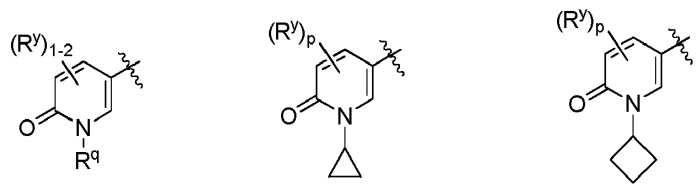
Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

R⁴ se selecciona de entre las estructuras:

5



10



R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);

R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

p es 0, 1 o 2;

R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y

R⁵ es alquilo (1-6C).

15

20

En una realización, la Fórmula I comprende compuestos donde:

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

R^a, R^b, R^c y R^d son H;

X es O;

R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

25

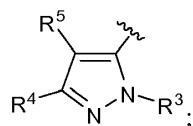
R² es H;

el anillo B es Ar¹;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

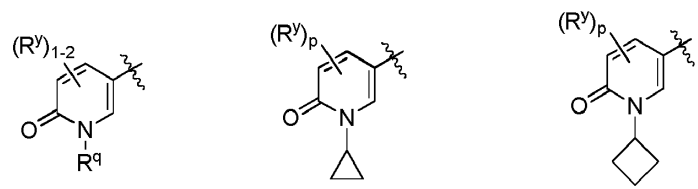
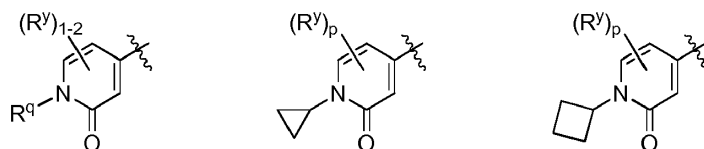
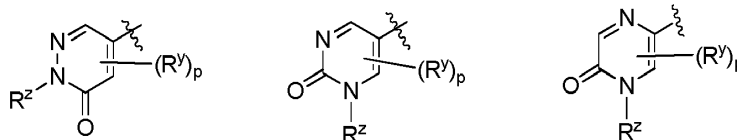
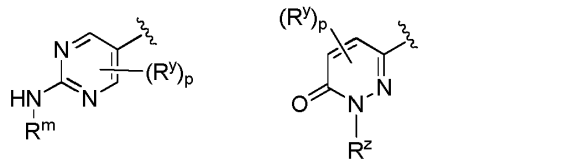
el anillo C es de fórmula

30



R³ es fenilo;

R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



5

10 R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);
 R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 p es 0, 1 o 2;
 R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y
 R^5 es alquilo (1-6C).

15

En otra realización de Fórmula I, se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula IA, donde:

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C),

20

o R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C), y R^a y R^b , junto con el átomo al que están enlazados, forman un anillo de ciclopropilo.

X es O, S, NH o N-CN;

25

R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), cianoalquilo (1-6C), aminocarbonilalquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), dihidroxialquilo (2-6C), alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-amino)alquilo (1-3C), (alcoxi 1-4C-carbonil)alquilo (1-6C), aminoalquilo (1-6C), hidroxialcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo (1-6C), hidroxitrifluoroalquilo (1-6C), alcoxi (1-4C-carbonilo)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) o hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

R^2 es H, F u OH;

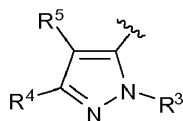
30

el anillo B es Ar^1 o $hetAr^1$;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF_3 , CF_3O- , alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

35

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF_3 , NH_2 e hidroxialquilo (1-2C);
 el anillo C es de fórmula C-1



C-1

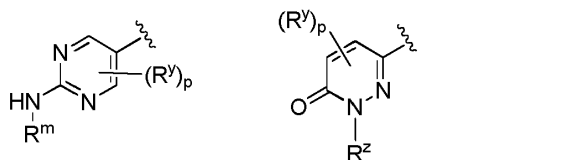
R³ es H, alquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo (3-7C), hetAr², o un anillo carbocíclico con puente C5-C8;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

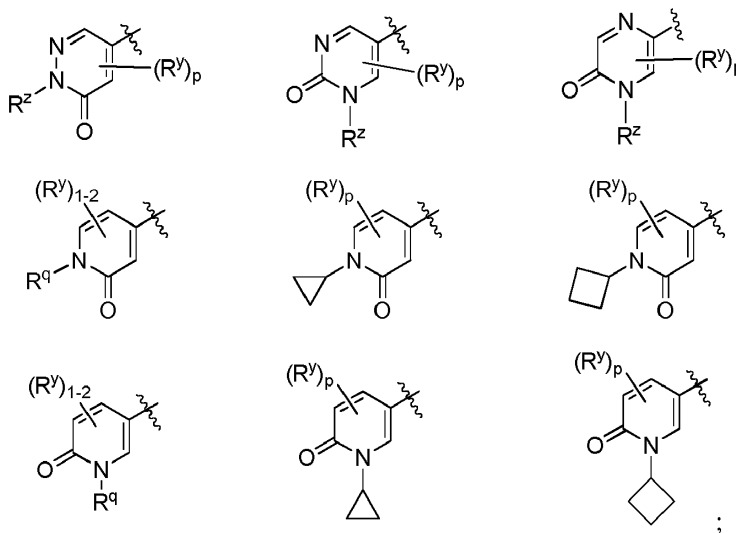
hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N y O;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno;

R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



15



20

R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);

R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

25

p es 0, 1 o 2;

R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y

R⁵ es H, alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), halógeno, CN, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo (1-4C), (alquil 1-4C)-OC(=O)-, alquil (1-6C)sulfanilo, fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C)], cicloalquilo (3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido.

30

En una realización de Fórmula IA, R^a, R^b, R^c y R^d son H.

35 En una realización de Fórmula IA, X es O.

En una realización de Fórmula **IA**, R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C).

En una realización de Fórmula **IA**, R² es H.

5 En una realización de Fórmula **IA**, el anillo B es Ar¹, donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN.

10 En una realización de Fórmula **IA**, R³ es Ar², donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C).

En una realización de Fórmula **IA**, R⁵ es alquilo (1-6C).

En una realización, los compuestos de Fórmula **IA** incluyen compuestos donde:

15

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

R^a, R^b, R^c y R^d son H;

X es O;

R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

20

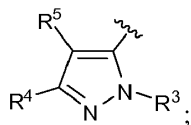
R² es H;

el anillo B es Ar¹;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

el anillo C es

25

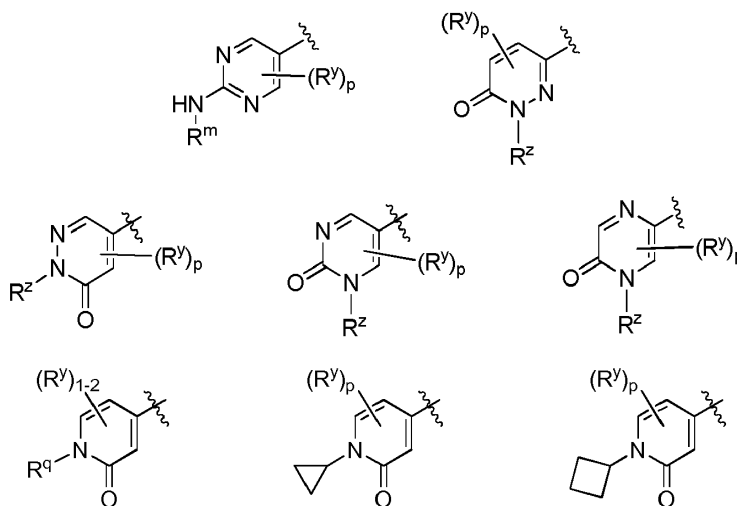


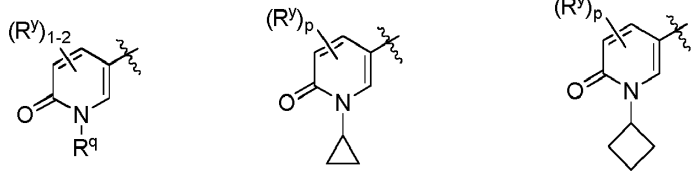
R³ es Ar²;

30 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

R⁴ se selecciona de entre las estructuras:

35



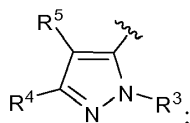


R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);
 R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 p es 0, 1 o 2;
 R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y

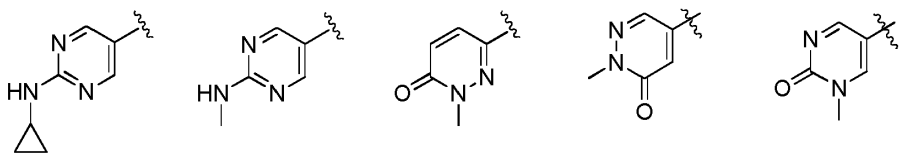
R⁵ es alquilo (1-6C).

En una realización, los compuestos de Fórmula **IA** incluyen compuestos donde:

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;
 R^a, R^b, R^c y R^d son H;
 X es O;
 R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);
 R² es H;
 el anillo B es Ar¹;
 Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
 el anillo C es



R³ es fenilo;
 R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



y

R⁵ es alquilo (1-6C).

En otra realización de Fórmula **I**, se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula **IB**, donde:

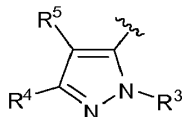
el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;
 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C),
 o R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C), y R^a y R^b, junto con el átomo al
 que están enlazados, forman un anillo de ciclopropilo.
 X es O, S, NH o N-CN;
 R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo (1-6C),
 monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C),
 pentafluoroalquilo (2-6C), cianoalquilo (1-6C), aminocarbonilalquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C),
 dihidroxialquilo (2-6C), alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-amino)alquilo (1-3C), (alcoxi 1-4C-carbonil)alquilo (1-6C),
 aminoalquilo (1-6C), hidroxialcoxi (1-3C)alquilo (1-6C), di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (alcoxi 1-
 3C)trifluoroalquilo (1-6C), hidroxitrifluoroalquilo (1-6C), alcoxi (1-4C-carbonil)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) o
 hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

R² es H, F u OH;

el anillo B es Ar¹ o hetAr¹;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

5 hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo (1-2C);
el anillo C es



10

R³ es H, alquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo (3-7C), hetAr², o un anillo carbocíclico con puente C5-C8;

15

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N y O;

20

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno;

R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

p es 0, 1 o 2; y

25 R⁵ es H, alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), halógeno, CN, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo (1-4C), (alquil 1-4C)-OC(=O)-, alquil (1-6C)sulfanilo, fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C)], cicloalquilo (3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido.

30 En una realización de Fórmula **IB**, R^a, R^b, R^c y R^d son H.

En una realización de Fórmula **IB**, X es O.

En una realización de Fórmula **IB**, R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C).

35

En una realización de Fórmula **IB**, R² es H.

En una realización de Fórmula **IB**, el anillo B es Ar¹, donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN.

40

En una realización de Fórmula **IB**, R³ es Ar², donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C).

45 En una realización de Fórmula **IB**, R⁵ es alquilo (1-6C).

En una realización, los compuestos de Fórmula **IB** incluyen compuestos donde:

el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

50

R^a, R^b, R^c y R^d son H;

X es O;

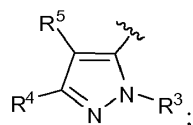
R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

R² es H;

el anillo B es Ar¹;

55

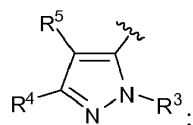
Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;
el anillo C es



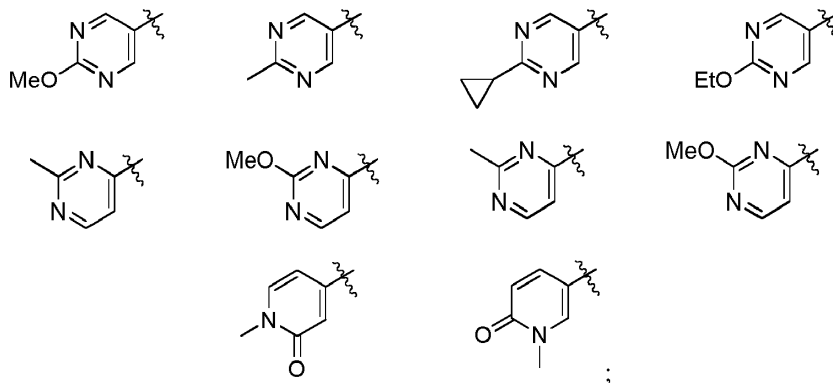
- 5 R^3 es Ar^2 ;
 Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);
 R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;
 p es 0, 1 o 2; y
 10 R^5 es alquilo (1-6C).

En una realización, los compuestos de Fórmula **IB** incluyen compuestos donde:

- 15 el anillo B y el resto $NH-C(=X)-NH$ están en configuración *trans*;
 R^a , R^b , R^c y R^d son H;
 X es O;
 R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);
 R^2 es H;
 20 el anillo B es Ar^1 ;
 Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
 el anillo C es

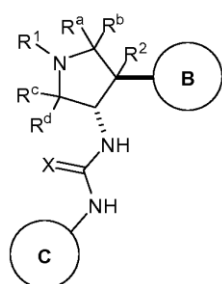


- 25 R^3 es fenilo;
 R^4 se selecciona de entre las estructuras:

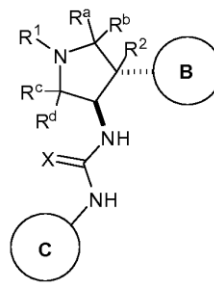


- 30 y
 35 R^5 es alquilo (1-6C).

Como se señala, el anillo B y el resto $-NH-C(=X)-NH-$ de Fórmulas **I**, **IA** y **IB** están en configuración *trans* en el anillo de pirrolidina, cuya estereoquímica relativa puede ilustrarse por la estructura genérica **A** y la estructura **B**:



Estructura A

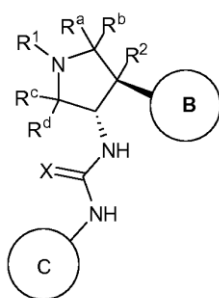


Estructura B

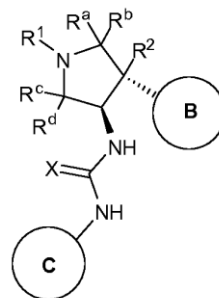
en que las barras gruesas rectas (-) y las barras discontinuas rectas (-----) indican la estereoquímica relativa.

5

En una realización de las Fórmulas I, IA y IB, el anillo B y el resto -NH-C(=X)-NH- están en *trans* en la configuración absoluta que puede ilustrarse por las estructuras genéricas C y D:



Estructura C



Estructura D

10

en que las cuñas sólidas (▲) y cuñas discontinuas (●) indican la estereoquímica absoluta.

Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos y, por consiguiente, que cualquiera de tales solvatos está incluido dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

Los compuestos de Fórmula I incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen también otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que son útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos particulares de sales incluyen sales clorhidrato y sales trifluoroacetato.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen la forma de base libre de los compuestos de los Ejemplos 1-31, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen las sales clorhidrato de los compuestos de los Ejemplos 1-31.

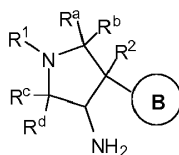
En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen las sales trifluoroacetato de los compuestos de los

Ejemplos 1-31.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se esté tratando.

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en la presente memoria, que comprende:

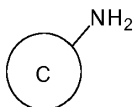
10 (a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III

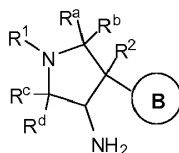
15



III

en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base; o

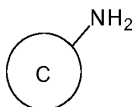
20 (b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III

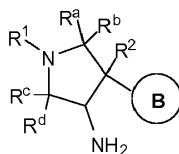
25



III

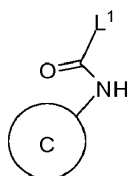
en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotiona y una base; o

30 (c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la Fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula IV

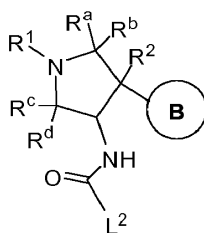


IV

donde L^1 es un grupo saliente, en presencia de una base; o

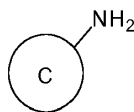
5

(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula V



V

10 donde L^2 es un grupo saliente, con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III

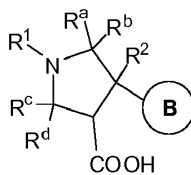


III

en presencia de una base; o

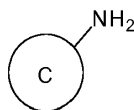
15

(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula VI



VI

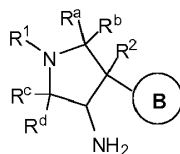
20 con difenilfosforilazida seguido de acoplamiento del intermedio activado con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III



III

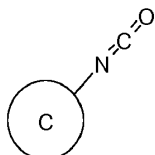
25 en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VII**



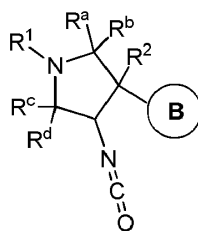
VII

5

en presencia de una base; o

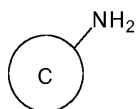
(g) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VIII**

10



VIII

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **III**

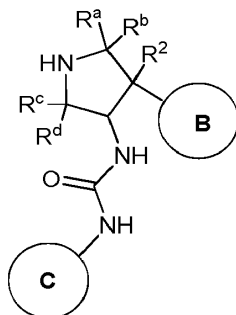


III

15

en presencia de una base; o

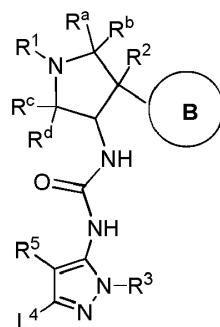
(h) para un compuesto de Fórmula I, donde R¹ es (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-sulfanil)alquilo (1-6C),
 20 monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C) o pentafluoroalquilo
 (2-6C), hacer reaccionar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula **IX**



IX

con el correspondiente compuesto que tiene (trifluorometoxi)alquil (1-6C)-L³, (sulfanil 1-3C)alquil (1-6C)-L³, monofluoroalquil (1-6C)-L³, difluoroalquil (1-6C)-L³, trifluoroalquil (1-6C)-L³, tetrafluoroalquil (2-6C)-L³ o pentafluoroalquil (2-6C)-L³, donde L³ es un átomo saliente o un grupo saliente, en presencia de una base; o

(i) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula X:



X

10

donde L⁴ es Br o OTf, y R¹, R^a, R^b, C^c, R^d, R², R³ y R⁵ son como se definen para la Fórmula I, a condición de que R⁵ no sea halógeno, con el correspondiente éster borónico o ácido borónico que tiene la fórmula:



15

respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; y

opcionalmente retirar los grupos protectores y, opcionalmente, preparar una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

En los procedimientos anteriores, el término "correspondiente" significa que las definiciones para el "compuesto correspondiente" son como se definen para la Fórmula I a menos que se afirme otra cosa.

