

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 556**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	A61P 13/02	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)
A61K 31/136	(2006.01)	A61P 17/04	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)	A61P 33/10	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 239/47	(2006.01)		
A61K 31/663	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014** **PCT/JP2014/053683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14129431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014** **E 14753934 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 2960234**

54 Título: **Compuesto inhibidor de Trk**

30 Prioridad:

19.02.2013 JP 2013029563
05.07.2013 JP 2013141246

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2019

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, JUN;
ITADANI, SATOSHI;
HASHIMURA, KAZUYA;
IKURA, MASAHIRO;
HIGASHINO, MASATO;
YASUHIRO, TETSUYA y
NAGAURA, TAKESHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 710 556 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

Compuesto inhibidor de Trk

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de Trk o a una sal del mismo y un medicamento que contiene el mismo como principio activo. Más específicamente, la presente invención se refiere al compuesto inhibidor de Trk 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3)-5-(trifluorometil)fenil) urea o una sal del mismo, y un medicamento que contiene el mismo como principio activo.

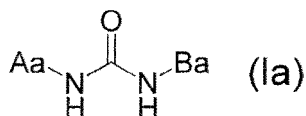
Antecedentes de la técnica

La familia del receptor quinasa tropomiosina (en adelante abreviada como "Trk") se clasifica como receptor tirosina quinasa y comprende TrkA, que es un receptor de alta afinidad del factor de crecimiento nervioso (en adelante abreviado como NGF), TrkB, que es un receptor de alta afinidad del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofina (en adelante abreviado como NT) -4/5 y TrkC, que es un receptor de alta afinidad de NT-3. Todos los receptores Trk están altamente expresados en los tejidos nerviosos y están involucrados en la diferenciación y el mantenimiento de las funciones de las células nerviosas (consulte el documento no de patente 1). Mientras tanto, se sabe que la activación de TrkA en los nervios periféricos por NGF inicia la hiperalgesia (véase el Documento no de patente 2) y, según los resultados de pruebas clínicas y no clínicas con anticuerpos anti-NGF y resultados de pruebas no clínicas usando inhibidores de Trk de peso molecular bajo, se ha notificado la implicación de TrkA en el dolor nociceptivo de la artrosis, lumbalgia crónica, artritis reumatoide, fractura ósea, cistitis intersticial y pancreatitis crónica, tanto el dolor neuropático como el dolor por cáncer que combinan los dos tipos de dolor descritos anteriormente (véanse los Documentos de no patente 3 a 10). Por otra parte, los receptores de Trk se expresan en células cancerosas, tales neuroblastoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas, células inflamatorias, tales como mastocitos y eosinófilos, se ha indicado que las células inmunocompetentes, como las células T y las células B y los queratinocitos, están potencialmente involucradas en la proliferación, migración y metástasis de células cancerosas, enfermedades inflamatorias, tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis y dermatitis atópica, y otras enfermedades, tales como psoriasis (véase el documento no de patente 11 a 15). Por lo tanto, los compuestos que tienen actividad inhibidora de Trk pueden aplicarse a la terapia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor que combina ambos tipos de dolor, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y psoriasis.

Por consiguiente, se espera que el desarrollo de agentes inhibidores de Trk pueda proporcionar nuevos tipos de agentes profilácticos y/o terapéuticos para el dolor y similares.

Mientras tanto, el Documento de Patente 1 desvela un método para tratar o prevenir una enfermedad en un ser humano u otro mamífero regulado por tirosina quinasa, que comprende administrar, a un ser humano u otro mamífero que lo necesite, un compuesto de la siguiente fórmula (Ia), una de sus sales, un isómero del mismo o un profármaco.

La fórmula general (Ia) es la siguiente:



en la que Aa se selecciona del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares;

- (i) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (ii) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares y con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;

Ba se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente (i) a (iii) y similares;

- (i) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -LaMa, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado, halógeno y similares;
- (ii) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -LaMa, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado, un halógeno y similares;
- (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en -La-Ma, un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un halógeno y similares y con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;

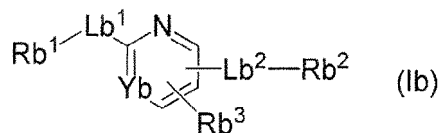
- 5 La se selecciona entre el grupo que consiste en -(CH₂)_{ma}-O-(CH₂)_b-, -(CH₂)_{ma}-C(O)-(CH₂)_b- y similares, en el que las variables ma y la son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 4;
Ma se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente (i) a (iii) y similares;

- 10 (i) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares;
(ii) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares;
(iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
15 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares y con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;

- en el que Ra¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) un hidrógeno, (b) un alquilo C₁-C₆, (c) fenilo, (d) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, (e) un alquil C₁-C₃-fenilo y (f) un alquilo-heteroarilo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; Ra¹ es,
20 cuando no es un hidrógeno, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado o cíclico, un alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, amino, un alquilamino C₁-C₃, un dialquilamino C₂-C₆, un halógeno, ciano y nitro; y las definiciones de los grupos están parcialmente resumidas.

- 25 El documento de patente 1 desvela que el compuesto en el mismo inhibe el KDR y, por lo tanto, se usa para un método de tratamiento de enfermedades mediadas por vías de transducción de señales inducidas por VEGF en ser humano u otro mamífero, particularmente retinopatía o retinopatía del prematuro. Sin embargo, no se desvela ni sugiere que el compuesto desvelado en el mismo tenga actividad inhibidora de Trk y el Documento de Patente 1 no
30 desvela específicamente el presente compuesto.

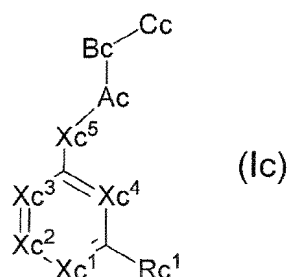
El documento de patente 2 desvela que un compuesto representado por la fórmula general (Ib):



- 35 en la que:

- Yb es N o CH;
Lb¹ es un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o similares;
40 Lb² es un enlace, -NHC(O)NH-, -NHC(O)- o similares;
Rb¹ es (i) Rb⁵ o (ii) un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, Rb⁵ o similares;
Rb² es (i) un alquilo C₁-C₆ o (ii) un arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, Rb⁹, ORb⁹, SRb⁹, N(Rb⁹)₂, C(O)Rb⁹ o similares;
Rb³ es un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁-C₆ o similares;
45 Rb⁵ es un cicloalquilo, un heterociclo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, ORb⁶, N(Rb⁶)₂, Rb⁷, ORb⁷ o similares;
Rb⁷ es un cicloalquilo, un heterociclo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, N(Rb⁶)₂ o similares; y
cada Rb⁶ es independientemente un hidrógeno o un alquilo C₁-C₄ (las definiciones de los grupos están
50 parcialmente resumidas), un tautómero, enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, complejo o un profármaco del mismo actúa como un regulador por aumento de utrofina endógeno. Sin embargo, no se desvela ni sugiere que los compuestos tengan actividad inhibidora de Trk. Además, El documento de patente 2 no desvela específicamente el presente compuesto.

