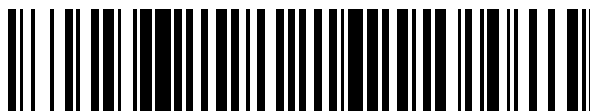


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 026**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 11/02	(2006.01) C07D 401/14	(2006.01)
A61P 13/02	(2006.01) C07C 309/30	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 25/02	(2006.01)	
A61P 25/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2015 PCT/JP2015/072990**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027754**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2015 E 15832999 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3184519**

54 Título: **Sal de adición de ácido de un compuesto inhibidor de Trk**

30 Prioridad:

18.08.2014 JP 2014165622

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

20.11.2019

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;
IKURA, MASAHIRO;
HIGASHINO, MASATO;
KIJIMA, HIDEOMI;
ONO, SHIZUKA;
YASUHIRO, TETSUYA y
NAGAURA, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 732 026 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

Sal de adición de ácido de un compuesto inhibidor de Trk

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a sales de adición de ácido de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea, 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea o 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea, que muestran actividad inhibidora de Trk y son útiles en la profilaxis y/o terapia del dolor y el cáncer (en lo sucesivo, a veces abreviado como "el presente compuesto") y un cristal del mismo y una composición farmacéutica del mismo.

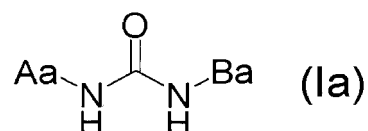
15 **Técnica anterior**

La familia de tropomiosina receptor cinasa (en adelante abreviada como "Trk") se clasifica como tirosina cinasas receptoras y comprende TrkA, que es un receptor de alta afinidad del factor de crecimiento nervioso (en lo sucesivo 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 (véase el documento no de patente 1). Paralelamente, 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 o resultados de pruebas no clínicas usando inhibidores de Trk de bajo peso molecular, 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 no de patente 3 a 10). Además, los receptores Trk se expresan en células cancerosas, tales como de neuroblastoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de próstata, etc. y también se ha comunicado la posibilidad de su implicación en la proliferación, migración y metástasis de las células cancerosas. Especialmente, se han descubierto genes fusionados resultantes de la fusión de TrkA o TrkC con un gen MPRIP, CD74, TPM3, TPR, TFG o ETV6 de una parte de pacientes con cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon o similares. Se ha informado de que en el cáncer que tiene dicho gen fusionado, la Trk cinasa siempre está activada y un compuesto que tiene actividad inhibidora de Trk inhibe la proliferación de células cancerosas. Además, el receptor Trk también se expresa en células inflamatorias, tales como mastocitos, eosinófilos, etc., células inmunocompetentes, tales como linfocitos T, linfocitos B, etc. y queratinocitos y otras y se ha informado que está potencialmente implicados en enfermedades inflamatorias, tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc., enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis, dermatitis atópica y otras enfermedades, tales como psoriasis, (véanse los documentos no de patente 11 a 15). Por lo tanto, los compuestos que tienen actividad inhibidora de Trk pueden aplicarse posiblemente a la terapia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor que combina ambos tipos de dolor, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, psoriasis y así sucesivamente.

En vista de lo anterior, suponiendo que se creen fármacos que sean capaces de inhibir a Trk, se espera que los inhibidores de Trk puedan proporcionar nuevos tipos de agentes profilácticos y/o terapéuticos para el dolor y similares.

Paralelamente, el documento de patente 1 divulga un método para tratar o prevenir una enfermedad en un ser humano u otro mamífero regulado por tirosina cinasa, que comprende administrar, a un ser humano u otro mamífero que lo necesite, un compuesto de la siguiente fórmula (Ia), una sal del mismo, un isómero del mismo o un profármaco del mismo.

La fórmula general (Ia) es la siguiente:



En la fórmula,
Aa se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares:

- (i) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares;
- (ii) naftilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares; y

(iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares; y

5

Ba se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares:

(i) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -La-Ma, un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un halógeno y similares;

10

(ii) naftilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -La-Ma, un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un halógeno y similares; y

(iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -La-Ma, un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un halógeno y similares;

15

La se selecciona entre el grupo que consiste en -(CH₂)_{ma}-O-(CH₂)_{la}-, -(CH₂)_{ma}-C(O)-(CH₂)_{la}- y similares, en donde las variables ma y la son un número entero seleccionado independientemente entre 0 a 4;

20

Ma se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares:

(i) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares;

25

(ii) naftilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares; y

(iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra¹, ORa¹, un halógeno y similares;

30

en donde Ra¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) 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, teniendo cada uno 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, (e) un alquil C₁-C₃-fenilo y (f) un alquil-heteroarilo que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; y cuando Ra¹ no es hidrógeno, entonces Ra¹ está opcionalmente sustituido con 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.