Haciendo referencia al procedimiento (a), la base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se practica convenientemente a temperatura ambiente.

Haciendo referencia al procedimiento (b), la base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se practica convenientemente a temperatura ambiente.

30

Haciendo referencia al procedimiento (c), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMA, DMF y DCE. La reacción se practica convenientemente a temperatura ambiente.

- 5 Haciendo referencia al procedimiento (d), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCE, DMA y DMF. La reacción se practica convenientemente a temperatura ambiente.

- Haciendo referencia al procedimiento (e), la base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen tolueno y DMF. La reacción se practica convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

- Haciendo referencia al procedimiento (f), la base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, DMF y THF. La reacción se practica convenientemente a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente.

Puede prepararse un compuesto de Fórmula VII haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con carbonato de bis(triclorometilo) en presencia de una base, tal como una base de amina.

- 20 Haciendo referencia al procedimiento (h), la base puede ser una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMF, DMA y THF. La reacción se practica convenientemente a temperaturas de entre temperatura ambiente y 60 °C.

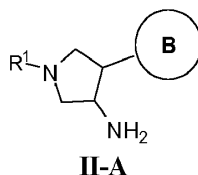
- Haciendo referencia al procedimiento (i), la reacción se practica convenientemente en presencia de un ligando, tal como PPh₃ o triciclohexilfosfina. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd₂dba₃ o Pd(PPh₃)₄. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dioxano, tolueno o DME. La reacción se practica convenientemente a temperaturas de entre 80-110 °C.

- 30 Los grupos amina en los compuestos descritos en cualquiera de los procedimientos anteriores pueden protegerse con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcóxicarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo (BOC) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Igualmente, los grupos carboxilo pueden estar protegidos con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (1-6C), tales como metilo, etilo y terc-butilo. Los grupos alcohol pueden estar protegidos con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen éteres de bencilo, tritilo, sililo y similares.

Los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y VIII son útiles como intermedios para la síntesis de compuestos de Fórmula I.

- 45 En una realización de los procesos (a), (b), (c) y (f) anteriormente descritos, donde el anillo B es Ar¹ y R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno, se prepara un único enantiómero del intermedio II, a saber el enantiómero 1 de II-A, mediante cristalización quirál previa al uso. Por consiguiente, en una realización, el proceso para preparar el enantiómero 1 de II-A comprende:

- 50 preparar el racémico *trans* II-A

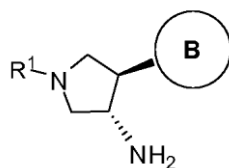


- 55 donde el anillo B y el grupo NH₂ están en configuración *trans*; el anillo B es Ar¹ o hetAr¹; Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre

halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN; y hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C),

5 tratar *trans* II-A racémico con ácido di-p-toluoil-D-tartárico, proporcionando la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico de *trans* II-A racémico; recristalizar la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico de *trans* II-A, proporcionando la sal de ácido dip-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de *trans* II-A; y

10 tratar la sal del ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de *trans* II-A con una base inorgánica, proporcionando la base libre del enantiómero 1 de *trans* II-A que tiene la configuración absoluta que se ilustra:

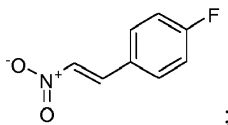


enantiómero 1 de II-A

15 En una realización del enantiómero 1 de *trans* II-A, R¹ es 2-metoxietoxi y el anillo B es 4-fluorofenilo y el *trans* II-A racémico se prepara mediante el proceso que comprende:

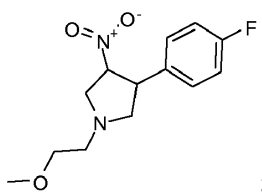
hacer reaccionar 4-fluorobenzaldehído con nitrometano en presencia de ácido acético y acetato de amonio, proporcionando (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno

20



hacer reaccionar (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno con 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina en presencia de una cantidad catalítica de un ácido (tal como TFA), proporcionando *trans*-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina

25



y

30

tratar *trans*-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina con óxido de platino (IV) o níquel Raney en atmósfera de hidrógeno, proporcionando *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietoxietil)pirrolidin-3-amina



35

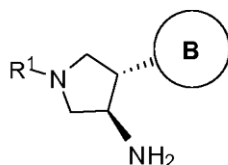
donde el 4-fluorofenilo y el grupo amino están en configuración *trans*.

En una realización del enantiómero 1 de *trans* II-A, R¹ es 2-metoxietoxi y el anillo B es 3,4-difluorofenilo.

En una realización, la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

Puede usarse un proceso similar a anteriormente utilizando ácido di-p-toluoil-L-tartárico, proporcionando el enantiómero 2 de **II-A**:

5



enantiómero 2 de II-A

donde R¹ y el anillo B son como se definen en la presente memoria. En una realización del enantiómero 2 de *trans* **II-A**, R¹ es 2-metoxietoxi y el anillo B es 4-fluorofenilo. En una realización del enantiómero 2 de *trans* **II-A**, R¹ es 2-metoxietoxi y el anillo B es 3,4-difluorofenilo.

10

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como inhibidores de TrkA puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A.

15 Los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

20

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor agudo. El dolor agudo, como se define por la Asociación internacional para el estudio del dolor, es el resultado de enfermedad, inflamación o lesión en los tejidos. Este tipo de dolor surge generalmente de repente, por ejemplo después de traumatismo o cirugía, y puede estar acompañado por ansiedad o estrés, y está confinado a un periodo de tiempo y gravedad dados. En algunos aspectos, puede volverse crónico.

25

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor crónico. El dolor crónico, como se define por la Asociación internacional para el estudio del dolor, se cree ampliamente que representa una enfermedad en sí. Puede empeorar mucho por factores ambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un periodo más largo que el dolor agudo y es resistente a la mayoría de tratamientos médicos, generalmente durante 3 meses o más. Puede causar, y a menudo lo hace, problemas graves en los pacientes.

30

35 Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar el cáncer. Los ejemplos particulares incluyen neuroblastoma, cáncer de ovario, pancreático, colorrectal y de próstata.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar la inflamación y ciertas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden usarse para tratar cistitis intersticial (CI), síndrome de vejiga dolorosa (SVD), incontinencia urinaria, asma, dermatitis atópica y psoriasis.

40

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa. En una realización, los compuestos de Fórmula I pueden usarse también para tratar desmielinización y dismielinización al promover la mielinización, supervivencia neuronal y diferenciación oligodendrocítica a través del bloqueo de la interacción Sp35-TrkA. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

45

50

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar ciertas enfermedades infecciosas tales como infección

por Trypanosoma cruzi en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar síndrome de Sjogren en un mamífero.

5 Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar endometriosis en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar neuropatía periférica diabética en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar prostatitis en un mamífero.

10

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar síndrome de dolor pélvico en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

15

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" hacen referencia a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio, total o parcial, de los síntomas asociados a un trastorno o afección, la disminución de la extensión de una enfermedad, un estado patológico estabilizado (es decir que no empeora), el retardo o ralentización de la progresión patológica, la mejora o paliación del estado patológico y la remisión (tanto parcial como completa), detectable o indetectable. "Tratamiento" puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

20

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se definen en la presente memoria. El término "prevenir" como se usa en la presente memoria significa la prevención del inicio, recurrencia o difusión, total o parcial, de la enfermedad o afección como se describe en la presente memoria, o un síntoma de la misma, e incluye la administración de un compuesto de Fórmula I previa al inicio de los síntomas.

25

30 Por consiguiente, un aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento del dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicho dolor. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

35

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de prevención del dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para prevenir dicho dolor. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

40

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicho cáncer.

45

En un aspecto, se describe en la presente memoria un procedimiento para tratar un paciente diagnosticado con un cáncer que tiene disregulación de TrkA, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una realización, la disregulación de TrkA comprende sobreexpresión de TrkA de tipo silvestre (activación autocrina).

En una realización, la disregulación de TrkA comprende una o más translocaciones o inversiones cromosómicas que dan como resultado fusiones del gen TrkA. En una realización, la disregulación es el resultado de translocaciones genéticas en que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene residuos de proteínas no TrkA y TrkA, y como mínimo el dominio de cinasa TrkA. En una realización, la proteína de fusión de TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA o TPR-TrkA, donde:

55

LMNA = prelamina-A/C;

60 TFG = proteína génica fusionada con TRK;

TPM3 = tropomiosina alfa-3;

CD74 = cadena gamma del antígeno de incompatibilidad de HLA de clase II;

NFASC = neurofascina;

MPRIP = proteína MPRIP;

5 BAN = proteína núcleo de brevicano; y

TPR = nucleoproteína TPR

En una realización, la disregulación de TrkA comprende una o más deleciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA. En una realización, la disregulación comprende una deleción de uno o más residuos de la proteína
10 TrkA, dando como resultado la actividad constitutiva de la cinasa TrkA. En una realización, deleción incluye la deleción de los residuos 303-377 en la isoforma 2 de TrkA.

En una realización, la disregulación de TrkA comprende una variación de corte y empalme en que la proteína expresada es una variante cortada y empalmada alternativamente de TrkA que tiene uno o más residuos eliminados,
15 dando como resultado la actividad constitutiva de la cinasa TrkA. En una realización, una forma cortada y empalmada alternativamente de TrkA con actividad constitutiva tiene deleciones de los exones 8, 9 y 11, dando como resultado una proteína expresada que carece de los residuos 192-284 y 393-398 respecto a la isoforma 2 de TrkA.

20 Los cánceres identificados por tener disregulación de TrkA (véanse las referencias bibliográficas siguientes; también véanse www.cancer.gov y www.nccn.org) incluyen:

(A) Cánceres donde la disregulación de TrkA comprende una o más translocaciones o inversiones cromosómicas que dan como resultado fusiones del gen de TrkA, incluyendo:

25

Cáncer	Bibliografía de referencia	Tratamiento de referencia
Carcinoma pulmonar no microcítico	Vaishnavi y col. 2013: Nature Medicine 19, 1469-1472	radioterapia (p.ej., terapia por radioyodo, radiación por rayos externos, terapia con radio 223), productos quimioterapéuticos como agentes únicos (p.ej., dimaleato de afatinib, bevacizumab, carboplatino, cetuximab, cisplatino, crizotinib, erlotinib, gefitinib, gemcitabina, metotrexato, paclitaxel, pemetrexed) o combinaciones (p.ej., carboplatino-paclitaxel, gemcitabina-paclitaxel, quimiorradiación)
Carcinoma papilar de tiroides	Caria y col. 2010: Cancer Genetics and Cytogenetics 203: 21-29	Radioterapias (p.ej., terapia con radioyodo, radiación con rayos externos) y productos quimioterapéuticos (p.ej., sorafenib, sunitinib, pazopanib)
Glioblastoma multiforme	Frattini y col. 2013: Nature Genet. 45(10): 1141-9	Productos quimioterapéuticos (p.ej., bevacizumab, everolimus, lomustina, temozolomida)
Carcinoma colorrectal	Martin-Zanca y col. 1986: Nature 319: 743	Productos quimioterapéuticos como agentes únicos (afibercept, bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatin, panitumumab, regorafenib) o combinaciones (p.ej., folfox, folfiri, capox, folfiri-bevacizumab, folfiri-cetuximab, xelox)
Melanoma	WO 2013/059740 A1	Productos quimioterapéuticos (p.ej., aldesleucina, dabrafenib, dacarbazina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib)

(B) Cánceres donde la disregulación de TrkA comprende una o más deleciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA, incluyendo:

Cáncer	Bibliografía de referencia	Tratamiento de referencia
Leucemia mieloide	Meyer 2007: Leukemia	Productos quimioterapéuticos como

aguda	21: 2171-2180 Reuther y col. 2000: Mol Cell Biol 20: 8655-8666	agentes únicos (p.ej., trióxido de arsénico, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, doxorrubicina, vincristina) o combinaciones (p.ej., ADE)
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Marchetti y col. 2008: Human Mutation 29(5): 609-616	Radioterapia (p.ej., terapia con radioyodo, radiación con rayos externos, terapia con radio 223) y/o
		Productos quimioterapéuticos (p.ej., cisplatino, carboplatino, etopósido)
Neuroblastoma	Tacconelli y col. 2004: Cancer Cell 6: 347	Productos quimioterapéuticos (p.ej., ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina)

(C) Cánceres impulsados por la sobreexpresión de TrkA de tipo silvestre (activación autocrina), incluyendo:

Cáncer	Bibliografía de referencia	Tratamiento de referencia
Carcinoma de próstata	Walch y col. Clinical & Experimental Metastasis 17: 307-314 Papatsoris y col. 2007: Expert Opinion on Investigational Drugs 16(3): 303-309	Radioterapia (p.ej., terapia con radio 223) o productos quimioterapéuticos (p.ej., abiraterona, cabazitaxel, degarelix, denosumab, docetaxel, enzalutamida, leuprolida, prednisona, sipuleucel-T)
Neuroblastoma	Van Noesel y col. 2004: Gene 325: 1-15	Productos quimioterapéuticos (p.ej., ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina)
Carcinoma pancreático	Zhang y col. 2005: Oncology Reports 14: 161-171	Productos quimioterapéuticos como agentes únicos (p.ej., erlotinib, fluorouracilo, gemcitabina, mitomicina C) o combinaciones (p.ej. gemcitabina-oxaliplatino)
Melanoma	Truzzi y col. 2008: Journal of Investigative Dermatology 128(8): 2031	Productos quimioterapéuticos (p.ej., aldesleucina, dabrafenib, dacarbazina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib)
Carcinoma espinocelular de cabeza y cuello	Kolokythas y col. 2010: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 68(6): 1290-1295	Radioterapia y/o productos quimioterapéuticos (p.ej., bleomicina, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, metotrexato)
Carcinoma gástrico	Ni y col. 2012: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13: 1511	Productos quimioterapéuticos (p.ej., docetaxel, doxorrubicina, fluorouracilo, mitomicina C, trastuzumab)

- 5 En un aspecto, se describe en la presente memoria un procedimiento para tratar un paciente diagnosticado con un cáncer que tiene disregulación de TrkA, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el cáncer se selecciona de entre carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma espinocelular de cabeza y cuello y carcinoma gástrico.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar cáncer en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales que funcionan con el mismo o un diferente mecanismo de acción.

- 15 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre agentes terapéuticos orientados a tirosina cinasa receptora, incluyendo cabozantinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, pertuzumab, regorafenib, sunitinib y trastuzumab.

- 20 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre inhibidores de la ruta de transducción de señal, incluyendo inhibidores de la ruta de Ras-Raf-MEK-ERK (p.ej., sorafenib, trametinib,

vemurafenib), inhibidores de la ruta de PI3K-Akt-mTOR-S6K (p.ej., everolímús, rapamicina, perifosina, temsirolímús) y moduladores de la ruta de la apoptosis (p.ej., obataclax).

5 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre productos quimioterapéuticos citotóxicos, incluyendo trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.

10 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre terapias orientadas a la angiogénesis, incluyendo aflibercept y bevacizumab.

En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre agentes de orientación inmunitaria, incluyendo aldesleucina, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, sipuleucel-T.

15 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre agentes activos contra la ruta de TrkA, incluyendo productos biofarmacéuticos orientados a NGF tales como anticuerpos de NGF e inhibidores panTrk.

20 En una realización, el agente terapéutico o terapia adicional es radioterapia, incluyendo terapia con radioyodo, radiación con rayos externos y terapia con radio 223.

En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales incluyen uno cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos anteriormente detallados, que son tratamientos de referencia en cánceres donde el cáncer tiene una
25 disregulación de TrkA.

En un aspecto, se describe en la presente memoria un procedimiento de tratamiento de cáncer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con a menos una terapia o agente terapéutico adicional seleccionado de entre radioterapia
30 (p.ej., terapia con radioyodo, radiación con rayos externos, terapia con radio 223), productos quimioterapéuticos citotóxicos (p.ej., trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, vincristina), productos
35 terapéuticos orientados a tirosina cinasa (p.ej., afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, trastuzumab), moduladores de la apoptosis e inhibidores de la transducción de señal (p.ej., everolímús, perifosina, rapamicina, sorafenib, temsirolímús, trametinib, vemurafenib), terapias de orientación inmunitaria (p.ej., aldesleucina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona, sipuleucel-T) y terapias orientadas a la angiogénesis
40 (p.ej., aflibercept, bevacizumab), donde la cantidad del compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con la terapia o agente terapéutico adicional, es efectiva en el tratamiento de dicho cáncer. Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con uno o más compuestos de la invención como parte de la misma forma de dosificación o separadas, a través de la misma o diferentes vías de administración, y con el mismo o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por el especialista en la materia.