- 55 Además, el documento de patente 3 desvela que un compuesto representado por la fórmula general (Ic):



en la que:

- 5 Ac y Cc se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
 Bc se selecciona entre el grupo que consiste en -N(H)C(O)N(H)- y -N(H)C(O)N(H)CH₂-;
 Xc¹ a Xc⁴ se seleccionan cada uno del grupo que consiste en C(Rc²) y N y al menos uno de Xc¹ a Xc⁴ es N;
 10 Xc⁵ es C(Rc³)(Rc⁴), N(Rc³), O o S (O)_{mc}; y
 Rc¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo y heterocicloalquilo, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos (las definiciones de los grupos están parcialmente resumidas), una sal o un éster del mismo o un profármaco del mismo tiene actividad inhibidora de B-Raf. Sin embargo, no se desvela ni sugiere que los compuestos tengan actividad inhibidora de Trk. Además, El documento de patente 3 no desvela el presente compuesto.

15 Ninguno de los compuestos inhibidores de Trk que se han conocido hasta ahora tiene una estructura química caracterizada por "grupo urea-anillo-O-anillo-anillo" como los compuestos de la presente invención.

- 20 Documento de patente 1: Documento WO 2003/068228
 Documento de patente 2: Documento WO 2010/057833
 Documento de patente 3: Documento WO 2007/076473

- Documento no de patente 1: Annual Review of Biochemistry, 72, 609-642, 2003
 Documento no de patente 2: Trends in Pharmacological Sciences, 27, 85-91, 2006
 25 Documento no de patente 3: New England Journal of Medicine, 363, 1521-1531, 2010
 Documento no de patente 4: Pain, 152, 2248-2258, 2011
 Documento no de patente 5: Journal of Urology, 185, 1716-1721, 2011
 Documento no de patente 6: Pain, 116, 8-16, 2005
 Documento no de patente 7: Bone, 48, 389-398, 2011
 30 Documento no de patente 8: Molecular Pain, 6, 87, 2010
 Documento no de patente 9: Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics, 322, 282-287, 2007
 Documento no de patente 10: Gastroenterology, 141, 370-377, 2011
 Documento no de patente 11: Expert Opinion Therapeutic Patents, 19, 305-319, 2009
 Documento no de patente 12: Gut, 46, 670-679, 2000
 35 Documento no de patente 13: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 10, 8-13, 2010
 Documento no de patente 14: Inflammation and Allergy Drug Targets, 9, 173-180, 2010
 Documento no de patente 15: Journal of Investigative Dermatology, 126, 1719-1727, 2006

Divulgación de la invención

- 40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene actividad inhibidora de Trk selectiva que sea útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor.

- 45 El objetivo anterior se logra mediante un compuesto seleccionado de 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il) fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil) fenil)urea y una sal de la misma.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención como principio activo.

- 50 Además se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

- En una realización preferida, el dolor es dolor de artrosis, dolor por cáncer, lumbalgia crónica, dolor lumbar de osteoporosis, dolor de fractura de hueso, dolor de artritis reumatoide, dolor neuropático, dolor postherpético, dolor de neuropatía diabética, fibromialgia, dolor de pancreatitis, dolor de cistitis intersticial, dolor de endometriosis, dolor del síndrome del intestino irritable, migraña, dolor postoperatorio o dolor de pulpitis.

Efecto de la invención

El presente compuesto tiene actividad inhibidora de Trk y excelente selectividad de quinasas. Además, el presente compuesto inhibe persistentemente la permeabilidad vascular del NGF. Por lo tanto, el presente compuesto puede ser un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con Trk, tal como el dolor.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe a continuación de manera específica.

[Sales]

El compuesto 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il) fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea puede convertirse en una sal de acuerdo con métodos bien conocidos.

Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

La sal es, preferentemente, soluble en agua.

La sal puede incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio y sales de amina.

La sal de adición de ácido puede incluir, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos y nitratos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, trifluoroacetatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos y gluconatos.

La sal de metal alcalino puede incluir, por ejemplo, potasio y sodio.

La sal de metal alcalinotérreo puede incluir, por ejemplo, calcio y magnesio.

La sal de amonio puede incluir, por ejemplo, tetrametilamonio.

La sal de amina puede incluir, por ejemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina.

[Método de producción del presente compuesto]

El presente compuesto se puede producir de acuerdo con métodos bien conocidos, o métodos descritos en los Ejemplos. En los métodos de producción descritos a continuación, los compuestos de partida pueden ser sales. Las sales pueden incluir las descritas como sales farmacéuticamente aceptables.

[Toxicidad]

El presente compuesto tiene una toxicidad suficientemente baja. El presente compuesto no causa, por ejemplo, hepatotoxicidad o disfunción gastrointestinal y tiene baja transición cerebral. Por lo tanto, el presente compuesto se puede usar de forma segura como medicamento.

[Aplicación a medicamentos]

El presente compuesto exhibe actividad inhibidora de Trk y, por lo tanto, es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor. Más específicamente, el dolor puede incluir, por ejemplo, dolor por artrosis, dolor por cáncer, lumbalgia crónica, dolor lumbar de osteoporosis, dolor de fractura de hueso, dolor de artritis reumatoide, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor de neuropatía diabética, fibromialgia, dolor de pancreatitis, dolor de cistitis intersticial, dolor de endometriosis, dolor del síndrome del intestino irritable, migraña, dolor postoperatorio y dolor de pulpitis.

El presente compuesto se puede administrar como un fármaco combinado con otro fármaco para:

- 1) complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del compuesto;
- 2) mejorar la cinética y la absorción y reducir la dosis del compuesto; y/o
- 3) aliviar el efecto secundario del compuesto.

El fármaco de combinación del presente compuesto y otro fármaco se pueden administrar en forma de una formulación que contiene ambos componentes o se pueden administrar como formulaciones separadas. La

administración de formulaciones separadas puede incluir administración simultánea y administración secuencial. En la administración secuencial, el presente compuesto puede administrarse primero seguido de otro fármaco u otro fármaco puede administrarse primero seguido del presente compuesto. Los respectivos modos de administración pueden ser iguales o diferentes.

5 La enfermedad para la que el fármaco de combinación muestra el efecto profiláctico y/o terapéutico no está particularmente limitada y puede ser la enfermedad que puede complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto.

10 Otro fármaco para complementar y/o mejorar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para el dolor puede incluir, por ejemplo, acetaminógeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un opioide, un antidepresivo, un agente antiepiléptico, un antagonista de N-metil-D-aspartato, un relajante muscular, un agente antiarrítmico, un esteroide y un bisfosfonato.