35

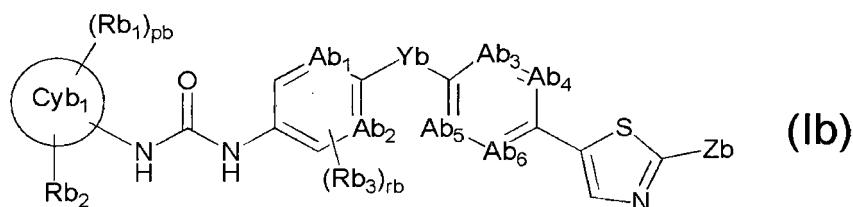
El documento de patente 1 divulga que el compuesto en el mismo inhibe a KDR y se usa para un método de tratamiento de enfermedades mediadas por vías de transducción de señales inducidas por VEGF en ser humano u otros mamíferos, particularmente retinopatía o retinopatía del prematuro. Sin embargo, ni se divulga ni se sugiere que el compuesto divulgado en el documento de patente anterior tenga actividad inhibitoria de Trk y el documento de patente anterior tampoco divulga específicamente el presente compuesto.

45

Además, El documento de patente 2 divulga un compuesto inhibidor de Trk representado por la siguiente fórmula (Ib) o una sal del mismo y un fármaco que contiene el mismo como principio activo.

La fórmula general (Ib) es la siguiente:

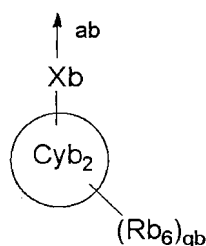
50



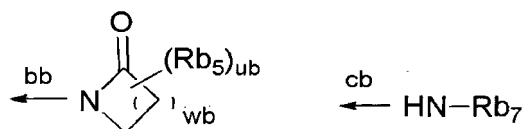
En la fórmula,

55

el anillo Cyb₁ representa un anillo de carbono monocíclico C₃-C₁₀ o un anillo de carbono bicíclico o un anillo heterocíclico monocíclico o un anillo heterocíclico bicíclico de 4 a 10 miembros; Rb₁ representa halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un halógeno o similares; Rb₂ representa (1) un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un grupo hidroxilo y similares, (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo carboxilo, (5) un grupo amino, (6)



o similares; la flecha ab representa la unión al anillo Cyb₁; Xb representa un enlace, un átomo de oxígeno, C=O o NH; el anillo Cyb₂ representa un anillo de carbono monocíclico C₃-C₁₀ o un anillo de carbono bicíclico o un anillo heterocíclico monocíclico o un anillo heterocíclico bicíclico de 4 a 10 miembros; Rb₆ representa (1) un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un grupo hidroxilo y similares, (2) un halógeno, (3) un grupo alcoxi C₁-C₄ o similares; Ab₁ y Ab₂ representan cada uno independientemente =CRb₃-, =CH- o =N-; Ab₃, Ab₄, Ab₅ y Ab₆ representan cada uno independientemente =CRb₄- o =N-; Rb₃ representa un halógeno o similar; Rb₄ representa un halógeno o similar; Yb representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que puede estar oxidado, un grupo metileno o C=O; Zb representa



o similares; Rb₅ representa halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; los Rb₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo y similares, un átomo de hidrógeno o similares; las flechas bb y cb y similares representan la unión al anillo de tiazol; pb representa un número entero de 0 a 5; qb representa un número entero de 0 a 7; rb representa un número entero de 0 a 2; wb representa un número entero de 1 a 5; y ub representa un número entero de 0 a 2, a condición de que cuando pb, qb, rb y ub representan cada uno un número entero de 2 o más, entonces Rb₁, Rb₆, Rb₃ y Rb₅ pueden ser cada uno, independientemente, iguales o diferentes entre sí; y las definiciones de los grupos están parcialmente resumidas.

El documento de patente 2 divulga que este compuesto en el mismo inhibe a Trk, por lo que puede convertirse en un agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor y similares.

El documento de patente 3 divulga sales de adición de ácido de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea, 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea o 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi) pirimidin-5-il)urea.