45 Se proporciona también en la presente memoria (i) una combinación farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer en un paciente necesitado de ello, que comprende (a) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de una
50 enfermedad tumoral, donde las cantidades del compuesto o sal del mismo y del agente terapéutico adicional son conjuntamente efectivas en el tratamiento de dicho cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende tal combinación; (iii) el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y (iv) un paquete comercial o producto que comprende tal combinación en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

55 En una realización, la terapia de combinación es para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de entre carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma espinocelular de cabeza y cuello y carcinoma gástrico.

60

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha inflamación. En una realización, la enfermedad inflamatoria es enfermedad pulmonar inflamatoria (tal como asma), cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y enfermedades cutáneas inflamatorias tales como dermatitis atópica.

En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio comprende administrar un compuesto de la invención en combinación con uno o mas agentes adicionales. Los ejemplos de agentes adicionales incluyen tratamientos anti-TNF (por ejemplo, anticuerpo monoclonal tal como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi), o una proteína de fusión receptora en circulación tal como etanercept (Enbrel)), fármacos antimetabolitos y antifolato (por ejemplo, metotrexato), o inhibidores de cinasa orientados (por ejemplo, los inhibidores de la familia JAK Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib y TG101348).

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de infección por Trypanosoma cruzi en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha infección por Trypanosoma cruzi.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de síndrome de Sjogren en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicho síndrome.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de endometriosis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha endometriosis.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de neuropatía periférica diabética en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha neuropatía periférica diabética.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de prostatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha prostatitis.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de síndrome de dolor pélvico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicho síndrome de dolor pélvico.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa.

Otro aspecto de esta divulgación describe un procedimiento de tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero necesitado de ello uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad. En un aspecto, la enfermedad es osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

En un aspecto, el procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea en un mamífero comprende administrar un inhibidor de TrkA de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. Los ejemplos de agentes terapéuticos o terapias adicionales incluyen tratamientos anti-TNF (por ejemplo, anticuerpo monoclonal tal como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi), o una proteína de fusión receptora en circulación tal como etanercept (Enbrel)), fármacos antimetabolitos y antifolato (por ejemplo, metotrexato), o inhibidores de cinasa orientados (por ejemplo, los inhibidores de la familia JAK Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib y

TG101348).

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad, afección o trastorno particular que pueda tratarse con un compuesto de Fórmula I, o (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

La cantidad de compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección patológica y su gravedad y la identidad (p.ej., peso) del mamífero necesitado de tratamiento, no obstante puede determinarse rutinariamente por un especialista en la materia.

Como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" hace referencia a un animal de sangre caliente que tiene o esta en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero sin limitación, conejillos de Indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que funcionan con el mismo o diferente mecanismo de acción. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (p.ej., dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (p.ej., aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), opiáceos (tales como morfina) y agentes quimioterapéuticos.

Se proporciona también en la presente memoria una combinación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de: (a) al menos un compuesto de Fórmula I; y (b) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre compuestos antiinflamatorios, esteroides (p.ej., dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (p.ej., aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opiáceos (tales como morfina) para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero, donde (a) y (b) pueden estar en formas de dosificación separadas o en la misma forma de dosificación.

El término "combinación farmacéutica" como se usa en la presente memoria hace referencia a una terapia farmacéutica resultante del mezclado o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos de Fórmula I, y al menos un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos de Fórmula I, y al menos un agente terapéutico adicional, se administran a un paciente como entidades separadas simultánea o secuencialmente con límites temporales intermedios variables, donde tal administración proporciona niveles efectivos de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Esto se aplica también a terapias de cóctel, p.ej. la administración de tres o más ingredientes activos.

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento de tratamiento de dolor en un mamífero, que comprende coadministrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad efectiva de: (a) al menos un compuesto de Fórmula I y (b) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre compuestos antiinflamatorios, esteroides (p.ej., dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (p.ej., aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), opiáceos (tales como morfina), antagonistas de receptor de péptido relacionado con el gen de calcitonina, moduladores de canal iónico selectivos de subtipo, anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina y gabapentina), inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (por ejemplo, duloxetina, venlafaxina y milnaciprán) y antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina).

El término "coadministración" pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretende incluir regímenes de tratamiento en que los agentes se administran por la misma o diferentes vías de administración en el mismo o diferentes momentos. Este término abarca la administración de dos o más agentes a un mamífero de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el mamífero al mismo tiempo. Incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una composición en que están presentes ambos agentes. En algunas realizaciones, el compuesto o compuestos de la invención y el otro u otros agentes terapéuticos se administran en una única composición. En algunas realizaciones, el compuesto o compuestos de la invención y el otro agente o agentes se mezclan en la composición.

Se proporciona también en la presente memoria un medicamento que contiene un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado de entre compuestos antiinflamatorios, esteroides (p.ej., dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales

como AINE (p.ej., aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opiáceos (tales como morfina).

Se proporciona también en la presente memoria un medicamento que contiene un agente terapéutico seleccionado de entre compuestos antiinflamatorios, esteroides (p.ej., dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (p.ej., aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opiáceos (tales como morfina) para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero en combinación con un compuesto de Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, p.ej. en el tracto gastrointestinal (p.ej., rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasos, o por vía transdérmica o dérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, p.ej. comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, p.ej. diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes voluminizantes y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Puede prepararse otra formulación mezclando un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la materia y se describen con detalle en, p.ej., Ansel, Howard C., y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (*es decir*, un compuesto descrito en la presente memoria o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (*es decir*, medicamento).

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio en un mamífero. En una realización, la enfermedad inflamatoria es enfermedad pulmonar inflamatoria (tal como asma), cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y enfermedades cutáneas inflamatorias tales como dermatitis atópica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo infección por Trypanosoma cruzi, en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de síndrome de Sjogren en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de endometriosis en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de neuropatía periférica diabética en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de prostatitis en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de síndrome de dolor pélvico en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es dolor crónico. En una realización, la afección es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.
- 15 En una realización, la afección es cáncer. En una realización, la afección es inflamación. En una realización, la afección es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la afección es infección con *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es síndrome de Sjogren. En una realización, la afección es endometriosis. En una realización, la afección es neuropatía periférica diabética. En una realización, la afección es prostatitis. En una realización, la afección es síndrome de dolor pélvico.

20

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se exponen en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron en suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se afirme otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de jeringa. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o C-18 en fase inversa, o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

35

Ensayo biológico

Ejemplo A

40 Ensayo de unión de cinasa TrkA

Se determinó la actividad de unión de TrkA en un ensayo de unión de cinasa TrkA LanthaScreen™ Eu. Se incubó TrkA humana recombinante marcada con His 5 nM (dominio citoplasmático marcado con 6HIS de Invitrogen, nº de catálogo PV3144) con Alexa-Fluor® Tracer 236 4 nM (nº cat. Invitrogen PV5592), anti-His biotinilado 2 nM (nº de cat. Invitrogen PV6090) y estreptavidina marcada con europio 2 nM (nº de cat. Invitrogen PV5899), en tampón (MOPS 25 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, 0,005 % de Triton X-100). Se añadieron diluciones en serie triples de los compuestos de la invención en DMSO a un porcentaje final de 2 % de DMSO. Después de incubación de 60 minutos a 22 °C, se midió la reacción usando el lector de placas multimodal EnVision (PerkinElmer) mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET a 615 nm y 665 nm. Se calculó el porcentaje de control usando un factor de emisión ratiométrico. Se determinaron los valores de CI₅₀ ajustando un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control.

La Tabla A proporciona los valores de CI₅₀ promediados para los compuestos de la invención cuando se ensayan en el ensayo del Ejemplo A, donde **A** representa un valor de CI₅₀ promediado < 100 nM.

55

Ejemplo B

Ensayo de unión de cinasa p38

60 Se determinó la actividad de unión de p38α en un ensayo de unión de cinasa p38α LanthaScreen™ Eu. Se incubó

p38 α humana recombinante marcada con GST inactiva 5 nM (dominio citoplasmático marcado con GST de Invitrogen, n° de catálogo PV3305) con Alexa-Fluor® Tracer 199 5 nM (n° de cat. Invitrogen PV5830) y anticuerpo anti-GST marcado con europio 2 nM (n° cat. Invitrogen PV5594), en tampón ([Na⁺] HEPES 25 mM, pH 7,3, MgCl₂ 10 mM, NaVO₄ 100 μ M). Se añadieron diluciones en serie triples de compuestos de la invención en DMSO a un porcentaje final de 2 % de DMSO. Después de incubación de 60 minutos a 22 °C, se midió la reacción usando el lector de placas multimodal EnVision (PerkinElmer) mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET a 615 nm y 665 nm. Se calculó el porcentaje de control usando un factor de emisión ratiométrico. Se determinaron los valores de CI₅₀ ajustando un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control. Se ensayaron los compuestos de los ejemplos 1-31 en este ensayo, y se encontró que todos los compuestos eran 1000 veces más potentes frente a TrkA que a p38 α .

Tabla A

Nº de ejemplo	CI ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A

Ejemplo C

15

Determinación del perfil de cinasa fuera de diana

Se ensayó en dos compuestos representativos (Ejemplos 2, 14) de la invención la actividad cinasa fuera de diana a una concentración 10 μ M por Millipore, Inc. con su servicio KinaseProfiler™ frente a todas las cinasas disponibles en su panel de cinasas completo. Estos compuestos se procesaron por duplicado a una concentración de ATP cercana a la Km para cada cinasa individual de acuerdo con las especificaciones de Millipore. Se muestran los resultados en la Tabla B. Los datos se reseñan como porcentaje del control (PDC) y son la media de dos duplicados.

En el KinaseProfiler™, los compuestos del Ejemplo 2 y del Ejemplo 14 mostraron una selectividad notable e inesperada para inhibir TrkA frente a otras cinasas del panel. De hecho, los compuestos eran inactivos en gran medida frente a cinasas fuera de diana a una concentración 10 μ M, y por tanto no se esperaba que inhibieran

cinastas fuera de diana a dosis terapéuticas en mamíferos. La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir selectivamente la ruta de Trk sin inhibir otras cinastas fuera de diana podría traducirse en perfiles farmacológicos que están esencialmente libres de efectos secundarios relacionados con la inhibición de cinastas fuera de diana. Tal perfil farmacológico representaría un enfoque más seguro para tratar dolor, inflamación, cáncer y 5 ciertas enfermedades cutáneas que lo que se ha reseñado anteriormente.

Tabla B

Cinasa	PDC medio del Ejemplo 2	PDC medio del Ejemplo 14
Ab12	101	95,5
Abl-P	113,5	102,5
AKT1	109,5	98,5
AKT2	113	119,5
AKT3	110	104
ALK	111	102,5
ALK4	112,5	115
AMPK(A1/B1/G1)	118	106,5
ARK5	89	85
AURKA	116	106
Ax1	117	103
BLK	92	91,5
Bmx	115,5	105,5
BrSK1	104	94
BrSK2	93	99
BTK	109	97,5
CAMK1	107	103,5
CAMK1d	100	103,5
CAMK2b	90,5	93
CAMK2d	91,5	105,5
CAMK2g	89,5	99
CAMK4	97,5	83,5
CDK1/ciclina B	104	97
CDK2/ciclina A	111	113,5
CDK2/ciclina E	103	98,5
CDK3/ciclina E	98	100,5
CDK5/p25	104	99
CDK5/p35	113	115,5
CDK6/ciclina D3	96	99,5
CDK7/ciclina H/MAT 1	88	97,5
CDK9/ciclina T1	104	104
CHK1	114,5	104,5
CHK2	101	97,5
CK1 _γ	103	97,5
CK1delta	108	108,5
CK1gamma1	92	80
CK1gamma2	73,5	53
CK1gamma3	87,5	95
CK2alfa2	119,5	120
CLK2	125	111,5
CLK3	94	94
c-RAF	103,5	89
CSK	113	103
DAPK1	97	99,5
DAPK2	109	107
DAPK3	107	105,5
DCAMKL2	105	114,5
DDR2	100,5	96
DMPK	98,5	105

ES 2 664 331 T3

DRAK1	86,5	101,5
DYRK2	90,5	85
eEF-2K	98,5	103
EGFR	105,5	96,5
EphA1	97	99
EphA2	110,5	96
EphA3	101,5	106,5
EphA4	108,5	103,5
EphA5	102,5	101,5
EphA7	101,5	106,5
EphA8	104,5	104,5
EphB1	93,5	97,5
EphB2	109,5	120
EphB3	105,5	138,5
EphB4	104	96
ErbB4	98	101,5
ERK1	103	78,5
ERK2	106,5	92,5
FAK	111,5	98,5
FAK2	99,5	107
Fer	105	100,5
Fes	135,5	125
FGFR1	106,5	101,5
FGFR2	91,5	103
FGFR3	111,5	133,5
FGFR4	105,5	110
Fgr	108,5	80,5
Fltl	86	81
Flt3	119,5	90
Flt4	95	92,5
Fms	101,5	76
Fyn	97	91,5
GRK5	103,5	91
GRK6	96,5	97
GRK7	104	97
GSK3alfa	94	101,5
GSK3beta	108	114,5
Haspina	71,5	96
Hck	116,5	108,5
HIPK1	96,5	97,5
HIPK2	95	99
HIPK3	99,5	89
IGF-1R	63	79
IGF-1R activado	102	106
IKKalfa	121	118,5
IKKbeta	87	99
IR	74,5	84
IR activada	106,5	100,5
IRAK1	112,5	108,5
IRAK4	132	110,5
IRR	105	96
ITK	111	101
JAK2	112,5	109
JAK3	103,5	101
JNK1alfa1	98	105
JNK2alfa2	100	97
JNK3	111,5	121

ES 2 664 331 T3

KDR	116,5	99
KIT	101,5	101,5
Lck	113	112,5
LIMK1	100	98
LKB1	89,5	103,5
LOK	109	105
Lyn	112	105,5
MAP3K5	97,5	104
MAP4K2	105,5	99,5
MAPKAP-K2	111	101
MAPKAP-K3	101,5	105,5
MAPKAP-K5	100	123,5
MARK1	97,5	98
MARK2	90	99,5
MEK1	100,5	91
MELK	110	111,5
Mer	90,5	78
Met	106	96,5
MINK	98	89,5
MKK4 m	115	116,5
MKK6	106,5	99,5
MKK7	97,5	111
MKMK2	101	101
MLK1	103,5	102
MRCKalfa	113	124,5
MRCKbeta	105	98,5
MSK1	102,5	106
MSK2	120	116
MSSK1	118	109
MST1	94	97,5
MST2	99,5	101
MST3	101	105,5
mTOR	108,5	102,5
mTOR/FKBP12	108,5	113
MuSK	103,5	98,5
MYLK	86,5	101,5
NEK11	97	91
NEK2	96	97,5
NEK3	97	101
NEK6	105,5	102
NEK7	117	106,5
NLK	111,5	108,5
p38alfa	112	101
p38beta	101,5	93
p38delta	107,5	102,5
p38gamma	92	92,5
p70S6K	105,5	98
PAK2	95,5	92,5
PAK4	103,5	100,5
PAK5	103	107
PAK6	106	102
PASK	102,5	100,5
PDGFRalfa	110,5	114,5
PDGFRbeta	108,5	120
PDK1	94,5	101,5
PhKgamma2	90	88
Pim-1	99,5	103,5

ES 2 664 331 T3

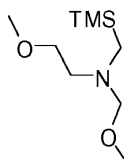
Pim-2	86,5	103,5
Pim-3	104	108,5
PKAC-alfa	94,5	109
PKCalfa	96	93
PKCbetal	95	101
PKCbetall	101,5	92
PKCdelta	102,5	99,5
PKCépsilon	103,5	114,5
PKCeta	108,5	100
PKCgamma	100,5	89,5
PKCiota	95	104,5
PKCteta	98,5	98
PKCzeta	100	99,5
PKD1	96	97
PKD2	101,5	108
Plk1	100	113
Plk2	99,5	102
Plk3	101	93,5
PRK2	105	106,5
PRKG1alfa	108	100,5
PRKG1beta	97,5	101,5
PrKX	110,5	94
PTK5	108	91
PTK6	101	108,5
Ret	106,5	84
RIPK2	105,5	93,5
ROCK-I	98	109,5
ROCK-II	102,5	93,5
Ron	122,5	104
Ros	105	91
Rse	96	96,5
Rsk1	111	111,5
Rsk2	106	99,5
Rsk3	98	96
Rsk4	136,5	113,5
SGK1	98,5	99
SGK2	99	100
SGK3	106	107
SIK	106,5	96
SRC	105	103,5
SRPK1	97,5	109,5
SRPK2	96,5	102,5
STK33	94	103,5
Syk	86	88
TAK1	93	88
TAO1	102,5	96,5
TAO2	97	102,5
TAO3	97,5	100,5
TBK1	116,5	103
TEC activada	107	83,5
Tie2	71,5	71
TLK2	92,5	93,5
TNK2	109,5	97,5
TrkA	0,5	1
TrkB	1,5	4,5
TSSK1	105	104,5
TSSK2	107	107,5

Txk	99,5	98,5
ULK2	96,5	106,5
ULK3	100	98
VRK2	101,5	109,5
WNK2	98	99,5
WNK3	99	96
Sí	104	55,5
ZAP-70	93	101

Preparación de intermedios sintéticos

Preparación A

5

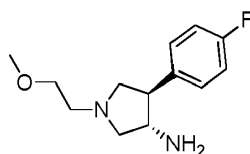


2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina

- 10 Etapa A: Preparación de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: Se añadió una solución de (clorometil)trimetilsilano (11,4 ml, 81,5 mmol) en DMSO (10 ml) a una solución de 2-metoxietanamina (14,2 ml, 163 mmol) en DMSO (15 ml) a 90 °C mediante embudo de adición durante 40 minutos. Se calentó la mezcla a 90 °C durante 3,5 horas y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la mezcla con H₂O (150 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (150 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron, facilitando el producto en forma de un aceite amarillo (8,14 g, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 162,0 (M+H).