15 El fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede incluir, por ejemplo, sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulaciones de aspirina, como las que contienen dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofeno, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinac, diclofenaco, tolmetina sódica, clinorilo, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacina farnesil, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, alminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxiam, ungüento Napageln, epirizol, triamida clorhidrato, tinoridina clorhidrato, emorfazona, sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipyo-N, Sorbon, remedios pilinados para el resfriado, acetaminógeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, formulaciones que contienen simetrida y remedios para el resfriado no pilinados.

El opioide puede incluir, por ejemplo, codeína, fentanilo, hidromorfona, levofanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona y propoxifeno.

30 El antidepresivo puede incluir, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de dosulepina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de lofepramina, maleato de trimipramina, amoxapina), antidepresivos tetracíclicos (por ejemplo, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de mianserina, maleato de setiptilina), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (clorhidrato de safrazina), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (por ejemplo, clorhidrato de milnacipran, clorhidrato de venlafaxina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de citalopram) e inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de trazodona).

40 El agente antiepiléptico puede incluir, por ejemplo, fenobarbital, Puridomin, fenitoína, etosuximida, zonisamida, nitrazepam, clonazepam, carbamazepina, valproato de sodio, acetazolamida y sultiame.

El antagonista de N-metil-D-aspartato puede incluir, por ejemplo, clorhidrato de ketamina, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de memantina, dextrometorfano y metadona.

45 El relajante muscular puede incluir, por ejemplo, succinilcolina, suxametonio, bromuro de vecuronio, bromuro de pancronio y dantroleno sódico.

50 El agente antiarrítmico puede incluir, por ejemplo, procainamida, disopiramida, cibenzolina, pirmenol, lidocaína, mexiletina, aprindina, pilsicainida, flecainida, propafenona, propranolol, atenolol, bisoprolol, amiodarona, sotalol, verapamilo, diltiazem y bepridilo.

55 El esteroide puede incluir, por ejemplo, como medicamentos externos, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato valerato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona y fludoxicortida.

60 Como medicamentos para uso interno o para inyección pueden incluirse acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, acetato de butil prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona.

Como inhaladores pueden incluirse propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, sulfato de metilprednisolona y succinato sódico de metilprednisolona.

- 5 El bisfosfonato puede incluir, por ejemplo, etidronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato y minodronato.

La relación de masa del presente compuesto y otros fármacos no está particularmente limitada.

- 10 Se puede administrar cualquier combinación de dos o más tipos de otros fármacos.

- El presente compuesto o el fármaco de combinación del presente compuesto y otros fármacos que se usan para el propósito descrito anteriormente generalmente se formulan como una composición farmacéutica apropiada con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, luego, se administran sistémicamente o tópicamente mediante administración oral o parenteral.

- La dosificación puede variar de acuerdo con la edad, el peso, los síntomas, el efecto terapéutico, el modo de administración y el período de tratamiento y pueden ser de una a varias administraciones orales al día dentro del intervalo de 1 mg a 1000 mg por dosis por adulto o de una a varias administraciones parenterales al día dentro del intervalo de 0,1 mg a 100 mg por dosis o administración intravenosa continua de 1 hora a 24 horas por día por adulto.

- Como se ha descrito anteriormente, la dosis puede variar de acuerdo a varias condiciones, por lo tanto, la dosis suficiente puede ser, por supuesto, inferior a la cantidad descrita anteriormente o puede requerirse la cantidad superior a la anterior.

- El presente compuesto o el fármaco de combinación del presente compuesto y otros fármacos pueden administrarse como una forma de dosificación sólida oral para uso interno, un medicamento interno líquido o una inyección, una medicina externa, un supositorio, una solución oftálmica o una inhalación para administración parenteral.

- La forma de dosificación sólida oral para uso interno puede incluir comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas pueden incluir cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos pueden incluir comprimidos sublinguales, parches orales y comprimidos disgregantes orales.

- En la forma de dosificación sólida para uso interno, una o más sustancias activas per se pueden formular o pueden formularse después de mezclarlas con un excipiente (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona o metasilicato de aluminio de magnesio), un disgregante (por ejemplo, glicolato de celulosa cálcica), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, un adyuvante de solución (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico) de acuerdo con métodos convencionales. La forma de dosificación sólida se puede recubrir opcionalmente con un agente de recubrimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y puede recubrirse con dos o más capas. La forma de dosificación sólida puede abarcar además cápsulas de una sustancia absorbible, tal como gelatina.

- El medicamento líquido interno puede incluir aguas farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. En la medicina líquida, se disuelven uno o más materiales activos, suspendidos o emulsionados en un diluyente de uso general (agua purificada, etanol o una solución mixta de los mismos). El medicamento líquido puede contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aroma, un conservante y agente de tamponamiento.

- La forma de dosificación del medicamento externo para administración parenteral puede incluir, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, cataplasmas, yesos y adhesivos sensibles a la presión, linimentos, agentes atomizados, inhalaciones, aerosoles, aerosoles, soluciones oftalmológicas y soluciones nasales. Las formas de dosificación contienen uno o más principios activos y pueden prepararse de acuerdo con métodos o formulaciones bien conocidos que generalmente se usan.

- Los agentes atomizados, inhalaciones y aerosoles pueden contener, además de un diluyente de uso general, un estabilizante, tal como hidrógeno sulfito de sodio, y un agente de tamponamiento que confiere isotonicidad, por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio o un agente de isotonicidad, tal como ácido cítrico. Los métodos para producir aerosoles se describen específicamente en, por ejemplo, 2.868.691 y 3.095.355.

- La inyección para administración parenteral puede abarcar inyecciones en forma de solución, suspensión, emulsión y sólido que se disuelve o suspende en un disolvente al usarlo. La inyección puede usarse por disolución, suspender o emulsionar uno o más principios activos en un disolvente. El disolvente puede ser, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes, tales como etanol, y combinaciones de los mismos. La inyección puede contener además un estabilizante, una solución adyuvante (por

ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polisorbato 80[®]), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tampón y un conservante. La inyección se puede producir mediante esterilización en la etapa final o mediante una técnica aséptica. Los agentes sólidos asépticos, por ejemplo, los productos liofilizados, pueden fabricarse y disolverse en agua destilada esterilizada o aséptica u otros disolventes para inyección antes de su uso.

Otras composiciones para administración parenteral pueden incluir supositorios para administración rectal y pesarios para administración vaginal que contienen uno o más principios activos y se formulan de acuerdo con métodos convencionales.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación de manera específica mediante ejemplos.

Los disolventes indicados entre paréntesis descritos en las secciones separación cromatográfica y de TLC indican los disolventes de elución o los disolventes de desarrollo utilizados y las proporciones se expresan en relación en volumen.