Referencias citadas

Documentos de patente

Documento de patente 1: documento WO 2003/068228
Documento de patente 2: documento WO 2013/161919
Documento de patente 3: documento EP 2 960 234 A1

Documentos no de patente

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

Documento no de patente 14: Inflammation and Allergy Drug Targets, Vol. 9, págs. 173-180, 2010
 Documento no de patente 15: Journal of Investigative Dermatology, Vol. 126, págs. 1719-1727, 2006
 Documento no de patente 16: Nature Medicine, Vol. 19, págs. 1469-1472, 2013

5 Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 Con el fin de proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con Trk, un problema de la presente invención es desarrollar un compuesto que tenga una actividad inhibitoria de Trk selectiva y que inhiba de manera persistente la hiper permeabilidad vascular del NGF y que no tenga una interacción farmacológica y que además de esto, tenga una solubilidad y absorbabilidad excelentes frente a las bases libres. Se ha deseado un compuesto que tenga dichas propiedades.

15 Medios para resolver los problemas

A fin de resolver el problema anteriormente mencionado, los presentes inventores llevaron a cabo extensas e intensas investigaciones. Como resultado, se ha descubierto que el presente compuesto es un compuesto que tiene una actividad inhibitoria de Trk selectiva e inhibe de manera persistente la hiper permeabilidad vascular del NGF y no tiene una interacción farmacológica y, además de esto, tiene una solubilidad y absorbabilidad excelentes frente a las bases libres, lo que dio lugar a la realización de la presente invención.

El problema de la presente invención se resuelve con una sal, que es una sal de adición de ácido seleccionada entre:

- | | | | |
|----|---------------------------|----|---|
| 25 | 1) p-toluenosulfonato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 2) bencenosulfonato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 3) metanosulfonato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| 30 | 4) clorhidrato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 5) bromhidrato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| 35 | 6) di(p-toluenosulfonato) | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 7) dibencenosulfonato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 8) dimetanosulfonato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| 40 | 9) diclorhidrato | de | 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, |
| | 10) p-toluenosulfonato | de | 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea, |
| 45 | 11) bencenosulfonato | de | 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea, |
| | 12) metanosulfonato | de | 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea y |
| 50 | 13) clorhidrato | de | 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea. |

También se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 adjunta y un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 adjunta.

55 La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 adjunta y una sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 adjunta.

Se muestran en las reivindicaciones dependientes las realizaciones preferidas de la presente invención.

60 Efecto de la invención

El presente compuesto presenta actividad inhibitoria selectiva de Trk y por lo tanto, es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con Trk, tales como dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chagas y cáncer.

65

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal A) de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 1, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 2 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal A) de bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 2, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 3 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 3, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 4 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 4, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 5 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 5, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 6 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 6, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 7 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 7, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 8 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 8, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 9 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un material amorfo de p-toluenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea (en la FIG. 9, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 10 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un material amorfo de bencenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea (en la FIG. 10, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 11 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea (en la FIG. 11, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 12 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea (en la FIG. 12, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 13 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal B) de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 13, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 14 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal I) de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 14, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 15 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal B) de bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 15, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 16 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal F) de bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 16, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

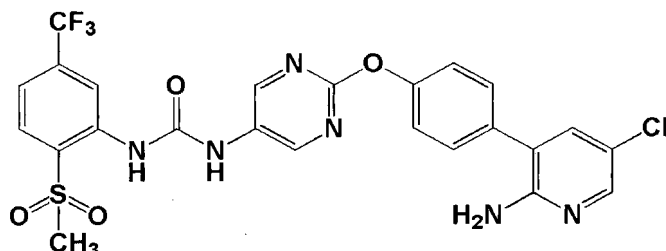
La FIG. 17 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de bromhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 17, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

La FIG. 18 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal (cristal F) de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en la FIG. 18, la ordenada indica una intensidad (recuentos) y la abscisa indica 2θ (grados)).

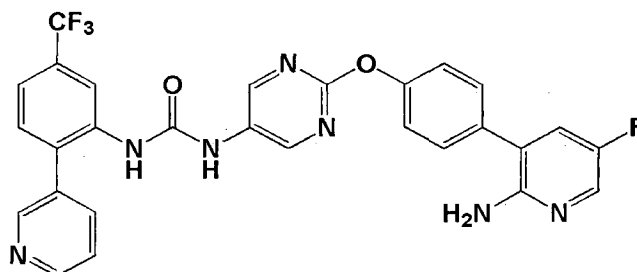
Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación se describe en detalle la presente invención.