- Etapa B: Preparación de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: Se enfrió a 0 °C una solución de formaldehído (acuosa al 37 %, 4,91 g, 60,6 mmol) en MeOH (2,45 ml) y se trató con la adición gota a gota de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (8,14 g, 50,5 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a 0 °C durante 3 horas, se añadió entonces K₂CO₃ (6,97 g, 50,5 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se decantó el aceite amarillo sobre K₂CO₃ (2,00 g, 14,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de decantar el aceite amarillo, se lavó el K₂CO₃ sólido con Et₂O (2 x 10 ml), se combinaron los lavados de Et₂O con el aceite amarillo decantado y se concentraron en un rotavapor, facilitando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (9,92 g, 96 % de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃) δ 4,00 (s, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 0,00 (s, 9H).

Preparación B1



30

(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- Etapa A: Preparación de (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benzeno: Se agitaron ácido acético (2,0 l, 35,5 mol) y acetato de amonio (310,5 g, 4,03 mol) a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron entonces nitrometano (611 ml, 11,3 mol) y 4-fluorobenzaldehído (200 g, 1,61 mol) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se añadió entonces H₂O (4 l) durante 2 horas con agitación mecánica. Se agitó la suspensión durante 1 hora, se filtró entonces y se lavó con agua/ácido acético 2:1 (500 ml). Se secaron los sólidos en una estufa a vacío (50 °C), procurando el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (238 g, 1,42 mol, 88 % de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,98 (1H), 7,55 (3H), 7,16 (2H).

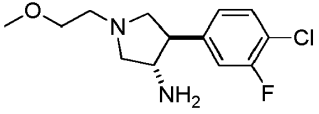
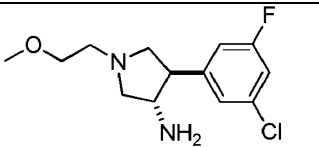
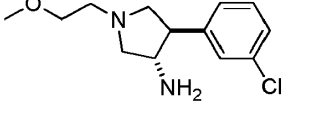
Etapa B: Preparación de trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina: Se añadió gota a gota durante 30

- minutos 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación A; 383 g, 1,86 mol) a una suspensión de (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno (201 g, 1,20 mol) en DCM (1,09 l) y TFA (9,3 ml, 120 mmol) y se mantuvo la temperatura interna de reacción entre 23-36 °C enfriando en baño de hielo. Se vertió la mezcla de reacción en solución de tampón fosfato acuoso (pH 7, 500 ml) y se diluyó con DCM (300 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (400 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 40 % de AcOEt/heptano, procurando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (245 g, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 269,1 (M+H).
- 10 Etapa C: Preparación de *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se añadió óxido de platino (IV) (24,5 g, 108 mmol) a una solución de *trans*-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina (289 g, 1,08 mol) en EtOH (1 l) en un recipiente Parr y se colocó en un agitador Parr. Se hizo el vacío en el recipiente y se relleno con nitrógeno (3x), se hizo entonces el vacío y se relleno con hidrógeno (60 psi). Se recargó el recipiente con hidrógeno según fuera necesario hasta completar la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite® y se aclaró con MeOH (50 ml), se concentró entonces a presión reducida procurando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (243 g, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 239,1 (M+H).

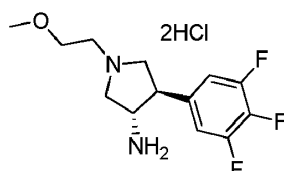
- Etapa D: Preparación de (2S,3S)-2,3-bis-(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se añadió ácido di-*p*-toluol-D-tartárico (195 g, 504 mmol) a una solución de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (120 g, 504 mmol) en THF (3,0 l) y H₂O (333 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se dispuso entonces en un congelador (-11 °C) durante 18 horas. Se agitó la mezcla dando una suspensión, se filtró y se aclaró con Et₂O (4 x 100 ml). Se secó el sólido en estufa a vacío (40 °C) durante 4 horas, se recrystalizó entonces dos veces mediante el siguiente procedimiento: se disolvió el sólido en THF (1,06 ml) y H₂O (118 ml) con calentamiento a 45 °C, se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente durante 2 horas y se dispuso entonces en un congelador (-11 °C) durante 18 horas; se agitó la mezcla dando una suspensión, se filtró y se aclaró con Et₂O (4 x 100 ml). Después de dos recrystalizaciones, se secó el sólido en estufa de vacío (40 °C) durante 18 horas, procurando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (96 g, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 239,2 (M+H).
- 30 Etapa E: Preparación de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se disolvió (2S,3S)-2,3-bis-(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (20 g, 32,0 mmol) en DCM (300 ml) y se lavó con NaOH 1 M (2 x 200 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con DCM (200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron entonces a vacío, procurando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (6,17 g, 81 %, > 99 % de ee). MS (apci) m/z= 239,1 (M+H).

Se elaboraron los siguientes intermedios de pirrolidina B2 y B3 de acuerdo con el procedimiento de la Preparación B1, Etapas A-E, incluyendo cristalización quiral y usando el benzaldehído apropiado en la Etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino (IV) por MeOH y níquel Raney, respectivamente, en la Etapa C. Los intermedios B4-B7 se elaboraron de acuerdo con el procedimiento de la Preparación B1, Etapas A-C.

Nº de preparación	Estructura	Nombre	Datos
B2		(3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 257,1 (M+H)
B3		(2S,3S)-2,3-bis-(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 257,1 (M+H)
B4		<i>trans</i> -4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 273,1 (M+H)

B5		<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 273,1 (M+H)
B6		<i>trans</i> -4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 273,1 (M+H)
B7		<i>trans</i> -4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z= 255,1 (M+H)

Preparación C



5

Diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-amina

Etapa A: Preparación de cloruro de (*E*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoilo: Se añadió cloruro de oxalilo (4,43 ml, 51,0 mmol) a una suspensión de ácido (*E*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrilico (5,15 g, 25,5 mmol) en tolueno (50 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió DMF (0,0493 ml, 0,637 mmol) (desprendimiento inmediato moderado de gas). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, se retiró el baño de hielo y se dejó alcanzar la mezcla la temperatura ambiente (desprendimiento mantenido de gas). Se continuó la agitación durante 16 horas y se concentró la mezcla a vacío. Se disolvió el residuo en Et₂O (100 ml), se trató con carbono activado y se filtró a través de un tapón de Celite® envasado con una capa superior de MgSO₄ (elución con Et₂O). Se concentró el filtrado a vacío, procurando cloruro de (*E*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoilo (6,1 g, 109 %) en forma de un aceite verde claro que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,66 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,57 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H) ppm.

Etapa B: Preparación de (*R,E*)-4-fenil-3-(3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoil)oxazolidin-2-ona: Se enfrió a -78 °C una solución de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (3,92 g, 24,0 mmol) en THF (60 ml) y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (25,2 ml, 25,2 mmol, 1,0 M en THF) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 45 minutos y se añadió una solución de cloruro de (*E*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoilo (5,56 g, 25,2 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla durante 17 horas, durante cuyo tiempo la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, y se vertió en agua fría (300 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con 50 % de AcOEt/hexanos (3 x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄/carbono activado y se filtraron a través de un tapón de SiO₂ envasado con una capa superior de MgSO₄ (50 % de AcOEt/hexanos para elución). Se concentró el filtrado a vacío, procurando (*R,E*)-4-fenil-3-(3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoil)oxazolidin-2-ona (8,40 g, 100 %) en forma de un sólido blanco marfil. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,84 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,54 (dd, *J*= 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,75 (t, *J*= 8,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J*= 8,9, 3,9 Hz, 1H) ppm.

Etapa C: Preparación de (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona: Se enfrió a 0 °C una solución de (*R,E*)-4-fenil-3-(3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililoil)oxazolidin-2-ona (9,50 g, 27,4 mmol) y TFA (2,11 ml, 2,74 mmol) en tolueno (270 ml) y se añadió gota a gota durante 15 minutos 2-metoxi-*N*-(metoximetil)-*N*-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación A, 8,43 g, 41,0 mmol) en tolueno (25 ml). Se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 0 °C, se trató con K₂CO₃ 1 M (200 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y salmuera. Se secó la solución sobre MgSO₄ y se filtró a través de un tapón de SiO₂ envasado con una capa superior de MgSO₄, eluyendo con Et₂O y entonces 30 % de AcOEt/hexanos. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 25 % de AcOEt/hexanos, procurando (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-4-

feniloxazolidin-2-ona (7,1 g, 58 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 5,40 (dd, *J*= 8,8, 4,1 Hz, 1H), 4,67 (t, *J*= 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J*= 9,0, 4,1 Hz, 1H), 4,12 (c, *J*= 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 1H), 3,47 (t, *J*= 5,7 Hz, 2H), 3,39 (t, *J*= 9,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 4H) ppm.

5

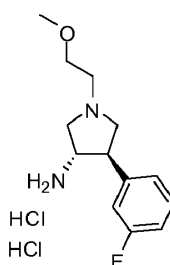
Etapa D: Preparación de ácido (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico: Se enfrió a 0 °C una solución acuosa de LiOH 1 M (39,0 ml, 39,0 mmol) y se añadió H₂O₂ (3,37 ml, 33,0 mmol, 30 % en peso). Se añadió la mezcla enfriada a una solución de (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (7,0 g, 15,6 mmol) en THF (75 ml) durante 30 minutos a 0 °C. Después de agitar durante 10 hora, se introdujo Na₂SO₃ acuoso 2,0 M (33,0 ml, 65,9 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se acidificó con HCl 6 N a pH 5. Se trató la mezcla con NaCl y se extrajo con 10 % de *i*PrOH/DCM (8 x). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través de un tapón de Celite® envasado con una capa superior de MgSO₄, eluyendo con DCM. Se concentró el filtrado a vacío, procurando ácido (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (4,0 g, 85 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. MS (apci) *m/z*= 304,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: Se añadió DIEA (5,18 ml, 29,7 mmol) a una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (4,0 g, 11,9 mmol) en tolueno (50 ml), seguido de difenilfosforilazida (5,3 ml, 27,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó entonces a reflujo durante 1 hora. Se añadió alcohol bencílico (2,47 ml, 23,7 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió a agua (150 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄/carbono 25 activado y se filtraron a través de Celite® envasado. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice (gradiente por etapas de 50 % de AcOEt/hexanos, AcOEt, 5 % de MeOH/AcOEt), procurando (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,07 g, 22 % de rendimiento) en forma de un jarabe de color bronce. MS (apci) *m/z*= 409,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-amina: Se calentó a 60 °C durante 7 horas una mezcla de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,05 g, 2,31 mmol) y TFA (15 ml). Se añadió TFA adicional (10 ml) y se calentó la mezcla a 75 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de DCM y se añadió gota a gota a HCl 1 M en Et₂O (200 ml) a 0 °C. Se filtró la suspensión 35 resultante, se lavó el sólido recogido con éter y se secó a vacío, procurando el compuesto del título (785 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un polvo gris claro. RMN-¹H (D₂O) δ 7,06-7,10 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 3H), 3,41-3,49 (m, 3H), 3,25 (s, 3H) ppm.

Preparación D

40

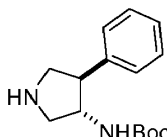


Diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Etapa A: Preparación de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: Se agitó una solución de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,89 mmol, comercialmente disponible), DIEA (0,48 ml, 2,68 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (149 mg, 1,07 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, se calentó entonces a 60 °C durante 4 horas y se enfrió entonces a temperatura ambiente durante una noche. Después de repartir entre AcOEt y NaHCO₃ saturado (10 ml cada uno), se lavó la capa orgánica 50 con agua y salmuera (2x10 ml cada uno), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, facilitando (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (250 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite naranja viscoso. LCMS (apci) *m/z*= 339,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,74 mmol) en HCl 5-6 N en alcohol isopropílico (14,8 ml, 73,9 mmol). Se concentró la mezcla a vacío y se trituró con Et₂O, procurando el compuesto del título (230 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido beis. LCMS (apci) m/z= 239,1 (M+H).

Preparación A-100



10

trans-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

Etapa A: Preparación de *trans*-1-bencil-3-nitro-4-fenilpirrolidina: Se añadió TFA (19,5 ml, 0,250 mol) a una solución de (E)-(2-nitrovinil)benceno (149 g, 1,00 mol) en DCM (2 l), seguido de enfriamiento a -15 °C y entonces adición lenta de una solución de *N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (274 g, 1,00 mol) en DCM (500 ml) durante 3 horas, manteniendo la temperatura de reacción entre -15 y -10 °C. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, se lavó entonces con NaOH 2 N (500 ml) y se trató con HCl 2 N (1 l). Se agitó la suspensión blanca resultante durante 1 hora antes de filtrar y lavar con DCM. Se añadieron entonces DCM (1 l) y NaOH 2 N (750 ml) al sólido blanco recogido y se agitaron hasta que se disolvió todo el sólido. Después de la separación de fases, se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 1 l). Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron, procurando el producto del título en forma de un sólido blanquecino (205 g, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 283,1 (M+H).

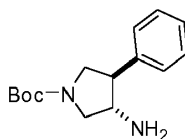
Etapa B: Preparación de *trans*-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina: Se añadió HCl concentrado (450 ml) a una suspensión de *trans*-1-bencil-3-nitro-4-fenilpirrolidina (93,9 g, 333 mmol) en EtOH (1,20 l), seguido de la adición de cinc en polvo (173 g, 2,66 mol) en pequeñas porciones durante 1,5 horas, manteniendo la temperatura entre 55-60 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se enfrió entonces en un baño de hielo/agua, seguido de adición de NH₄OH concentrado (900 ml). Se filtró la mezcla (pH= 10-11) y se lavó el cinc recogido con CHCl₃. Se separó entonces en fases el filtrado y se extrajo la capa acuosa con CHCl₃ (2 x 400 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron, procurando el compuesto del título en forma de un aceite ámbar (85,0 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 253,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido *trans*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)carbámico: Se añadió lentamente (Boc)₂O (72,7 g, 333 mmol) en porciones durante 30 minutos a una mezcla de *trans*-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina (85,0 g, 333 mmol), THF (750 ml) y trietilamina (69,6 ml, 500 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en CHCl₃ y se lavó con Na₂CO₃ acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró, procurando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (116 g, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 353,0 (M+H).

Etapa D: Preparación de *trans*-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: Se cargó un reactor Parr de 2 galones con éster *tert*-butílico del ácido *trans*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)carbámico (114 g, 323 mmol), EtOH (2 l) y Pd al 10 %/C (50 % húmedo, 11,0 g). Se purgó el reactor con N₂ varias veces, se llenó con H₂ a 56-57 psi y se removió a 80 °C. Cuando se completó la reacción de acuerdo con el análisis de HPLC, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado, proporcionando el producto bruto en forma de un sólido amarillo. Se trituró el material bruto de tolueno, procurando el producto del título en forma de un sólido blanco (68,4 g, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 262,9 (M+H).

50

Preparación A-101

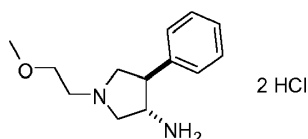


3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

- 5 Etapa A: Preparación de *trans-N*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida: Se añadió DIEA (64,1 ml, 368 mmol) a una solución de *trans*-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación A-100, Etapa B, 61,9 g, 245 mmol) en DCM (400 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (38,1 ml, 270 mmol) durante 30 minutos bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera.
- 10 Se secó la solución con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se trató el material bruto con hexanos y se agitó la suspensión amarilla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con hexanos y se secó a vacío, procurando el compuesto del título (78,7 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (apci) m/z= 349,1 (M+H).
- 15 Etapa B: Preparación de *trans*-3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se purgó una solución de *trans-N*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (78,7 g, 226 mmol) en EtOH (400 ml) con N₂ y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono activado (31,7 g, 45,2 mmol). Se removió la mezcla a temperatura ambiente bajo 30 psi de H₂ en un reactor Parr durante 7 horas, se filtró entonces a través de papel GF/F y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (250 ml), seguido de la adición de TEA (49,4 ml, 355 mmol) y
- 20 enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió lentamente Boc₂O (56,8 g, 260 mmol) durante 15 minutos, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se lavó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó entonces con MgSO₄. Se filtró la solución, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 40 % de AcOEt/hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (63,2 g, 75 % de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,23-7,39 (m, 5H), 6,36 (s a, 1H),
- 25 4,47-4,55 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,22-3,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

- Etapa C: Preparación de *trans*-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se enfrió en un baño de hielo una solución de *trans*-3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (63,2 g, 176 mmol) en MeOH (200 ml) y se añadió NaOH 2 N (220 ml, 440 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y entonces se concentró a aproximadamente 200 ml y se diluyó con H₂O (200 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con DCM, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró la solución y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (46,2 g, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 163,0 (M+H-Boc).
- 30

35 Preparación B-100



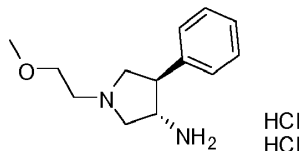
diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina

- 40 Etapa A: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. Se añadieron secuencialmente DIEA (9,12 mL, 52,4 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (1,97 ml, 20,9 mmol) a una solución de *trans*-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación A-100, 4,82 g, 17,5 mmol) en DMF seca (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 46 horas y se vertió entonces en H₂O (300 ml). Se extrajo la mezcla con
- 45 AcOEt (3 x 150 ml) y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄/carbono activado, se filtraron a través de un tapón de SiO₂ con una capa superior de MgSO₄ envasado y se eluyeron con AcOEt. Se concentró la solución y se secó a vacío, facilitando el producto en forma de un sólido blanco (5,15 g, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 321,1 (M+H).
- 50 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina: Se añadió HCl 4 N en dioxano (59,7 ml, 239 mmol) a una solución de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,10 g, 15,9 mmol) en AcOEt-MeOH 2:1 (150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos y

se concentró entonces *a vacío*. Se trató la espuma resultante con AcOEt (200 ml), se sonicó durante 5 minutos y se agitó vigorosamente hasta que se formó una suspensión blanca fina. Se filtró la suspensión, se lavó con AcOEt y se secó a vacío, procurando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (5,10 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 221,1$ (M+H).