Los disolventes que se indican entre paréntesis descritos en las secciones de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

Se realizó la CL-EM/ELSD en las siguientes condiciones:

{Columna: Waters ACQUITY C₁₈ (diámetro de partículas: $1,7 \times 10^{-6}$ m; longitud de la columna: 30 x 2,1 mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): 0,1 % solución acuosa de ácido trifluoroacético; fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético-acetonitrilo al 0,1 %; gradiente (la relación de fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; detector: UV(PDA), ELSD, MS}

Los compuestos descritos en el presente documento se nombraron utilizando un programa informático en general de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC, ACD/Name, o Chemdraw Ultra (versión 12.0, Cambridge Soft), o según el sistema de nomenclatura de la IUPAC.

El ejemplo 14-6 es conforme a la presente invención. Los ejemplos 1 a 14-5 son ejemplos de referencia (es decir, no conforme a la presente invención).

Ejemplo 1: 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol

A una solución de 1H-pirazol (0,39 g) en dimetilsulfóxido (en lo sucesivo abreviado a DMSO) (5,2 ml) se añadió *terc*-butoxido de potasio (0,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,1 g) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1 → 2:1) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes características físicas (0,43 g).

TLC: Rf: 0,43 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,61-6,64 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H).

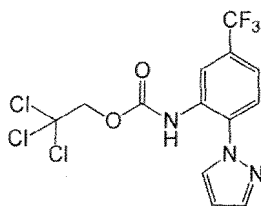
Ejemplo 2: 2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 1 (430 mg) en metanol (16 ml) se añadió carbón de paladio (5 % húmedo, 380 mg). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial), seguido de concentración del filtrado para dar el compuesto del título que tiene las siguientes características físicas (357 mg).

TLC: Rf: 0,56 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,10 (s, 2H), 6,52-6,56 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Ejemplo 3: 2,2,2-tricloroetil(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato

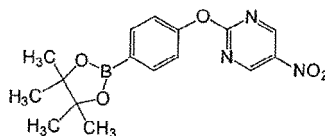


A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 2 (356 mg) en acetato de etilo (8 ml) se le añadió hidrógeno carbonato de sodio (400 mg) y 2,2,2-tricloroetil carbonocloridato (430 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 10:1 → 2:1) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes características físicas (610 mg).

TLC: Rf: 0,60 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 4,93 (s, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 4: 5-nitro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina

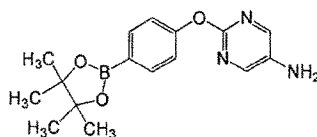


A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10 g) en tetrahidrofurano (de aquí en adelante abreviado como THF) (91 ml) se añadió trietilamina (7 ml) y 2-cloro-5-nitropirimidina (7,6 g). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que tiene las siguientes características físicas (17 g).

TLC: Rf: 0,45 (hexano: acetato de etilo = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,35 (s, 12H), 7,20 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 9,31 (s, 2H).

Ejemplo 5: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidin-5-amina

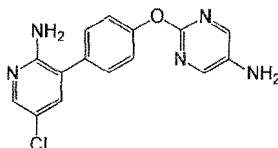


A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 4 (17 g) en una mezcla de etanol (187 ml) y acetato de etilo (94 ml) se añadió hidróxido de paladio (20 % húmedo, 1,56 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 35 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió con metanol (90 ml) y carbón activado (0,32 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) seguido de la concentración del filtrado. Al residuo obtenido se añadió un disolvente mixto de éter de terc-butilmetilo/hexano en una relación de 1:1 y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título que tienen las siguientes características físicas (12,8 g).

TLC: Rf: 0,29 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,33 (s, 12H), 3,51 (s a, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,06 (s, 2H).

Ejemplo 6: 2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-amina



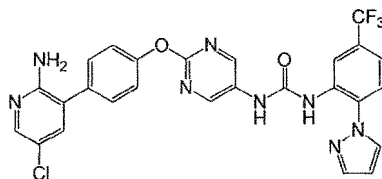
A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 5 (1 g) en una mezcla de 2-propanol (6,4 ml) y 1,2-dimetoxietano (1,6 ml) se añadió 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (662 mg), solución acuosa de fosfato de potasio (2 M, 3,2 ml) y dicloruro de bis (trifenilfosfinopaladio) (112 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo

y se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico (0,5 M, 120 ml). La capa acuosa obtenida se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró. La capa orgánica obtenida se concentró hasta alrededor de 100 ml. La solución concentrada se purificó en cromatografía en columna (Fuji Silysia Chromatorex NH DM1020 (nombre comercial), acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes características físicas (857 mg).

TLC: Rf: 0,32 (diclorometano: acetato de etilo: Metanol = 8:4:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,28 (s a, 2H), 5,82 (s a, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (s, 2H).

Ejemplo 7: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea



A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 6 (400 mg) y el compuesto producido en el Ejemplo 3 (513 mg) en N,N-dimetilacetamida (de aquí en adelante abreviado como DMA) (2,6 ml) se añadió trietilamina (0,018 ml). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó con sulfato sódico, se filtró y después se concentró. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 2:1) para dar el presente compuesto que tiene las siguientes características físicas (465 mg).

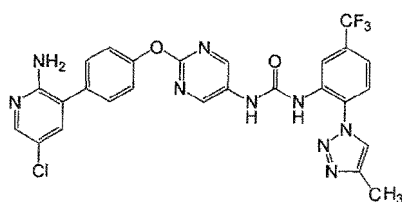
TLC: Rf: 0,29 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,86 (s a, 2H), 6,68 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,71 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H).

Ejemplo 8

El procedimiento similar al del Ejemplo 7 se llevó a cabo con un compuesto de carbamato o isocianato correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 3, para dar los presentes compuestos que tienen las siguientes características físicas.

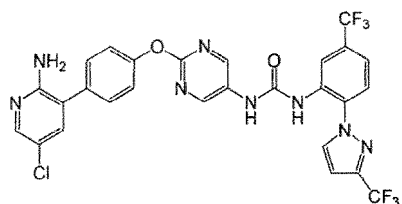
Ejemplo 8-1: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



TLC: Rf: 0,21 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,38 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Ejemplo 8-2: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)urea



TLC: Rf 0,80 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);

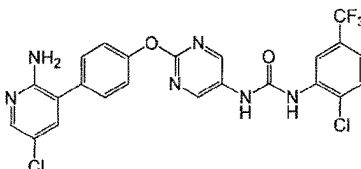
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H),

7,95 (d, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,48 (s, 1H).