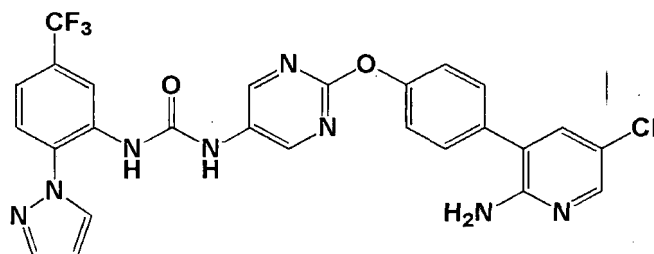
- 5 La 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en lo sucesivo, a veces abreviada como "Compuesto (I)") es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



- 10 La 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (en lo sucesivo, a veces abreviada como "Compuesto (II)") es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



- 15 La 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi) pirimidin-5-il)urea (en lo sucesivo, a veces abreviada como "Compuesto (III)") es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



- 20 En la presente invención, el presente compuesto puede convertirse en un solvato. Se prefiere que el solvato sea no tóxico e hidrosoluble. Los ejemplos del solvato que es adecuado pueden incluir solvatos con disolvente a base de agua o alcohol (por ejemplo, etanol, etc.).

- 25 Además, los átomos que constituyen el presente compuesto pueden estar sustituidos respectivamente con isótopos de los mismos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , etc.), si se desea.

- 30 En la presente invención, El presente compuesto no está restringido por el tipo de su forma cristalina y puede ser un cristal o un material amorfo. Como alternativa, el compuesto también puede ser una mezcla de un cristal y un material amorfo en una proporción opcional. Se prefiere especialmente un cristal. El tipo de forma cristalina que adopta el compuesto puede decidirse mediante un método de análisis conocido adoptado para el análisis cristalográfico, por ejemplo, un método de espectro de difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido, un método de espectro de absorción infrarrojo o un método de medición del punto de fusión, ya sea individualmente o en combinación.

- 35 Todos los isómeros están abarcados por la presente invención, a menos que se indique específicamente. Por ejemplo, la presente invención abarca todos los isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción. Además, la presente invención también abarca todos los isómeros debidos al tautomerismo.

- 40 Un cristal de di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de

- 5 difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 6,11, 6,29, 7,76, 9,65, 10,18, 12,30, 12,57, 13,23, 13,59, 14,05, 14,85, 15,47, 16,94, 17,98, 18,52, 18,79, 19,32, 20,58, 21,25, 21,55, 22,11, 22,73, 23,20 y 24,36, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 9,65, 22,11 y 23,20, más preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 6,11, 6,29, 7,76, 9,65, 10,18, 12,30, 12,57, 13,23, 13,59, 14,05, 14,85, 15,47, 16,94, 17,98, 18,52, 18,79, 19,32, 20,58, 21,25, 21,55, 22,11, 22,73, 23,20 y 24,36, aún más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 1 con respecto al ejemplo 1 como se describe más adelante y especialmente preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 5.
- 10 Un cristal de dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 5,99, 6,71, 7,78, 10,08, 10,42, 11,93, 12,53, 12,96, 13,41, 14,15, 15,16, 15,55, 16,03, 16,93, 17,52, 17,95, 18,63, 18,91, 19,50, 20,18, 20,73, 21,43, 22,43, 22,84, 23,60 y 23,97, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 20,18 y 23,97, más preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 5,99, 6,71, 7,78, 10,08, 10,42, 11,93, 12,53, 12,96, 13,41, 14,15, 15,16, 15,55, 16,03, 16,93, 17,52, 17,95, 18,63, 18,91, 19,50, 20,18, 20,73, 21,43, 22,43, 22,84, 23,60 y 23,97, aún más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 2 con respecto al ejemplo 2 como se describe más adelante y especialmente preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 6.
- 15 Un cristal de dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 5,30, 5,93, 8,91, 9,34, 9,64, 10,55, 11,77, 12,52, 12,92, 13,72, 14,25, 15,47, 15,91, 16,87, 17,87, 18,77, 19,30, 19,62, 20,77, 21,23, 21,61, 22,47, 23,36, 23,78 y 24,51, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 10,55, 11,77 y 15,91, más preferentemente tiene picos en 2θ de aproximadamente 5,30, 5,93, 8,91, 9,34, 9,64, 10,55, 11,77, 12,52, 12,92, 13,72, 14,25, 15,47, 15,91, 16,87, 17,87, 18,77, 19,30, 19,62, 20,77, 21,23, 21,61, 22,47, 23,36, 23,78 y 24,51, aún más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 3 con respecto al ejemplo 3 como se describe más adelante y especialmente preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 7.
- 20 Un cristal de diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 6,03, 6,84, 8,30, 9,87, 12,52, 13,70, 13,93, 14,90, 15,88, 18,31, 19,81, 20,94, 22,47, 22,89 y 24,08, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 8,30, 15,88 y 19,81, más preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 6,03, 6,84, 8,30, 9,87, 12,52, 13,70, 13,93, 14,90, 15,88, 18,31, 19,81, 20,94, 22,47, 22,89 y 24,08, aún más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 4 con respecto al ejemplo 4 como se describe más adelante y especialmente preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 8.
- 25 El p-toluenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, presenta datos sustancialmente idénticos a aquellos en el diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 9.
- 30 El bencenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, presenta datos sustancialmente idénticos a aquellos en el diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 10.
- 35 Un cristal de metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 5,42, 8,64, 8,97, 9,64, 10,39, 11,85, 13,13, 16,02, 16,27, 16,89, 17,39, 18,19, 19,53, 20,49, 20,83, 21,89, 22,59 y 23,90, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 5,42, 8,64, 8,97, 9,64, 10,39, 11,85, 13,13, 16,02, 16,27, 16,89, 17,39, 18,19, 19,53, 20,49, 20,83, 21,89, 22,59 y 23,90, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 5 con respecto al ejemplo 7 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 11.
- 40 Un cristal de clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5 difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 5,63, 10,37, 10,73, 11,29, 12,30, 12,73, 13,68, 14,03, 14,53, 16,07, 16,64, 17,93, 18,66, 18,91, 19,89, 20,76, 21,35, 22,52, 22,84, 24,33 y 24,74, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 5,63, 10,37, 10,73, 11,29, 12,30, 12,73, 13,68, 14,03, 14,53, 16,07, 16,64, 17,93, 18,66, 18,91, 19,89, 20,76, 21,35, 22,52, 22,84, 24,33 y 24,74, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 6 con respecto al ejemplo 8 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 12.