5

Preparación D-100



10 diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina

Etapa A: Preparación de (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona: Se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (5,90 g, 36,2 mmol) en THF (50 ml) y se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (36,9 ml, 36,9 mmol, 1,0 M en THF) durante 15 minutos. Después de 15 minutos de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se introdujo entonces una solución de cloruro de cinamoilo (6,33 g, 38,0 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y durante 2 horas a temperatura ambiente antes de inactivar con NaHCO_3 (50 ml) y agitar durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con AcOEt (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando el producto en forma de un sólido amarillo pálido (10,6 g, 99,9 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 293,9$ (M+H).

20

Etapa B: Preparación de (R)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona: Se enfrió en primer lugar a $5\text{-}10\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona (8,00 g, 27,3 mmol) y TFA (0,210 ml, 2,73 mmol) en tolueno (500 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-(trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación C, 8,40 g, 40,9 mmol) en tolueno (30 ml). Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, se lavó entonces con NaHCO_3 saturado y agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 16-20 % de AcOEt/hexanos, procurando el producto (6,5 g, 60 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 395,2$ (M+H).

30

Etapa C: Preparación de ácido (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico: Se añadió H_2O_2 (3,37 ml, 33,0 mmol, 30 % en peso) a una solución acuosa de LiOH 1 M (41,2 ml, 41,2 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió entonces la mezcla a una solución de (R)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (6,50 g, 16,5 mmol) en THF (100 ml) durante 10 minutos a 0°C . Después de 1 hora de agitación, se introdujo Na_2SO_3 acuoso 2,0 M (33,0 ml, 65,9 mmol) a 0°C y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se lavó la mezcla con AcOEt (50 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N hasta pH 3-5, se trató entonces con NaCl (10 g) y se extrajo entonces con 10 % de $i\text{PrOH/DCM}$. Se secó la capa orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando el producto (4,11 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 250,1$ (M+H).

35

Etapa D: Preparación de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: Se añadió TEA (5,74 ml, 41,2 mmol) a una solución de ácido (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico (4,11 g, 16,5 mmol) en tolueno (70 ml), seguido de difenilfosforilazida (4,99 ml, 23,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó entonces a reflujo durante 1 hora. Se añadió entonces alcohol bencílico (3,42 ml, 33,0 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 15 horas. Se trató la mezcla de reacción con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM , procurando el producto (2,5 g, 43 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 355,2$ (M+H).

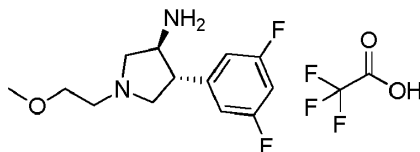
40

Etapa E: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina: Se calentaron (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,257 g, 0,725 mmol) y TFA (3,91 ml, 50,8 mmol) a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 17 horas. Se concentró la mezcla de reacción *a vacío* usando tolueno como azeótropo, se trató entonces con HCl 2 N en Et_2O y se concentró de nuevo, dando el compuesto del título (0,21 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (apci) $m/z = 221,2$ (M+H).

50

Preparación E-100

55



trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

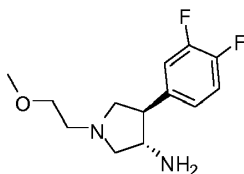
5 Etapa A: Preparación de (R,E)-3-(3-(3,5-difluorofenil)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-ona: Se añadió DIEA (9,48 ml, 54,3 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(3,5-difluorofenil)acrilico (10,0 g, 54,3 mmol) en Et₂O (150 ml) a 0 °C, seguido de cloruro de pivalóilo (6,69 ml, 54,3 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y se enfrió a -78 °C. Mientras tanto, se enfrió (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,86 g, 54,3 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C y se añadió lentamente butil-litio (21,7 ml, 2,5 M, 54,3 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a -78 °C y se transfirió por cánula a la
 10 solución de anhídrido mixto. Se agitó la mezcla combinada a -78 °C durante 15 min, se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado (25 ml), se diluyó con AcOEt (600 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *a vacío*. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 10-20 % de acetato de etilo/hexanos, procurando el producto (11,0 g, 61,5 % de rendimiento).

15

Etapa B: Preparación de sal del ácido trifluoroacético de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se preparó mediante los procedimientos descritos en la Preparación D-100, etapas B a E, reemplazando la (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona por (R,E)-3-(3-(3,5-difluorofenil)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-ona, procurando el compuesto del título (1,70 g, 102 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 257,2 (M+H).

20

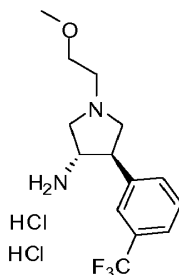
Preparación F-100



25 (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación D-100, reemplazando el cloruro de cinamoilo por cloruro de (E)-3-(3,4-difluorofenil)acrilóilo. MS (apci) m/z= 257,1 (M+H).

30 **Preparación G-100**



diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-amina

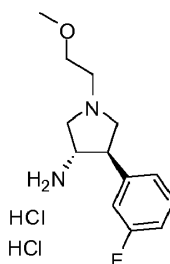
35

Etapa A: Preparación de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de (3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,303 mmol, comercialmente disponible), N,N-dietilpropan-2-amina (0,145 ml, 0,908 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,0361 ml, 0,363 mmol) en DMF (1 ml), se calentó entonces a 60 °C durante
 40 4 horas y se enfrió entonces a temperatura ambiente durante una noche. Después de repartir entre AcOEt y NaHCO₃ saturado (10 ml cada uno), se lavó la capa orgánica con agua y salmuera (2 x 10 ml cada uno), se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, facilitando el producto bruto en forma de un sólido blanco (80 mg, 68 % de rendimiento). LCMS (apci) m/z= 389,1 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-amina: Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,206 mmol) en HCl 5-6 N en IPA (4,12 ml, 20,6 mmol), seguido de concentración *a vacio* y trituración con Et₂O, procurando el producto en forma de un sólido beis (74 mg, 99,5 % de rendimiento). LCMS (apci) m/z= 289,1 (M+H).

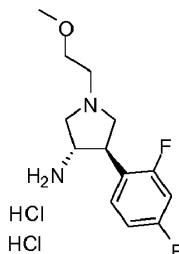
10 Preparación H-100



15 diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Se prepara de acuerdo con el procedimiento de la preparación G-100, reemplazando el (3*S*,4*R*)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, procurando el compuesto del título. LCMS (apci) m/z= 239,1 (M+H).

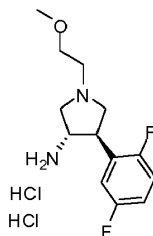
20 Preparación I-100



25 diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Se prepara de acuerdo con el procedimiento de la Preparación G-100, reemplazando el (3*S*,4*R*)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (3*S*,4*R*)-4-(2,4 difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, procurando el compuesto del título. LCMS (apci) m/z= 257,1 (M+H).

30 Preparación J-100



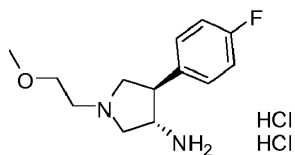
35 diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(2,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Se prepara de acuerdo con el procedimiento de la Preparación G-100, reemplazando el (3*S*,4*R*)-4-(3-

(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (3*S*,4*R*)-4-(2,5 difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, procurando el compuesto del título. LCMS (apci) $m/z= 257,1$ (M+H).

Preparación K-100

5



diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

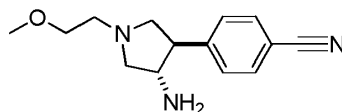
10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación D-100, reemplazando el cloruro de cinamoilo por cloruro de (E)-3-(4-fluorofenil)acrilóilo. MS (apci) $m/z= 239,1$ (M+H).

Se elaboraron los siguientes intermedios de pirrolidina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación B1, Etapas A-C, usando el benzaldehído apropiado en la Etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino (IV) por

15 MeOH y níquel Raney, respectivamente, en la Etapa C.

Nº de preparación	Estructura	Nombre	Datos
L-101		<i>trans</i> -4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) $m/z= 256,1$ (M+H)
L-102		<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) $m/z= 240,1$ (M+H)
L-103		<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	RMN- ¹ H consistente con el producto esperado
L-104		<i>trans</i> -4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	No disponible
L-105		<i>trans</i> -4-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) $m/z= 256,1$ (M+H)
L-106		<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina	RMN- ¹ H consistente con el producto esperado
L-107		<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)pirrolidin-3-amina	No disponible

Preparación L-108

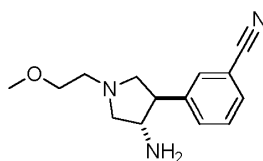


4-(trans-4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo

- 5 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación B1, Etapas A a C, reemplazando el 4-fluorobenzaldehído por 4-formilbenzonitrilo en la Etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino (IV) por MeOH, Zn (en polvo) y NH₄Cl saturado, respectivamente, en la Etapa C. MS (apci) m/z= 246,1 (M+H).

Preparación L-109

10

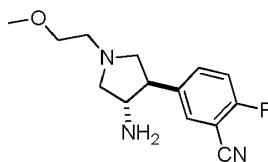


3-(trans-4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo

- 15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación B1, Etapas A a C, reemplazando el 4-fluorobenzaldehído por 3-formilbenzonitrilo en la Etapa A, y reemplazando EtOH y óxido de platino (IV) por MeOH, Zn (en polvo) y NH₄Cl saturado, respectivamente, en la Etapa C. MS (apci) m/z= 246,2 (M+H).

Preparación N-100

20



trans-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo

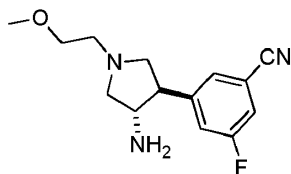
- 25 Etapa A: (E)-2-fluoro-5-(2-nitrovinil)benzonitrilo. Se añadió DMAP (0,305 g, 2,50 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (3,84 g, 25,0 mmol) en CH₃NO₂/CH₃CN 3:1 (25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 23 horas. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió Ac₂O (3,54 ml, 37,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla hasta un sólido amarillo. Se suspendió el sólido en iPrOH (70 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se recogió la suspensión por filtración a vacío, se lavó la torta con iPrOH y se secó a vacío, procurando el compuesto del título en forma de un polvo tostado claro (3,36 g, 70 %). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (t, 1H).
- 30

- Etapa B: trans-2-fluoro-5-(1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)benzonitrilo: Usando (E)-2-fluoro-5-(2-nitrovinil)benzonitrilo en la Etapa B del procedimiento descrito en la Preparación B1, se preparó el compuesto del título en forma de un jarabe dorado claro (1,56 g, 53 %). MS (apci) m/z= 294,1 (M+H).
- 35

- Etapa C: trans-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo: Se enfrió a 0° una solución de trans-2-fluoro-5-(1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)benzonitrilo (450 mg, 1,53 mmol) en MeOH (6,0 ml). Se añadieron secuencialmente Zn en polvo (1,00 mg, 15,3 mmol) y NH₄Cl acuoso saturado (1,0 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se dejó alcanzar la mezcla la temperatura ambiente y se agitó hasta terminación por análisis de LCMS. Se filtró la mezcla a través de Celite® envasado usando MeOH para aclarado y elución y se concentró el filtrado hasta un jarabe incoloro. Se trató el jarabe con K₂CO₃ 1M (15 ml), se mezcló y se extrajo con CH₂Cl₂(3X). Se secaron los extractos combinados de CH₂Cl₂ sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un jarabe incoloro (412 mg, 100 %). MS (apci) m/z= 264,1 (M+H).
- 40

45

Preparación O-100



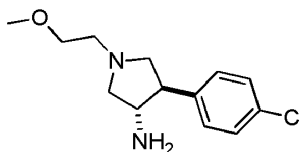
trans-3-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo

- 5 Etapa A: 3-fluoro-5-formilbenzonitrilo: Se enfrió a 0 °C una solución de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 25,0 mmol) en THF seco (25 ml) y se añadió gota a gota iPrMgCl 2 M (15,0 ml, 30,0 mmol) en THF durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió DMF seca (5,81 ml, 75,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 17 horas, durante cuyo tiempo la temperatura alcanzó la temperatura ambiente después de 2 horas. Se añadió la mezcla a agua con hielo (150 ml) y
- 10 Et₂O (100 ml). Se agitó la mezcla bifásica y se trató con HCl acuoso 6 M hasta pH= 3. Se retiró la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con Et₂O (2X). Se lavaron las fracciones combinadas de Et₂O con NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄/carbón activado. Se filtró la solución secada a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con Et₂O. Se concentró el filtrado, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que se secó a vacío (3,68 g, 99 %). RMN-¹H (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H).

- 15 Etapa B: trans-3-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo: Se preparó el compuesto del título usando 3-fluoro-5-formilbenzonitrilo en el procedimiento descrito para la preparación de *trans*-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (Preparación N-100). Se aisló el compuesto en forma de un jarabe incoloro (542 mg, 93 %). MS (apci) m/z= 264,1 (M+H).

20

Preparación P-100



- 25 trans-1-(2-metoxietil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-amina

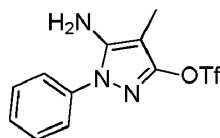
Etapa A: trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina: Usando (E)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benzeno en la Etapa B del procedimiento descrito en la Preparación B1, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro viscoso (5,10 g, 64 %). MS (apci) m/z= 285,0 (M+H).

30

- Etapa B: trans-1-(2-metoxietil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-amina: Se añadió *trans*-3-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina (2,90 g, 10,2 mmol) en MeOH (25 ml) a una suspensión de níquel Raney 2800 (50 % en peso en H₂O, 0,873 g, 5,10 mmol) en MeOH (25 ml). Se barrió la mezcla con gas H₂ y se agitó bajo atmósfera de balón de H₂ durante 16 horas. Se purgó la mezcla con gas N₂ y se filtró a través de Celite® envasado usando MeOH para aclarado y elución. Se concentró el filtrado hasta un aceite turbio. Se disolvió el aceite en CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄/carbón activado. Se filtró la solución y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite dorado claro que se secó a vacío (2,46 g, 95 %). MS (apci) m/z= 255,1 (M+H).

40

Preparación E



trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo

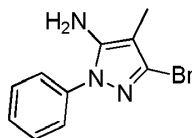
- 45 Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Se calentó a 110 °C durante 5 días una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (50,5 g, 397,2 mmol) y fenilhidrazina (39 ml, 397,2 mmol) en dioxano (100 ml).

Se concentró la mezcla enfriada a la mitad del volumen, se enfrió entonces en hielo y se trituró con Et₂O frío. Se filtraron los sólidos, se lavaron extensamente con Et₂O y se secaron *a vacío*, procurando 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (34,69 g, 46 % de rendimiento) en forma de un polvo blanco esponjoso. MS (apci) m/z= 190,1 (M+H).

5

Etapa B: Preparación de trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo: Se trató una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (13,72 g, 72,5 mmol) y N-fenilbis(trifluorometilsulfonamida) (27,2 g, 76,1 mmol) en DMF (100 ml) con DIEA (37,9 ml, 217,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre NaHCO₃ saturado (400 ml), y AcOEt (200 ml) y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron entonces sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío*. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexanos/AcOEt 4:1, procurando el compuesto del título (23,1 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z= 322,0 (M+H).

15 Preparación F

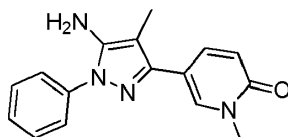


3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

20

Se añadió oxibromuro de fósforo (3,64 g, 12,7 mmol) en una porción a una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona [Preparación E, etapa A] (1,60 g, 8,46 mmol) en acetonitrilo (30 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 3 horas y entonces se enfrió y se concentró *a vacío*. Se trató el residuo con DCM (50 ml) y se añadió entonces lentamente NaHCO₃ saturado (50 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se separaron entonces las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío*. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexanos/AcOEt 2:1, procurando el compuesto del título (273 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 254,0 (M+H).