Ejemplo 8-3: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

5 TLC: Rf: 0,69 (acetato de etilo);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,84 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

10 Ejemplo 8-4: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)urea



15 TLC: Rf: 0,52 (hexano: acetato de etilo = 1:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 1,86-7,89 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Ejemplo 8-5: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)urea

20 TLC: Rf: 0,36 (hexano: acetato de etilo = 1:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,54-8,59 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,98 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

25 Ejemplo 8-6: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

30 TLC: Rf: 0,27 (hexano: acetato de etilo = 1:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,41-8,46 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Ejemplo 8-7: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)urea

35 TLC: Rf: 0,62 (hexano: acetato de etilo = 1:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

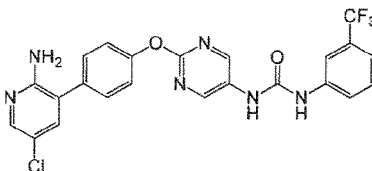
40 Ejemplo 8-8: 1-(2-(3-acetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

45 TLC: Rf: 0,34 (hexano: acetato de etilo = 1:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,58 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 8-9: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

50 TLC: Rf: 0,50 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,37 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,81 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Ejemplo 8-10: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



55

TLC: Rf: 0,47 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,27-7,34 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,73 (s, 2H).

5 Ejemplo 8-11: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf: 0,50 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,38-7,55 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

10 Ejemplo 8-12: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,55 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 5,85 (s, - 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 9,83 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

20 Ejemplo 8-13: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf: 0,63 (acetato de etilo);

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,19 (s, 3H), 5,84 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

25 Ejemplo 8-14: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,32 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

30 Ejemplo 8-15: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf: 0,19 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,44 (d, 3H), 4,92 (quint., 1H), 5,23 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,69 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

40 Ejemplo 8-16: 1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

TLC: Rf: 0,46 (acetato de etilo);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

45 Ejemplo 8-17: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf: 0,80 (acetato de etilo);

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,36 (d, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 8-18: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,26 (acetato de etilo: Hexano = 1:1);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 8-19: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,53 (acetato de etilo: Hexano = 3:1);

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 7,25 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

65 Ejemplo 8-20: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,39 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,73 (s, 1H).

5 Ejemplo 8-21: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf: 0,28 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,19 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,46-7,63 (m, 4H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,38 (s, 1H).

Ejemplo 8-22: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)urea

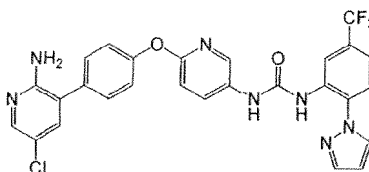
TLC: Rf: 0,80 (acetato de etilo);

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 9

20 Los procedimientos similares al Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 se llevaron a cabo con 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina o 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina en lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina; 2-cloro-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina; y el compuesto producido en el Ejemplo 3 o un compuesto de carbamato correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 3 para dar los presentes compuestos que tienen las siguientes características físicas.

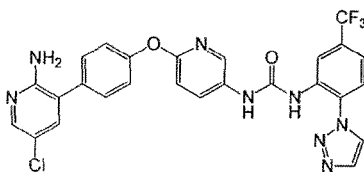
25 Ejemplo 9-1: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)piridin-3-il)urea



30 TLC: Rf: 0,62 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,85 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,93-7,94 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

35 Ejemplo 9-2: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)piridin-3-il)urea



TLC: Rf: 0,69 (acetato de etilo);

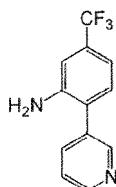
40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,84 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 9-3: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)piridin-3-il)urea

TLC: Rf: 0,27 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,55 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 10: 2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)anilina



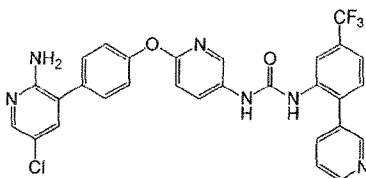
A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (10 g) y ácido 3-piridinborónico (5,63 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron agua (10 ml), carbonato de sodio (14,57 g) y dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,46 g). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 1:0 → 0:1), se lavó con hexano y luego se secó para obtener el compuesto del título con las siguientes características físicas (7,62 g).

TLC: Rf 0,56 (acetato de etilo: Hexano = 3:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,40 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 11: 1- (6- (4- (2-amino-5-cloropiridin-3-il) fenoxi) piridin-3-il) -3- (2- (piridin-3-il) -5- (trifluorometilo)fenil)urea

Los procedimientos similares al Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 se llevaron a cabo con 2-cloro-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina y el compuesto producido en el Ejemplo 10 en lugar de compuesto producido en el Ejemplo 2 para dar el presente compuesto que tiene las siguientes características físicas.

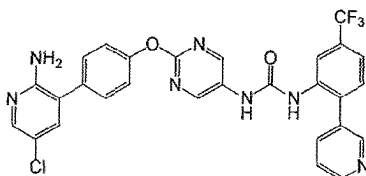


TLC: Rf 0,43 (acetato de etilo);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,80 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,90 (dt, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,64-8,71 (m, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 12: 1- (2- (4- (2-amino-5-cloropiridin-3-il) fenoxi)pirimidin-5-il)-3- (2- (piridin-3-il) -5- (trifluorometil)fenil) urea

Los procedimientos similares al Ejemplo 3 → Ejemplo 7 se llevaron a cabo con el compuesto producido en el Ejemplo 10 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2 para dar el presente compuesto que tiene las siguientes características físicas.



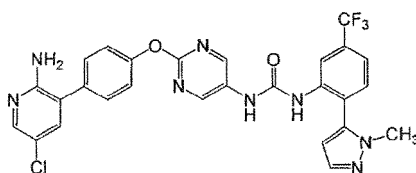
TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo: metanol = 19:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,84 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,48-7,58 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,65-8,68 (m, 4H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 13

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 10 → Ejemplo 3 → Ejemplo 7 se llevaron a cabo con el correspondiente compuesto de ácido borónico o un compuesto de éster de boronato en lugar de ácido 3-piridinborónico para dar los presentes compuestos que tienen las siguientes características físicas.

Ejemplo 13-1: 1- (2- (4- (2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)-5- (trifluorometil)fenil)urea



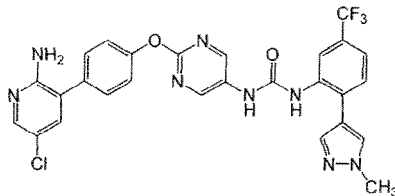
TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,65 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50-7,52 (m, 4H), 7,62 (s,

1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

Ejemplo 13-2: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

5



TLC: Rf 0,40 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,92 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 2H), 8,71 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

10

Ejemplo 13-3: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

15 TLC: Rf 0,78 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,73 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,32 (s, 1H).

15

Ejemplo 13-4: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

20

TLC: Rf 0,48 (acetato de etilo);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,03 (s, 3H), 8,57 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,94 (dd, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

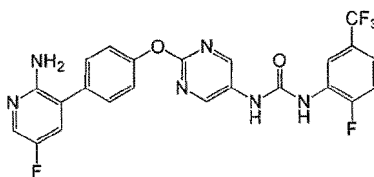
25

Ejemplo 14

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 7 se llevaron a cabo con 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina en lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina; y el Ejemplo 3 o un compuesto de carbamato o isocianato correspondiente en lugar del Ejemplo 3 para dar los presentes compuestos que tienen las siguientes características físicas.