10 Un cristal de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 6,35, 7,74, 9,98, 11,08, 11,42, 12,68, 13,22, 14,83, 15,42, 15,98, 16,89, 17,33, 17,86, 18,29, 19,00, 19,46, 20,56, 20,92, 21,47, 22,04, 23,82 y 24,49, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 6,35, 7,74, 9,98, 11,08, 11,42, 12,68, 13,22, 14,83, 15,42, 15,98, 16,89, 17,33, 17,86, 18,29, 19,00, 19,46, 20,56, 20,92, 21,47, 22,04, 23,82 y 24,49, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 7 con respecto al ejemplo 9 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1.

20 Un cristal de bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 6,77, 7,78, 10,26, 11,20, 11,50, 13,54, 15,65, 16,02, 17,13, 18,01, 18,41, 18,70, 19,52, 20,25, 20,64, 21,65, 21,95, 22,66, 23,49 y 24,57, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 6,77, 7,78, 10,26, 11,20, 11,50, 13,54, 15,65, 16,02, 17,13, 18,01, 18,41, 18,70, 19,52, 20,25, 20,64, 21,65, 21,95, 22,66, 23,49 y 24,57, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 8 con respecto al ejemplo 10 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 2.

30 Un cristal de metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más, y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 4,63, 7,04, 9,33, 14,11, 18,74, 20,43, 21,35, 23,31 y 24,80, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 4,63, 7,04, 9,33, 14,11, 18,74, 20,43, 21,35, 23,31 y 24,80, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 9 con respecto al ejemplo 11 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 3.

40 Un cristal de clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea se caracteriza por que, por ejemplo, en un análisis mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, tiene al menos dos o más (otros tres o más, aún más cuatro o más y especialmente cinco o más) picos en 2θ seleccionados entre aproximadamente 4,60, 5,95, 7,06, 7,75, 9,38, 10,19, 11,82, 12,21, 13,01, 15,27, 17,81, 18,49, 18,79, 19,89, 20,52, 21,12, 21,96, 22,51, 23,67 y 24,54, preferentemente, tiene picos en 2θ de aproximadamente 4,60, 5,95, 7,06, 7,75, 9,38, 10,19, 11,82, 12,21, 13,01, 15,27, 17,81, 18,49, 18,79, 19,89, 20,52, 21,12, 21,96, 22,51, 23,67 y 24,54, más preferentemente muestra los datos descritos en la tabla 10 con respecto al ejemplo 12 como se describe más adelante y aún más preferentemente, muestra datos sustancialmente idénticos a los de la tabla del espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 4.