30 Preparación G

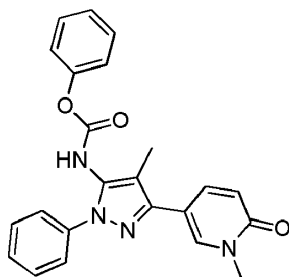


5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

35

Se combinaron 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina [Preparación F] (763 mg, 3,03 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)ona (1,42 g, 6,05 mmol), K₂CO₃ (1,67 g, 12,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (350 mg, 0,30 mmol) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) y se calentaron a 95 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Se filtró la mezcla enfriada y se repartió el filtrado entre agua (30 ml) y AcOEt (30 ml). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío*. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (504 mg, 59 % de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. MS (apci) m/z= 281,2 (M+H).

45 Preparación H

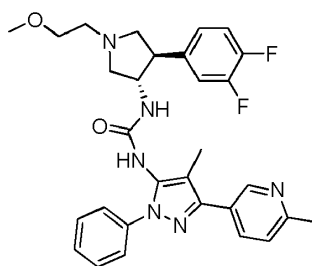


(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

- 5 Se añadió NaOH 2 N (14,98 ml, 29,97 mmol) a una suspensión de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona [Preparación G] (2,80 g, 9,99 mmol) en AcOEt (120 ml), seguido de cloroformiato de fenilo (2,5 ml, 19,98 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se repartió entonces entre agua (100 ml) y AcOEt (100 ml) y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron entonces sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando el compuesto del título en forma de un jarabe amarillo pálido que se usó directamente sin purificación, suponiendo un 100 % de rendimiento. MS (apci) m/z= 401,2 (M+H).

Ejemplos sintéticos

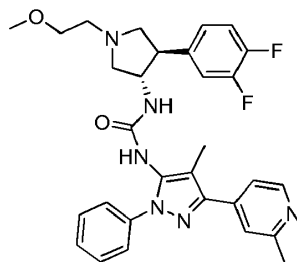
15 Ejemplo 1



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 20 Etapa A: Preparación de 4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se combinaron trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo [Preparación E] (1,01 g, 3,11 mmol), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (639 mg, 4,67 mmol), K₂CO₃ (1,72 g, 12,45 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (360 mg, 0,31 mmol) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) y se agitaron a 95 °C en un tubo sellado durante 18 horas. Se filtró la mezcla enfriada a través de papel GF y se repartió el filtrado entre agua (50 ml) y AcOEt (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando 4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (529 mg, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido rojo. MS (apci) m/z= 265,1 (M+H).
- 30 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Se añadió trifosgeno (22 mg 0,07 mmol) a una solución de 4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (40 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml), seguido de DIEA (79 µl, 0,46 mmol). Se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente y se trató entonces con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (50 mg, 0,15 mmol) y DIEA (79 µl, 0,46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se repartió la mezcla entre NH₄Cl saturado (10 ml) y DCM (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (63 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z= 547,2 (M+H).
- 40

Ejemplo 2

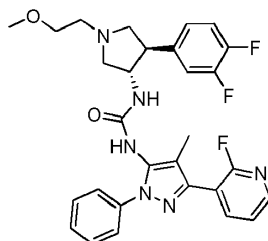


1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-5 % de MeOH/DCM, y entonces HPLC en fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,1 % de TFA), procurando el compuesto del título (27 mg, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 547,3 (M+H).

10

Ejemplo 3

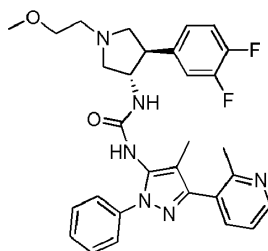


15 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo del procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1-2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (69 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido crema. MS (apci) m/z= 551,2 (M+H).

20

Ejemplo 4



25

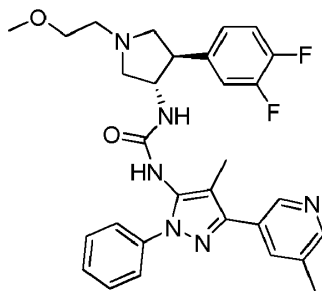
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (70 mg, 68 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. MS (apci) m/z= 547,3 (M+H).

30

Ejemplo 5

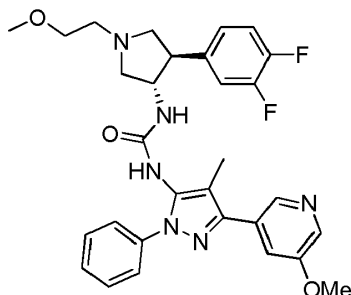
35



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-(2-methoxyetil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (51 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 547,2 (M+H).

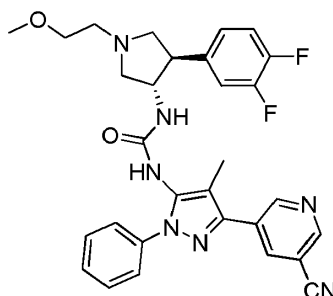
10 Ejemplo 6



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-(2-methoxyetil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (51 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 547,2 (M+H).

Ejemplo 7

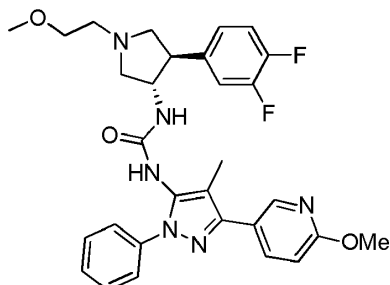


25 1-(3-(5-cianopiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (70 mg, 69 % de

rendimiento) en forma de un sólido rosa pálido. MS (apci) $m/z = 558,2$ (M+H).

Ejemplo 8

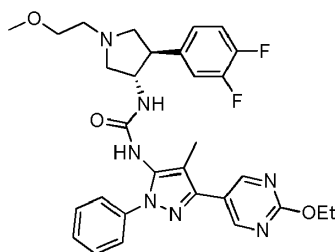


5

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (31 mg, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) $m/z = 563,3$ (M+H).

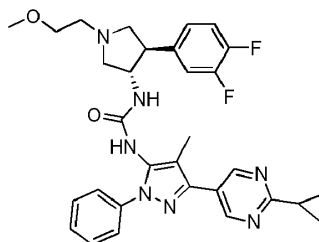
15 Ejemplo 9



20 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-etoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (2-etoxipirimidin-5-il)borónico en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-4 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (42 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) $m/z = 578,3$ (M+H).

Ejemplo 10



30

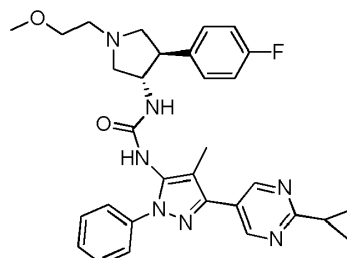
1-(3-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina en la Etapa A. Se purificó el material bruto por

cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (38 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) $m/z= 574,3$ (M+H).

Ejemplo 11

5



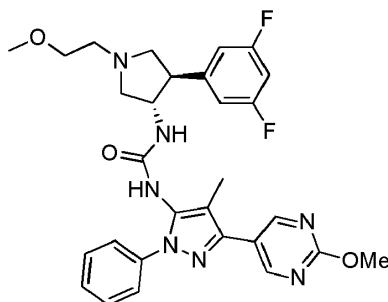
1-(3-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

10

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B1] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (44 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido

15 amarillo pálido. MS (apci) $m/z= 556,3$ (M+H).

Ejemplo 12



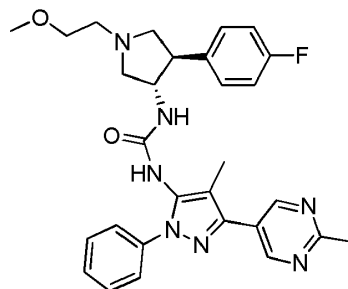
20

1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico en la Etapa A y la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B2] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (21 mg, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido crema. MS (apci) $m/z= 564,2$ (M+H).

30

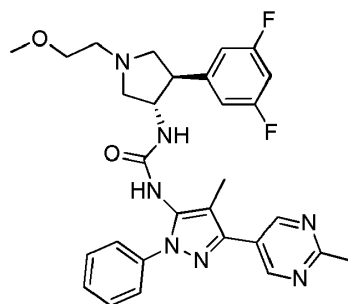
Ejemplo 13



1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico por 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina en la Etapa A y la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B1] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-5
10 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (49 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z= 530,2 (M+H).

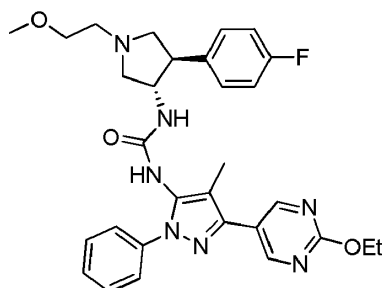
Ejemplo 14



15 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B2] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-5
20 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (34 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido crema. MS (apci) m/z= 548,2 (M+H).

25 Ejemplo 15

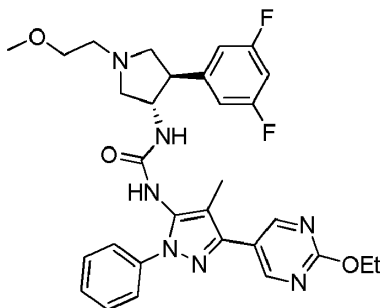


30 1-(3-(2-etohiprimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-

metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B1] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (20 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 560,3 (M+H).

5

Ejemplo 16

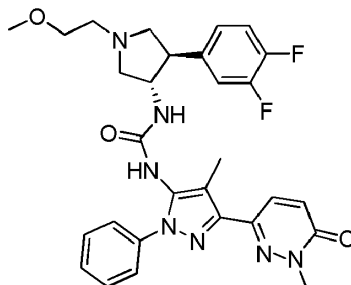
10 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-yl)-3-(3-(2-etohiprimidin-5-yl)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-yl)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B2] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (16 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 578,3 (M+H).

15

Ejemplo 17

20

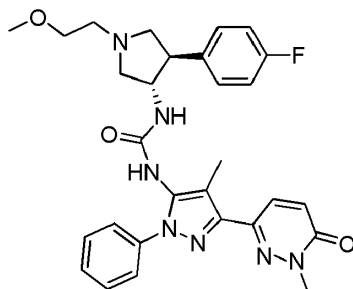


25 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-yl)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-yl)-1-fenil-1H-pirazol-5-yl)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el ácido (6-metilpiridin-3-yl)borónico por 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridazin-3(2H)-ona en la Etapa A. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-3 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (48 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 564,3 (M+H).

30

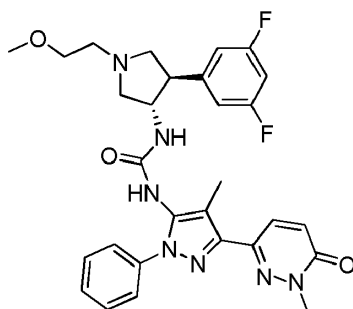
Ejemplo 18



5 1-((3S,4R)-4-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxyetil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B1] en la Etapa B. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-4 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (32 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido
10 crema. MS (apci) m/z= 546,2 (M+H).

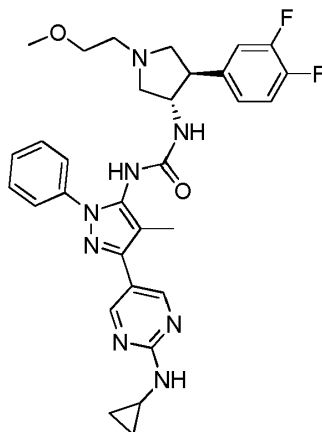
Ejemplo 19



15 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B2] en la Etapa B. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (25 mg, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido
20 blanco. MS (apci) m/z= 564,2 (M+H).

25 Ejemplo 20



1-(3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

5

Etapa A: Preparación de (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Se añadió NaOH 2 N (2 ml, 4,0 mmol) a una solución de 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina [Preparación F] (339 mg, 1,34 mmol) en AcOEt (10 ml), seguido de cloroformiato de fenilo (337 μ l, 2,69 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se repartió entre agua (30 ml) y AcOEt (30 ml) y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 20 ml).

10 Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron entonces sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, procurando (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo, que se usó directamente en la siguiente etapa, suponiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z= 374,0 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Se añadió DIEA (819 μ l, 4,7 mmol) a una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (464 mg, 1,41 mmol) y (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (500 mg, 1,34 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre NH₄Cl saturado (30 ml) y DCM (30 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (483 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 534,1 (M+).

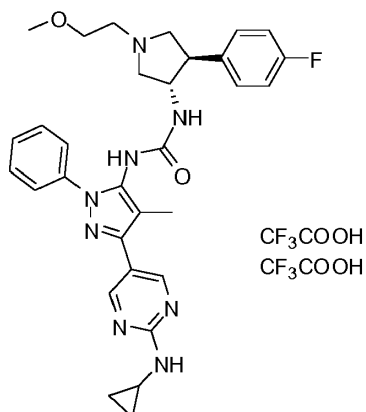
25

Etapa C: 1-(3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Se combinaron 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (100 mg, 0,19 mmol), N-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (147 mg, 0,56 mmol) y triciclohexilfosfina (11 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml) y se purgaron con argón durante 5 minutos. Se añadieron Pd₂ba₃ (17 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (432 μ l, 1,3 M, 0,56 mmol) y se purgó la mezcla con argón durante 30 segundos adicionales, se selló entonces y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se filtró la mezcla enfriada y se repartió el filtrado entre agua (20 ml) y AcOEt (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM, se trituró entonces con DCM, se filtró y se concentró el filtrado, procurando el compuesto del título (14 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z= 589,3 (M+H).

35

Ejemplo 21

40

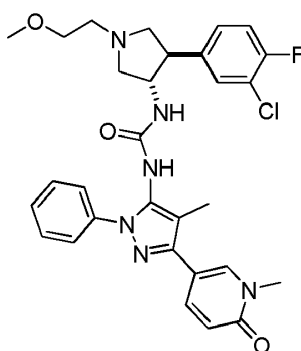


ditrifluoroacetato de 1-(3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, reemplazando la (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] por (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B1] en la Etapa B. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM y entonces HPLC en fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,1 % de TFA), procurando el compuesto del título (26 mg, 17 % de rendimiento) en forma de una sal di-TFA en forma de un vidrio incoloro. MS (apci) $m/z = 571,3$ (M+H).

Ejemplo 22

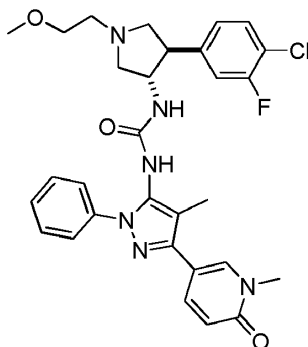


15

1-(trans-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

20 Se añadió DIEA (0,016 ml, 0,093 mmol) a una solución de *trans*-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación B4, 12,7 mg, 0,0467 mmol) en DCM (1 ml), seguido de la adición de 4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Preparación H, 18,7 mg, 0,047 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se purificó entonces por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, procurando el compuesto del título (15 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) $m/z = 579,2$ (M+H).

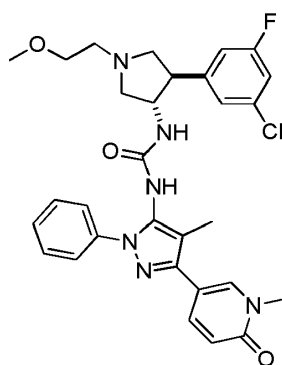
Ejemplo 23



5 1-(trans-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, reemplazando la *trans*-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B5]. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, procurando el compuesto del título (16 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo
10 pálido. MS (apci) m/z= 579,2 (M+H).

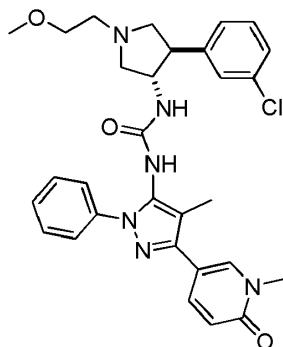
Ejemplo 24



15 1-(trans-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, reemplazando la *trans*-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-
20 metoxietil)pirrolidin-3-amina por *trans*-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B6]. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, procurando el compuesto del título (17 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z= 579,2 (M+H).

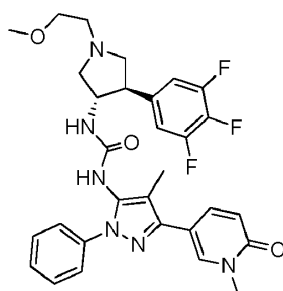
25 **Ejemplo 25**



5 1-(trans-4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, reemplazando la *trans*-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por *trans*-4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B7]. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, procurando el compuesto del título (15 mg, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 10 561,2 (M+H).

Ejemplo 26

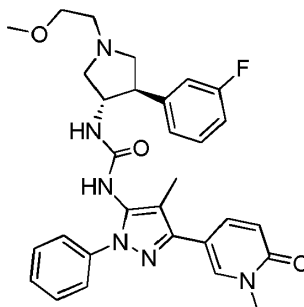


15 1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se enfrió a 0 °C una solución de trifosgeno (23,1 mg, 0,0740 mmol) en CH₃CN seco (1 ml) y se añadieron gota a 20 gota una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-amina (Preparación C, 76,4 mg, 0,220 mmol) y DIEA (115 µl, 0,660 mmol) en CH₃CN seco (0,5 ml) durante 45 minutos. Se agitó la mezcla durante 1 hora, durante cuyo tiempo la temperatura alcanzó los 15 °C. Se añadió 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Preparación G, 56,1 mg, 0,200 mmol) en una porción y se agitó la mezcla a 25 temperatura ambiente durante 7 horas, seguido de calentamiento a 40 °C durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O enfriada (4 ml) con mezclado concienzudo. Se trató la mezcla fría (pH= 5) con NaOH 2M hasta pH= 10 y se extrajo con AcOEt (3X). Se lavaron los extractos combinados con H₂O y NaCl saturado (2X). Se secó la solución de AcOEt sobre MgSO₄ y se eluyó a través de una columna corta de SiO₂ 30 eluyendo con AcOEt, 10 % de MeOH/AcOEt y entonces 10 % de (CH₃OH-NH₄OH 9:1)/AcOEt. Se concentró el conjunto que contenía producto hasta un vidrio incoloro. Se trató el vidrio con Et₂O y se removió hasta que se formó una suspensión blanca. Se decantó el disolvente, se lavó el sólido residual con Et₂O (2X) y se secó a vacío, procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 581,2 (M+H).