30

Ejemplo 14-1: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



35

TLC: Rf 0,65 (hexano: acetato de etilo = 1:9);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

40

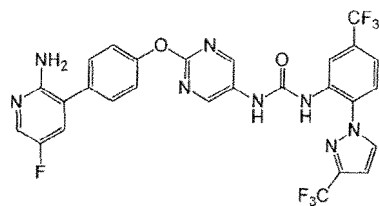
Ejemplo 14-2: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

TLC: Rf 0,16 (acetato de etilo: Hexano = 1:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,431 (s, 1H).

45

Ejemplo 14-3: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)urea



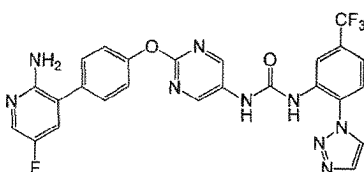
TLC: Rf 0,74 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,56 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,48 (s, 1H).

5 Ejemplo 14-4: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo: Hexano = 2:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,56 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

10

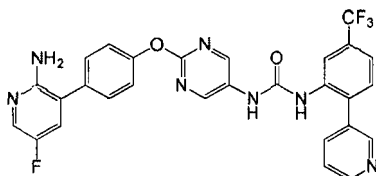
Ejemplo 14-5: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea



15

TLC: Rf: 0,69 (acetato de etilo);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,55 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

20 Ejemplo 14-6: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



TLC: Rf 0,62 (acetato de etilo: metanol = 19:1);
25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,55 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48-7,58 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,64-8,68 (m, 4H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplos de experimentos farmacológicos:

30 Ejemplo de experimento farmacológico 1: Medición de la actividad inhibidora de la quinasa TrkA utilizando células humanas que expresan TrkA

La actividad inhibidora de la quinasa TrkA en sistemas celulares se midió utilizando células CHO-K1 que ejercen presión sobre TrkA humano y NFAT-*b/a* (CellSenser™ TrkA-NFAT-*b/a* CHO-K1, Invitrogen).

35

El día antes del ensayo, se suspendieron las células CellSenser™ TrkA-NFAT-*b/a* CHO-K1 en un medio de ensayo (medio reducido en suero Opti-MEM1 (Invitrogen) que contiene 0,5 % de suero bovino fetal dializado (Invitrogen), aminoácidos no esenciales 0,1 mM (Invitrogen), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen) y antibióticos (100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen)) y se sembraron en placas a una densidad de 2,4 x 10⁴ células/40 µl/pozo en una placa de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, No. de catálogo: 3882). En algunos pocillos se añadió solo el medio de ensayo a 40 µl/pocillo (sin células). El día del ensayo, 10 mM del compuesto (solución DMSO) se distribuyó en una placa de 96 pocillos (Costar, número de catálogo: 3363) y se diluyó en serie con DMSO con la relación geométrica de 3. Las diluciones en serie se diluyeron con el medio de ensayo hasta 100 veces para preparar una solución del compuesto con una concentración de 10 veces (concentración de DMSO: 1 %). A la placa en la que se sembraron las células se añadió el compuesto a 5 µl/pocillo y la placa se incubó en una incubadora con CO₂ al 5 %, aire al 95 % a 37 °C durante 30 minutos. Para un control y un espacio en blanco, El medio de ensayo que contenía DMSO al 1 % se añadió a 5 µl/pocillo en lugar de la solución del compuesto. Posteriormente, el medio de ensayo que contiene NGF (2,5 s de ratón, Natural, Invitrogen) se añadió a la placa a 5 µl/pocillo (concentración final de NGF: 50 ng/ ml) y la placa se incubó en una incubadora con CO₂ al 5 %,

40

45

aire al 95 % a 37 °C durante 5 horas. Para el grupo en blanco, el medio de ensayo se añadió en lugar de NGF a 5 µl/pocillo. Se añadió un reactivo de detección del ensayo indicador (10 µl/pocillo) a la placa, que luego se incubó en oscuridad a temperatura ambiente durante 120 minutos. El reactivo de detección del ensayo indicador se preparó a partir del kit de carga LiveBLAzer™-FRET B/G (Invitrogen). En el Analyst GT (Molecular Devices Japan, K.K.), los pocillos se irradiaron con luz de excitación a 405 nm y se midieron las intensidades de fluorescencia a 460 nm y 530 nm. La relación de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET) resuelta en el tiempo de cada pocillo se calculó de acuerdo con la siguiente Ecuación 1:

[Eq. 1]

$$\text{relación TR-FRET} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

en la que:

A_{460X} : la intensidad de fluorescencia a 460 nm del compuesto, control o blanco;
 A_{460F} : la intensidad de fluorescencia a 460 nm de la libre de células;
 A_{530X} : la intensidad de fluorescencia a 530 nm del compuesto, control o blanco; y
 A_{530F} : la intensidad de fluorescencia a 530 nm de la libre de células.

La tasa de inhibición de TR-FRET (%) del compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente Ecuación 2:

[Eq. 2]

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

en la que A_X : la relación TR-FRET cuando se añade el compuesto;

A_B : el TR-FRET del blanco; y
 A_C : el TR-FRET del control.

El valor de CI_{50} por el compuesto se calculó a partir de la curva de inhibición basada en la tasa de inhibición del compuesto a las concentraciones respectiva.

Como resultado de ello, se descubrió que los compuestos tenían valores de CI_{50} de 0,5 µM o menores y tenían actividad inhibidora de TrkA. Los valores de CI_{50} de los compuestos se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Actividad inhibidora de TrkA (CI_{50} ; µM)
7	0,001
8-1	0,001
8-2	0,002
8-4	0,001
9-1	0,003
9-2	0,001
11	0,001
13-1	0,002
14-5	0,001
14-6	0,001

Ejemplo de experimento farmacológico 2: Prueba de actividad inhibidora de enzimas de quinasas distintas de Trk (experimento de selectividad)

Una sustancia de prueba (el compuesto) se disolvió en dimetilsulfóxido para preparar una concentración de 100 veces la concentración de prueba, 3 µM. La solución se diluyó adicionalmente hasta 25 veces con un tampón de ensayo (HEPES 20 mM, Triton X-100 al 0,01 %, DTT 2 mM, pH 7,5) para obtener una solución de la sustancia de prueba. De manera similar, se preparó una solución de sustancia de control positivo con una sustancia de control positivo.

Una solución de 4 veces la concentración (5 µl) de la sustancia de prueba preparada con el tampón de ensayo, se mezclaron 5 µl de una solución de 4 veces la concentración de sustrato/ATP/metálico (Mg) y 10 µl de una solución de quinasa de 2 veces la concentración en un pocillo de una placa de polipropileno de 384 pocillos y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se terminó añadiendo 60 µl de un tampón de terminación (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences). El péptido de sustrato y el péptido fosforilado en la solución de reacción se separaron y cuantificaron. La reacción de la quinasa se evaluó a partir de la relación del producto (P/(P + S)) calculada a partir de la altura (S) del pico del péptido sustrato y la altura (P) del pico del péptido fosforilado. Otras quinasas utilizadas en los experimentos de selectividad de quinasa fueron, por ejemplo, b-Raf y KDR. La siguiente Tabla 2 indica sustratos, concentraciones de sustrato, concentraciones de ATP y sustancias de control positivo utilizadas en las pruebas de actividad de inhibición de la enzima quinasa respectiva.

Tabla 2

Cinasa	Sustrato		ATP (µM)	Control positivo
	Nombre	(nM)		
b-Raf	MAP2K1	1	1000	ZM336372
KDR	CSKtide	1000	75	Estaurosporina

La tasa de inhibición se calculó a partir de la intensidad de señal promedio de los pocillos de prueba que contienen las sustancias de prueba respectivas, siempre que la intensidad de señal promedio de los pocillos de control contenga todos los componentes de la reacción fue inhibición de 0 % y la intensidad de señal promedio de los pocillos de fondo (sin adición de la enzima) fue del 100 % de inhibición. Como resultado de ello, los compuestos a una concentración de 3 µM tenían las tasas de inhibición de las quinasas como se muestra en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Tasa de inhibición (%)	
	b-Raf	KDR
7	40	0
8-1	6,5	0
8-2	21	0
13-1	33	7,5
14-5	13	0
14-6	45	1,7

A partir de este resultado, se demuestra que el compuesto de la presente invención (Ejemplo 14-6) muestra una baja inhibición de las quinasas distintas de TrkA, por ejemplo, b-Raf y KDR, mientras que exhibe una fuerte inhibición de TrkA. En otras palabras, el presente compuesto tiene una inhibición de TrkA tan fuerte como IC_{50} de 0,5 µM o menos de acuerdo con el resultado del Ejemplo farmacológico 1, mientras que inhibe las quinasas distintas de TrkA solo desde un 0 % a aproximadamente un 58 % incluso a la concentración de 3 µM de acuerdo con el resultado del Ejemplo farmacológico 2. Por lo tanto, se demuestra que el presente compuesto tiene una alta selectividad hacia la inhibición de TrkA y tiene una excelente selectividad de quinasa.

Ejemplo de experimento farmacológico 3: Inhibición de la hiperpermeabilidad vascular inducida por NGF de rata

La actividad inhibidora de TrkA del compuesto se evaluó *in vivo*. El compuesto disuelto en un medio se administró por vía oral (volumen administrado: 5 ml/kg) a ratas CD(SD)IGS macho (de 7 a 9 semanas de edad, Charles River laboratories Japan, Inc.) con el dorso afeitado. Se administró un medio por vía oral (volumen administrado: 5 ml/kg) a los grupos control y normal. Después de 6, 12 o 14 horas de administración, se administraron por vía intracutánea 3 µg/ml de una solución salina que contenía NGF (de ratón 2,5 s, Natural, Invitrogen) preparada en BSA al 0,1 % (Sigma-Aldrich) (dosis; 50 µl/sitio) en 3 sitios en la parte posterior de los animales con anestesia con halotano. Para el grupo normal, se administró por vía intracutánea una solución salina que contenía BSA al 0,1 % (dosis; 50 µl/sitio) en 3 sitios en el dorso. Inmediatamente después de la administración intracutánea, se administró 1 % de Evans Blue (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) por vía intravenosa en la cola (volumen administrado: 3 ml/kg). Después de 10 minutos de administración, se sacrificó a los animales mediante sangrado debido a la incisión de la aorta abdominal. Los sitios de administración intracutánea en la parte posterior (3 sitios) se escindieron y las muestras de piel se transfirieron respectivamente a los pocillos en una placa de 48 pocillos (Asahi Glass Co., Ltd.). Se añadió formamida (0,8 ml/pocillo) a la placa y la placa se selló y se incubó durante la noche a 60 °C. La solución de extracción de formamida (200 µl) se transfirió a una placa de 96 pocillos y la absorbancia (longitud de onda: 620 nm) de Evans Blue extraído en formamida se midió en un lector de microplacas de absorbancia (SpectraMAX 190, Molecular Devices Japan, K.K.). Las muestras estándar de Evans Blue disuelto en formamida (0, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5,

25 y 50 µg/ml) se midieron al mismo tiempo para la absorción (longitud de onda: 620 nm) para generar una curva de calibración. En función de la curva de calibración y las absorbancias de las muestras, se calcularon las concentraciones de Evans Blue en la muestra. Las concentraciones de Evans Blue para tres muestras de piel recolectadas de un animal se promediaron para obtener el valor para el animal. La tasa de inhibición para la hiperpermeabilidad vascular inducida por NGF de rata del compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

[Eq. 3]

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (A_x - A_N)/(A_C - A_N)\} \times 100$$

en la que A_x : la concentración de Evans Blue del compuesto de prueba (un valor promedio de 3 muestras de un animal);

A_N : la concentración de Evans Blue del grupo normal (un valor promedio de 3 muestras de un animal);

A_C : la concentración de Evans Blue del grupo de control (un valor promedio de 3 muestras de un animal).

Como resultado de ello, el compuesto (3 mg/kg; 6 horas después de la administración) tuvo una tasa de inhibición para la hiperpermeabilidad vascular inducida por NGF de rata de aproximadamente el 70 % y se descubrió que los compuestos inhibían fuertemente la permeabilidad vascular incluso después de un largo período de tiempo.

Por ejemplo, algunos de los compuestos (1 mg/kg; 14 o 12 horas después de la administración) tuvieron una tasa de inhibición de la hiperpermeabilidad vascular inducida por NGF de rata como se muestra en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Tasa de inhibición de la hiperpermeabilidad vascular (%) (tiempo después de la administración (h))
7	97 % (14 h)
8-1	94 % (14 h)
8-2	100 % (14 h)
8-4	96 % (14 h)
9-1	86 % (14 h)
9-2	100 % (14 h)
11	100 % (14 h)
13-1	100 % (14 h)
14-5	93 % (14 h)
14-6	78 % (12 h)

Ejemplo de experimento farmacológico 4: Efecto analgésico en ratas modelo inducidas por monoyodoacetato de sodio

Utilizando ratas modelo inducidas con monoyodoacetato de sodio (de aquí en adelante abreviado como MIA) (Sigma-Aldrich Japan), se evaluó el efecto analgésico de los compuestos.

(1) Generación de ratas de modelo inducido por MIA

Con anestesia con isoflurano, se afeitó a las ratas alrededor de las rodillas de las extremidades posteriores derechas y se administraron 25 µl de solución de 120 mg/ml de MIA en la articulación de la rodilla de la extremidad posterior derecha con una jeringa (BD Lo-Dose, Beckton Dickinson Japón) con una aguja de calibre 29. A un grupo de control normal, Se administraron 25 µl de solución salina.