Ejemplo 27

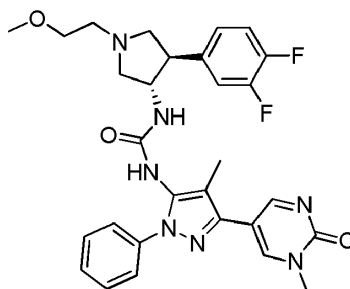
35



5 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- Se trató una mezcla de 4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Preparación H, 60,1 mg, 0,150 mmol) y diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación D, 51,4 mg, 0,165 mmol) en DCM (1,0 ml) con DIEA (86,3 μ l, 0,495 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con DCM (3 ml). Se lavó la mezcla de reacción diluida con H₂O (2X), NaOH 1M (2X) y H₂O y se secó sobre Na₂SO₄/carbóno activado. Se filtró la solución, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice (AcOEt, 5 % de MeOH/AcOEt, 10 % de (elución en gradiente por etapas de MeOH/NH₄OH 9:1)/AcOEt). Se trató el vidrio incoloro resultante con Et₂O y se removió hasta formar una suspensión granular blanca. Se filtró la suspensión, se lavó el sólido con Et₂O y se secó a vacío, aportando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 545,2 (M+H).

15 **Ejemplo 28**



20 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

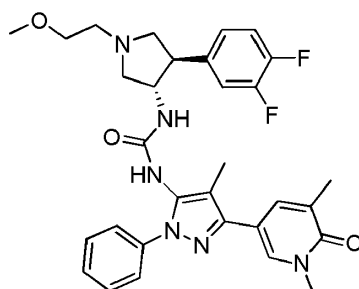
- Etapa A: Preparación de clorhidrato de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2(1H)-ona: Se trató una solución de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina [Preparada como en 1, Etapa A] (200 mg, 0,71 mmol) en metanol (5 ml) con HCl 5-6 N/alcohol isopropílico (5 ml) y se agitó a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró el sólido resultante, se lavó con metanol y se secó a vacío, procurando 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (152 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (apci) m/z= 268,1 (M+H).

- 30 Etapa B: Preparación de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpirimidin-2(1H)-ona: Se trató una solución de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (50 mg, 0,16 mmol) y DMA (1 ml) con Cs₂CO₃ (161 mg, 0,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió entonces yoduro de metilo (20 μ l, 0,33 mmol) y se agitó la mezcla, tapada, a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre agua (20 ml) y AcOEt (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM, procurando 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpirimidin-2(1H)-ona (23 mg, 50 % de rendimiento) en forma de una goma amarilla pálido. MS (apci) m/z= 282,1 (M+H).

- 40 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-1-feni-1H-pirazol-5-il)urea: Se añadió trifosgeno (12 mg, 0,04 mmol) a una solución de 5-(5-

amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpirimidin-2(1H)-ona (23 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) y se trató la mezcla con DIEA (43 µl, 0,24 mmol). Se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, se trató entonces con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (27 mg, 0,08 mmol) y DIEA (42 µl, 0,24 mmol) y se continuó la agitación durante 48 horas. Se repartió la mezcla entre NH₄Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml) más metanol (1 ml). Se filtraron las fases orgánicas combinadas, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-10 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (9 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un vidrio amarillo pálido. MS (apci) m/z= 564,2 (M+H).

10 Ejemplo 29



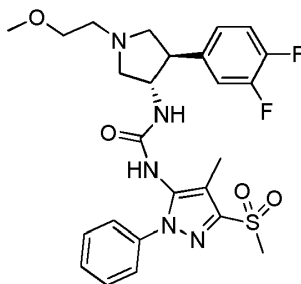
15 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona: Se combinaron 5-bromo-1,3-dimetilpiridin-1(1H)-ona (1,0 g, 4,94 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,38 g, 5,44 mmol) y acetato de potasio (1,46 g, 14,8 mmol) en dioxano (10 ml) en un recipiente sellado y se desgasificó la mezcla con argón durante 5 minutos. Se añadieron acetato de paladio (111 mg, 0,49 mmol) y XPHOS (354 mg, 0,74 mmol) y se desgasificó la mezcla durante un minuto adicional. Se selló el recipiente y se calentó a 100 °C durante 16 horas. Se filtró la mezcla enfriada a través de papel GF y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con éter, se filtró y se concentró el filtrado procurando 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (suponiendo rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido tostado. MS (apci) m/z= 250,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de 5-(5-amino-4-metilfenil-1H-pirazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona: Se combinaron trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo [Preparación E] (516 mg, 1,6 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (600 mg, 2,41 mmol), K₂CO₃ (888 mg, 6,42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0,16 mmol) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) y se calentaron a 95 °C en un recipiente sellado durante 16 horas. Se filtró la mezcla enfriada a través de papel GF y se repartió el filtrado entre agua (50 ml) y AcOEt (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (363 mg, 77 % de rendimiento) en forma de una espuma rosa oscura. MS (apci) m/z= 295,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Se añadió trifosgeno (23 mg, 0,08 mmol) a una solución de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (45 mg, 0,15 mmol) en DCM anhidro (2 ml) seguido de DIEA (79 µl, 0,46 mmol). Se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, se trató entonces con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (50 mg, 0,15 mmol) y DIEA (79 µl, 0,46 mmol) y se agitó durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre NH₄Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-5 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (33 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. MS (apci) m/z= 577,3 (M+H).

Ejemplo 30



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

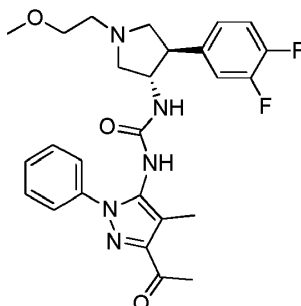
5 Etapa A: Preparación de 4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se combinaron 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina [Preparación F] (300 mg, 1,19 mmol), metanosulfonato de sodio (486 mg, 4,76 mmol) y yoduro de cobre (249 mg, 1,31 mmol) en DMSO (5 ml) y se purgaron con burbujeo de argón durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 100 °C en un tubo sellado durante 6 días y se repartió entonces la mezcla enfriada entre AcOEt (20 ml) y agua (50 ml) que contenía unas pocas gotas de NH₄OH. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron entonces sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexanos/AcOEt (2:1), procurando 4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (89 mg, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino amarillo. MS (apci) m/z= 252,1 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de (4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Se añadió NaOH 2 N (269 µl, 0,54 mmol) a una solución de 4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (45 mg, 0,18 mmol) en AcOEt (2 ml) seguido de cloroformiato de fenilo (45 µl, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió entonces cloroformiato de fenilo (75 µl) y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se repartió la mezcla entre agua (10 ml) y AcOEt (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron entonces sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando (4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (50 mg, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma amarilla pálida. MS (apci) m/z= 372,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Se añadió (4-metil-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (50 mg, 0,13 mmol) a una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (38 mg, 0,15 mmol) en DCM anhidro (2 ml) seguido de DIEA (70 µl, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM, procurando el compuesto del título (27 mg, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z= 534,2 (M+H).

Ejemplo 31

35



1-(3-acetil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

40 Etapa A: Preparación de 3-ciano-2-oxobutanoato de etilo: Se añadió gota a gota durante 2 minutos propionitrilo (6,304 ml, 88,35 mmol) a una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M en THF) (73,63 ml, 73,63 mmol) y

THF (75 ml) bajo N₂ a -78 °C y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se trató entonces la mezcla con oxalato de dietilo (10 ml, 73,63 mmol) gota a gota durante 5 minutos, se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se agitó entonces a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (100 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH 5 con HCl 6M (13 ml) y se extrajo entonces con Et₂O (3 x 100 ml). Se lavaron estos extractos orgánicos con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, procurando 3-ciano-2-oxobutanoato de etilo (11,42 g, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo anaranjado.

Etapa B: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: Se añadió fenilhidrazina (7,2 ml, 73,6 mmol) a una solución de 3-ciano-2-oxobutanoato de etilo (11,42 g, 73,6 mmol) en EtOH (300 ml) seguido de cloruro de hidrógeno (5-6 M en iPrOH) (14,7 ml, 73,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas, se enfrió entonces y se concentró hasta 50 ml. Se diluyó el residuo con NaHCO₃ saturado (150 ml) y H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-50 % de acetona/hexanos, procurando 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7,49 g, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja después de secado a vacío. MS (apci) m/z= 246,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico: Se añadió LiOH (2 M ac) (13,5 ml, 27,0 mmol) a una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 12,2 mmol) en THF (24 ml) y MeOH (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró parcialmente la mezcla, se ajustó entonces a pH 3 con HCl 6M (4,5 ml) y se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (3 x 25 ml). Se acidificó adicionalmente la fase acuosa con HCl 6M (1 ml) hasta pH 1 y se extrajo entonces con 10 % de MeOH/DCM (3 x 25 ml). Se saturó la fase acuosa con NaCl y se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, procurando ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (2,4 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido tostado. MS (apci) m/z= 218,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-amino-N-metoxi-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (539 mg, 5,5 mmol) y DIEA (2,4 ml, 13,8 mmol) a una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 4,6 mmol) en ACN (46 ml). Se agitó la mezcla hasta formar una solución, se trató entonces con HATU (2,1 g, 5,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-50 % de acetona en hexanos, procurando 5-amino-N-metoxi-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (550 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosado tostado. MS (apci) m/z= 261,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona: Se enfrió a 0 °C una solución de 5-amino-N-metoxi-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (365 mg, 1,40 mmol) en DCM (15 ml) bajo N₂, y se añadió MeMgBr (3M en Et₂O) (491 µl, 1,47 mmol) gota a gota durante 4 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató entonces con DCM (5 ml) y se agitó durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió MeMgBr (0,3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió entonces a 0 °C y se trató con MeMgBr (0,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl saturado (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-50 % de acetona en hexanos, procurando 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona (189 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z= 216,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de (3-acetil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Se añadieron NaOH (0,41 ml, 2 M, 0,83 mmol) y entonces cloroformiato de fenilo (62 µl, 0,49 mmol) a una solución de 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona (89 mg, 0,41 mmol) en AcOEt (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas y se diluyó entonces con 10 ml de AcOEt. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se trató el residuo con hexanos (3 ml) y se sonicó. Se dejaron sedimentar los sólidos resultantes, se retiraron los hexanos con una pipeta y se secaron los sólidos a vacío, procurando (3-acetil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (133 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (apci) m/z= 336,1 (M+H).

Etapa G: Preparación de 1-(3-acetil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Se añadió una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina [Preparación B3] (105,8 mg, 0,41 mmol) en iPrOH (2 ml) a (3-acetil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (133 mg, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 10 minutos y se dejó enfriar entonces lentamente a

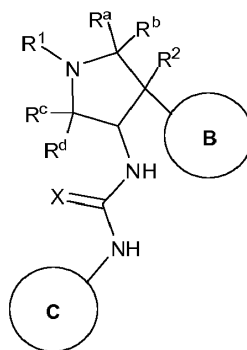
ES 2 664 331 T3

temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con *i*PrOH (0,5 ml), se filtró entonces, se lavó con *i*PrOH (2 x 0,5 ml) y Et₂O (3 x 1 ml) y se secó *a vacío*, procurando el producto del título (113 mg, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (apci) $m/z = 498,2$ (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado

5 - de entre los compuestos de Fórmula I:



I

o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en configuración *trans*;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C),

o R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre H y alquilo (1-3C), y R^a y R^b, junto con el átomo al que están enlazados, forman un anillo de ciclopropilo;

X es O, S, NH o N-CN;

R¹ es (alcoxi 1-3C)(alquilo 1-6C), (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-sulfanil)alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), cianoalquilo (1-6C), aminocarbonilalquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), dihidroxialquilo (2-6C), alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-amino)alquilo (1-3C), (alcoxi 1-4C-carbonil)alquilo (1-6C), aminoalquilo (1-6C), hidroxil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), di(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo (1-6C), hidroxitrifluoroalquilo (1-6C), (alcoxi 1-4C-carbonil)(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C) o hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C);

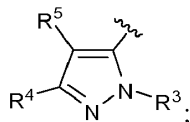
R² es H, F u OH;

el anillo B es Ar¹ o hetAr¹;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), alquilo (1-6C) y CN;

hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo (1-2C);

el anillo C es



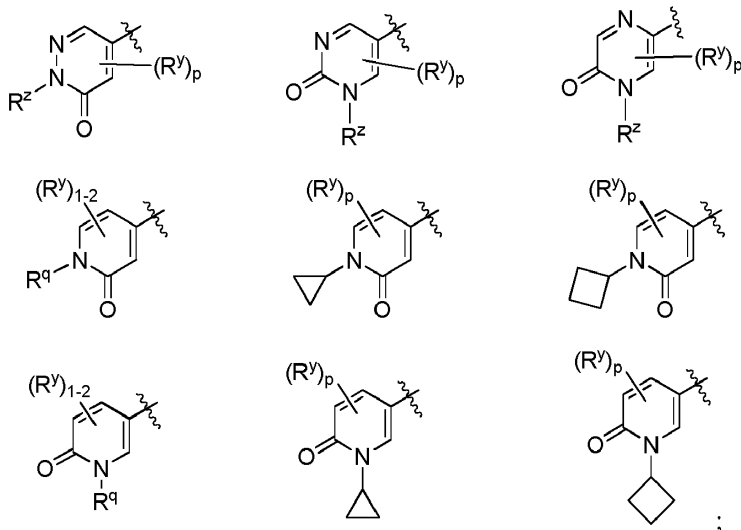
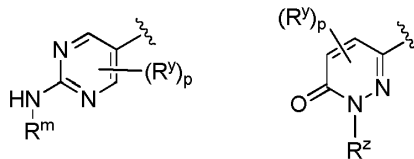
R³ es H, alquilo (1-6C), hidroxialquilo (1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo (3-7C), hetAr², o un anillo carbocíclico con puente C5-C8;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y alquilo (1-6C);

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N y O;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo (1-6C) y halógeno;

R⁴ se selecciona de entre (alquil 1-6C)SO₂-, (alquil 1-6C)-C(=O)- y de las estructuras:



5

R^m es alquilo (1-3C) sustituido con 1-3 fluoros o cicloalquilo (3-4C);

R^q es alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

R^y es F o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

p es 0, 1 o 2;

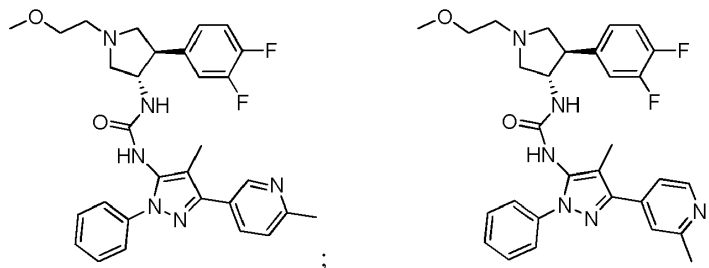
R^z es cicloalquilo (3-4C) o alquilo (1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y

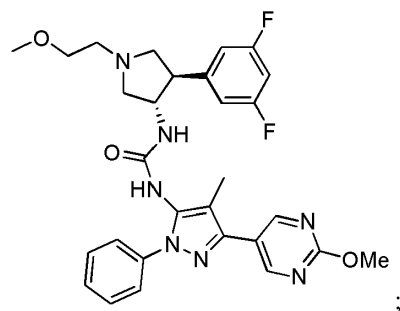
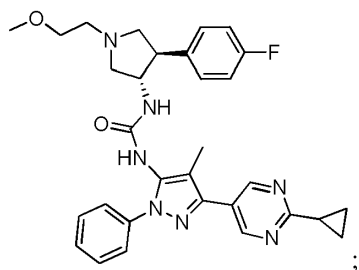
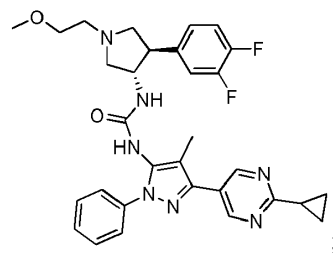
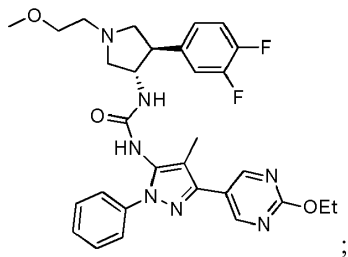
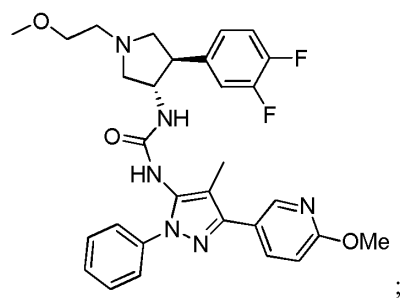
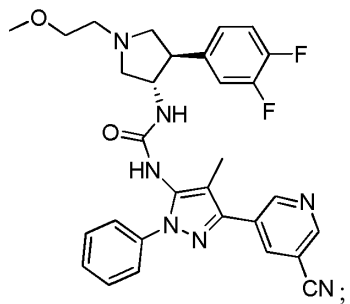
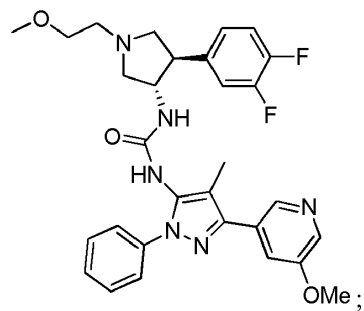
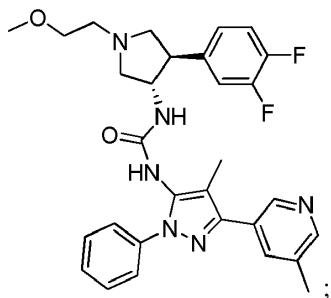
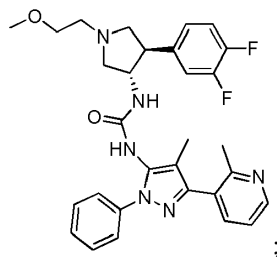
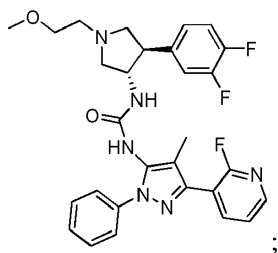
R^5 es H, alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C), pentafluoroalquilo (2-6C), halógeno, CN, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo (1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo (1-4C), (alquil 1-4C)-OC(=O)-, alquil (1-6C)sulfanilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo (1-6C) y alcoxi (1-6C), cicloalquilo (3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido;

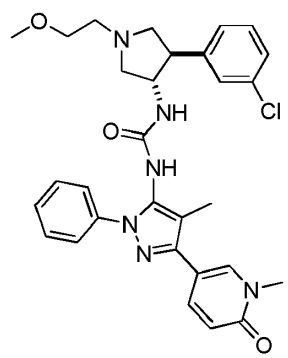
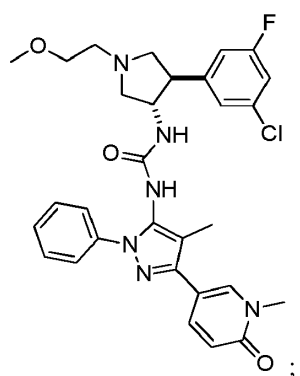
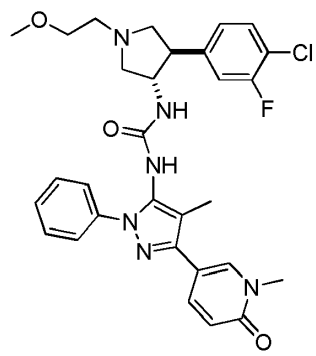
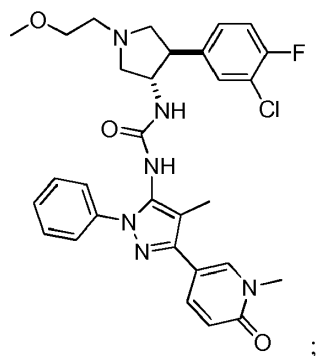
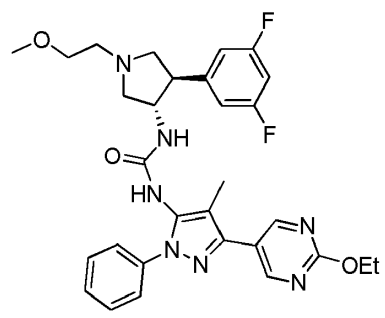
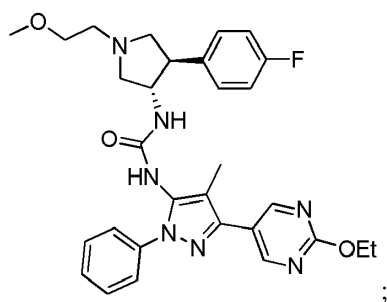
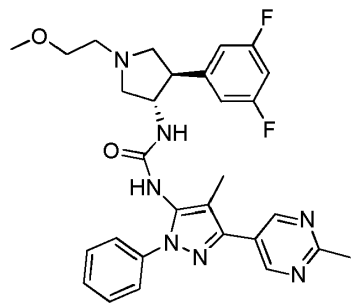
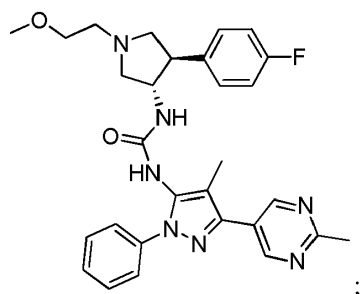
o

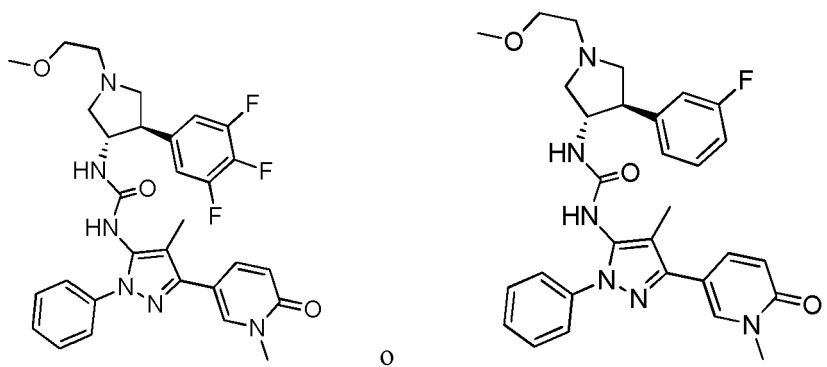
20

- de entre los compuestos de las siguientes fórmulas:



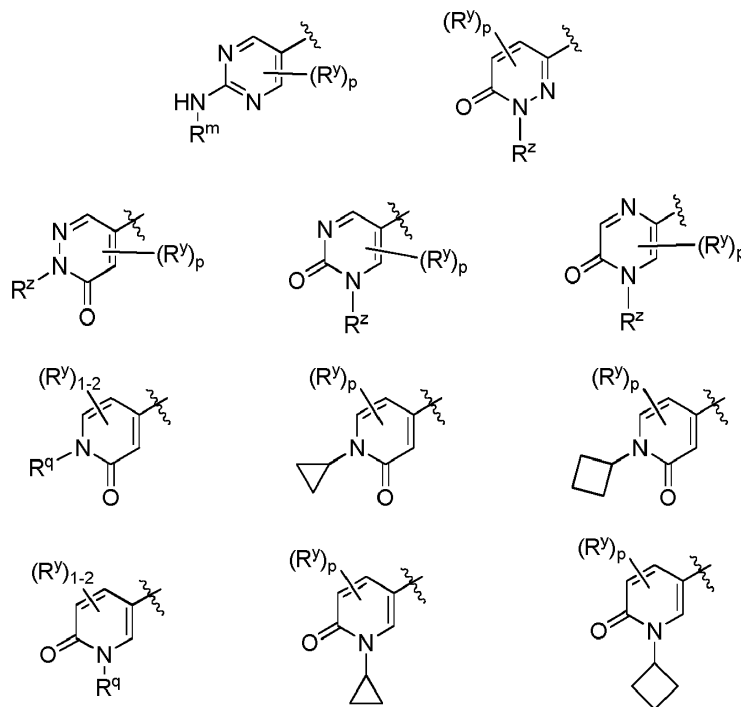






o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁴ se selecciona de entre las estructuras:



10

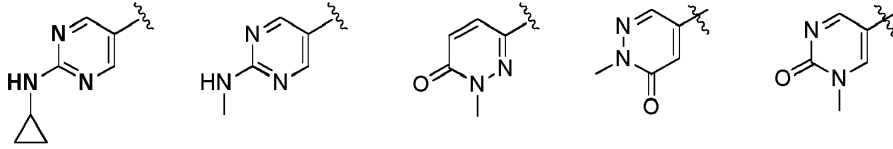
15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde X es O.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C).

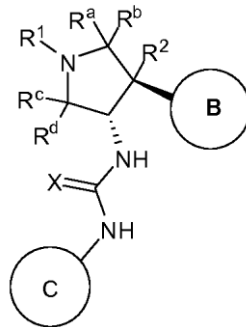
20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el anillo B es Ar¹, donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R⁴ se selecciona de entre las estructuras:

25



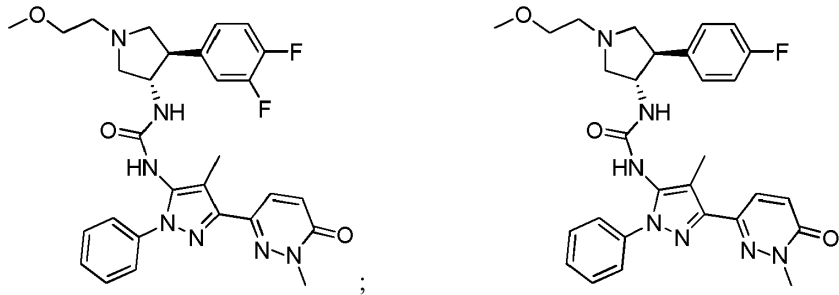
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 es alquilo (1-6C).
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde R^3 es Ar^2 .
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^2 es H.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R^a , R^b , R^c y R^d son H.
- 10 H.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anillo B y el resto-NH-C(=X)-NH- de Fórmula I están en trans en la configuración absoluta mostrada en la estructura C:



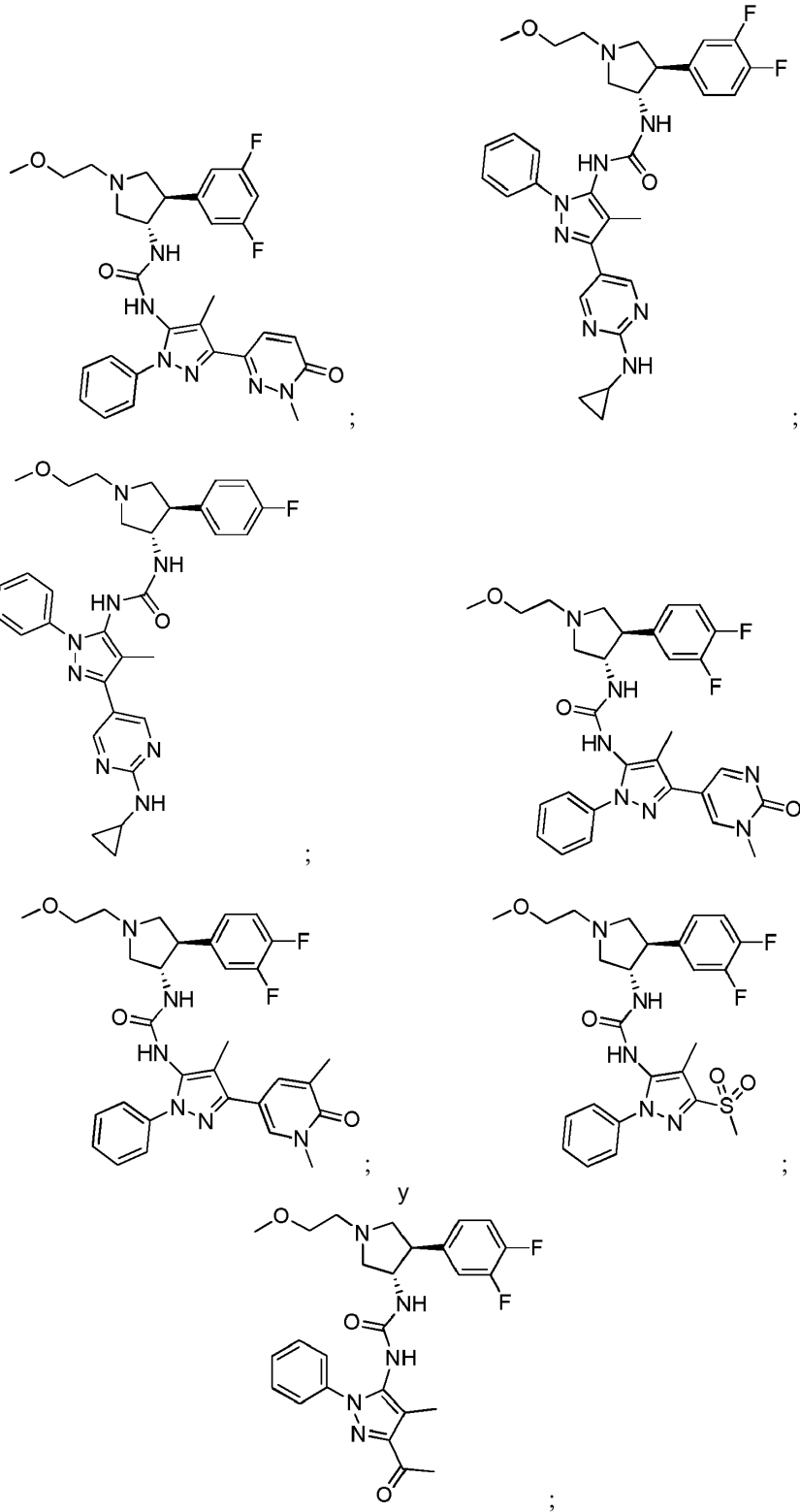
Estructura C

15

12. Un compuesto de la reivindicacion 1, seleccionado de entre



20



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

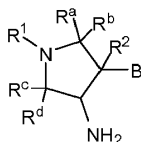
14. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico.

16. Uso de un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico.

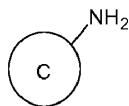
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

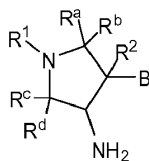
con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III



III

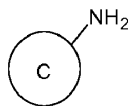
en presencia de carbonildiimidazol y una base; o

(b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

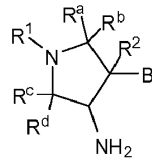
con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III



III

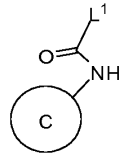
en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotiona y una base; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la Fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula IV



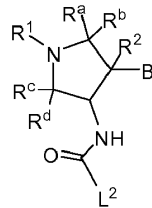
IV

5

donde L¹ es un grupo saliente, en presencia de una base; o

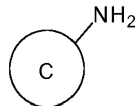
(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula V

10



V

donde L² es un grupo saliente, con el correspondiente compuesto que tiene la fórmula III



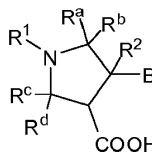
III

15

en presencia de una base; o

(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula VI

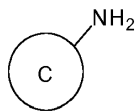
20



VI

con difenilfosforilazida seguido de acoplamiento del intermedio activado con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III

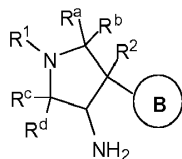
25



III

en presencia de una base; o

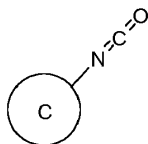
- 5 (f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II



II

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula VII

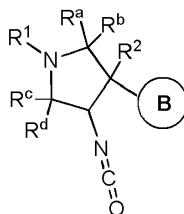
10



VII

en presencia de una base; o

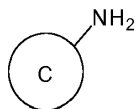
- 15 (g) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula VIII



VIII

con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula III

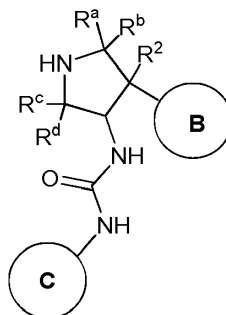
20



III

en presencia de una base; o

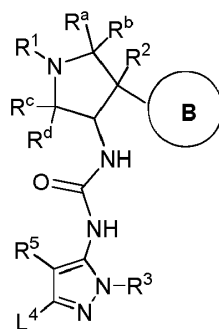
- 25 (h) para un compuesto de Fórmula I, donde R¹ es (trifluorometoxi)alquilo (1-6C), (alquil 1-3C-sulfanil)alquilo (1-6C), monofluoroalquilo (1-6C), difluoroalquilo (1-6C), trifluoroalquilo (1-6C), tetrafluoroalquilo (2-6C) o pentafluoroalquilo (2-6C), hacer reaccionar el correspondiente compuesto que tiene la fórmula IX



IX

con el correspondiente compuesto que tiene (trifluorometoxi)alquil (1-6C)-L³, (alquilsulfanil 1-3C)alquil (1-6C)-L³, monofluoroalquil (1-6C)-L³, difluoroalquil (1-6C)-L³, trifluoroalquil (1-6C)-L³, tetrafluoroalquil (2-6C)-L³ o pentafluoroalquil (2-6C)-L³, donde L³ es un átomo saliente o un grupo saliente, en presencia de una base; o

(i) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula X:



X

10

donde L⁴ es Br o OTf, y R¹, R^a, R^b, R^c, R^d, R², R³ y R⁵ son como se definen para la Fórmula I, a condición de que R⁵ no sea halógeno, con el correspondiente éster borónico o ácido borónico que tiene la fórmula:



15

respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; y

retirar opcionalmente grupos protectores y preparar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

18. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dolor.

19. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 18, donde el dolor es dolor crónico.

25

20. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 18, donde el dolor es dolor agudo.

21. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 18, donde el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor asociado a cáncer, dolor asociado a cirugía o dolor asociado a fractura ósea.

30

22. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer.

23. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 22, donde dicho cáncer es un cáncer que tiene disregulación de TrkA.

24. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 22, donde dicho cáncer se selecciona de entre carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma espinocelular de cabeza y cuello y carcinoma gástrico.