(2) Organización del grupo y agrupamiento

Los grupos incluidos fueron un grupo de control normal, un grupo de control de la enfermedad, un grupo de sustancias de prueba y un grupo de tramadol o morfina. Aparte del grupo de control normal, las ratas se agruparon de modo que la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha (la medida de la relación se describe a continuación) de las ratas modelo 14 días después de la inducción con MIA generada de acuerdo con el método descrito en lo anterior (1) fue equivalente entre todos los grupos.

(3) Administración de sustancias de prueba, tramadol o morfina

Los compuestos que son las sustancias de prueba se disolvieron, respectivamente, en Wellsolve (Celeste Corporation) para preparar las soluciones con concentraciones de 0,1, 0,3 y 1 mg/ml. La solución preparada de 0,1, 0,3 o 1 mg/ml se diluyó 5 veces con agua destilada para preparar una solución de 0,02, 0,06 o 0,2 mg/ml (concentración final de Wellsolve: 20 %). El fármaco de control positivo, tramadol, se disolvió en solución salina para preparar una solución de 2 mg/ml. Como alternativa, el fármaco de control positivo, morfina, se disolvió en solución salina para preparar una solución de 0,6 mg/ml. Desde el día 14 hasta el día 23 después de la inducción con MIA, se administró por vía oral una solución de sustancia de prueba (0,1, 0,3 o 1 mg/kg) al grupo de sustancia de prueba dos veces al día durante 10 días. El día 24 después de la inducción con MIA, la solución de la sustancia de prueba se administró por vía oral más 3 horas antes de la medición de la relación de peso de la extremidad posterior derecha y la solución salina se administró por vía subcutánea 1 hora antes de la medición. El grupo de tramadol o el grupo de morfina recibieron por vía oral un 20 % de Wellsolve dos veces al día durante 10 días desde el día 14 hasta el día 23 después de la inducción con MIA. El día 24 después de la inducción con MIA, se administró por vía oral Wellsolve al 20 % 3 horas antes de la medición de la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha y se administró por vía subcutánea una solución de tramadol (10 mg/kg) o una solución de morfina (3 mg/kg) 1 hora antes de la medición. El grupo de control normal y el grupo de control de la enfermedad recibieron 20 % de Wellsolve dos veces al día durante 10 días desde el día 14 hasta el día 23 después de la inducción con MIA. El día 24 después de la inducción con MIA, el 20 % de Wellsolve se administró por vía oral 3 horas antes de la medición de la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha y la solución salina se administró por vía subcutánea 1 hora antes de la medición.

(4) Medición de la relación de la carga de peso de la extremidad trasera derecha

La carga de peso en las extremidades posteriores derecha e izquierda se midió con el Linton Incapacitance Tester (MJS Technology INC., Reino Unido). Concretamente, una rata se transfirió a una jaula del Linton Incapacitance Tester y se ajustó de modo que las extremidades posteriores derecha e izquierda estuvieran, respectivamente, en cada uno de un par de sensores gravimétricos. Después de confirmar que la rata estaba equilibrada a izquierda y derecha y adelante y atrás, la carga de peso de las extremidades posteriores izquierda y derecha se midió respectivamente durante 3 segundos. La medición se repitió 3 veces por rata. Para obtener resultados estables, las ratas se acondicionaron en la jaula durante 20 minutos o más al día durante 5 o más días entre el día de la inducción con MIA y el día 14 después de la inducción. Además, las ratas también se acondicionaron en la jaula inmediatamente antes de la medición durante aproximadamente 10 minutos. La carga de peso de las extremidades posteriores derecha e izquierda se midió antes de agrupar el día 14 después de la inducción con MIA y el día 24 después de la inducción para el grupo de control normal, el grupo de control de la enfermedad, el grupo de sustancias de prueba (3 horas después de la administración), el grupo de tramadol (1 hora después de la administración) y el grupo de morfina (1 hora después de la administración). Con base en los promedios de las cargas de peso de las extremidades posteriores derecha e izquierda, la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha con respecto a la carga de peso de ambas extremidades posteriores se calculó de acuerdo con la siguiente Ecuación 4. La medición se realizó de forma ciega. El porcentaje de mejora para los compuestos que son las sustancias de prueba se calculó en función de la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha de cada grupo el día 24 después de la inducción con MIA de acuerdo con la siguiente Ecuación 5, evaluando así el efecto analgésico de las sustancias de prueba (compuestos).

[Eq. 4]

$$\text{Razón de carga de peso de la extremidad posterior derecha B (\%)} = \{A_R / (A_R + A_L) \times 100\}$$

en la que:

A_R : carga de peso de la extremidad trasera derecha (promedio de tres mediciones por rata); y
 A_L : carga de peso de la extremidad trasera izquierda (promedio de tres mediciones por rata).

[Eq. 5]

$$\text{Porcentaje de mejora de la sustancia de prueba (\%)} = \{1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C)\} \times 100$$

en la que:

B_C : promedio del grupo de control normal;
 B_N : promedio del grupo de control de la enfermedad; y
 B_T : promedio del grupo de la sustancia de prueba.

Como resultado de ello, los compuestos tuvieron un porcentaje de mejora que fue equivalente o superior al del tramadol y la morfina, que se usan habitualmente como agentes analgésicos. Por consiguiente, se descubrió que los compuestos tenían un efecto analgésico que era equivalente o superior al tramadol y la morfina.

La Tabla 5 siguiente (los resultados obtenidos con el fármaco de control positivo de tramadol) y la Tabla 6 (los resultados obtenidos con el fármaco de control positivo morfina) muestran ejemplos del efecto analgésico (porcentaje de mejora) de algunos de los compuestos en ratas modelo inducidas con MIA.

5

Tabla 5

Ejemplo	Porcentaje de mejora (%)
7	61
8-1	60
14-5	47
Fármaco de control positivo	Porcentaje de mejora (%)
Tramadol	43

Tabla 6

Ejemplo	Porcentaje de mejora (%)
14-6	53
Fármaco de control positivo	Porcentaje de mejora (%)
Morfina	54

Aplicabilidad industrial

10

El presente compuesto tiene actividad inhibidora de Trk y, por lo tanto, es útil para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades en las que Trk está involucrada, por ejemplo, dolor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea y un sal del mismo.
5
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 como principio activo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en la
10 profilaxis y/o el tratamiento del dolor.
4. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dolor es
15 dolor de artrosis, dolor por cáncer, lumbalgia crónica, dolor lumbar de osteoporosis, dolor de fractura de hueso, dolor de artritis reumatoide, dolor neuropático, dolor postherpético, dolor de neuropatía diabética, fibromialgia, dolor de pancreatitis, dolor de cistitis intersticial, dolor de endometriosis, dolor del síndrome del intestino irritable, migraña, dolor postoperatorio o dolor de pulpitis.