50 Aunque la forma cristalina del presente compuesto está especificada por las propiedades fisicoquímicas divulgadas en la presente memoria descriptiva, los datos respectivos pueden ser ligeramente variables desde el punto de vista de sus propiedades y la forma cristalina no debe estar comprendida estrictamente.

55 Los datos obtenidos mediante, por ejemplo, el método de espectro de difracción de rayos X de polvo, por ejemplo una intensidad relativa, pueden ser variables desde el punto de vista de las propiedades de los mismos, de acuerdo con la dirección de crecimiento del cristal, tamaño del grano, condiciones de medida y similares. Por consiguiente, a la hora de determinar la identidad de la forma cristalina, es importante un ángulo de difracción (2θ) o un patrón de difracción general. Además, a la hora de determinar la identidad de la forma cristalina, puede leerse la mitad del ancho a partir de un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo y usarse en combinación con un ángulo de difracción (2θ) o un patrón de difracción general o de intensidad relativa, si se desea.

60 En general, se genera un error de medición en el ángulo de difracción (2θ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo, por ejemplo, debido al tipo de instrumento de medición, el estado de muestro del compuesto que se va a medir y similares.

65 Por consiguiente, están abarcados en la presente invención todos los compuestos en los que el patrón de datos de difracción general obtenido mediante el método de espectro de difracción de rayos X de polvo sea análogo al de la forma cristalina del presente compuesto divulgado en la presente memoria descriptiva.

Aunque un experto en la materia lo entenderá fácilmente, en la presente memoria descriptiva, los gráficos de espectro de difracción de rayos X de polvo descritos en las figuras descritas más adelante tienen indicado el ángulo de difracción 2θ (grados) en la abscisa (escala 2-Theta) y la intensidad de la difracción indicada en la ordenada (Lin (recuentos)).

- 5 En la presente memoria descriptiva, el espectro de difracción de rayos X de polvo se mide utilizando un haz de Cu-K α .

[Toxicidad]

- 10 El presente compuesto tiene una baja toxicidad y, por lo tanto, se puede usar con seguridad (por ejemplo, no tiene una interacción farmacológica) como medicamento.

[Aplicación a medicamentos]

- 15 El presente compuesto presenta actividad inhibitoria de Trk y por lo tanto, es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con Trk, por ejemplo, dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chagas y cáncer.

- 20 Más específicamente, los ejemplos del dolor pueden incluir dolor de artrosis, dolor por cáncer, lumbalgia crónica, dolor lumbar de osteoporosis, dolor de fractura ósea, 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 y dolor de pulpitis. Los ejemplos prurito pueden incluir prurito cutáneo sistémico, prurito cutáneo localizado, prurito cutáneo senil, prurito gestacional, prurito anal y prurito vulvar. Los ejemplos de disfunción del tracto urinario inferior pueden incluir cistitis intersticial, dificultad para orinar, obstrucción del cuello de la vejiga, contractura del cuello de la vejiga, síndrome uretral, disinergia del esfínter detrusor, vejiga inestable, prostatitis crónica, cistitis crónica, cistitis psicógena, disuria inducida por fármacos, síndrome de Hinman y síndrome de Fowler. Los ejemplos de enfermedad inflamatoria intestinal pueden incluir colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los ejemplos de cáncer pueden incluir cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de intestino grueso (por ejemplo, cáncer de colon), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma escamocelular oral, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, cáncer faríngeo, cáncer de laringe, cáncer de lengua, cáncer de tiroides y neuroma acústico), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma (melanoma maligno)), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T), tumor cerebral, glioma nervioso, adenoma hipofisario, melanoma maligno uveal, meningioma, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales y cáncer de uréter de pelvis renal), cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer de testículo, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva, tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, tumor de glándula salival, tumor neuroendocrino, neuroblastoma, sarcoma pulmonar, meduloblastoma, glioblastoma, retinoblastoma, osteosarcoma, cáncer de intestino delgado y carcinoma cortical suprarrenal.

El presente compuesto es particularmente útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor o el cáncer.

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

- 45 (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.

- 50 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 incluye administración simultánea y administración secuencial. Además, en la administración secuencial, el presente compuesto puede administrarse en primer lugar, seguido de la administración de otro fármaco o puede administrarse otro fármaco en primer lugar, seguido de la administración del presente compuesto. Los respectivos modos de administración pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El fármaco con el que el fármaco de combinación muestra el efecto profiláctico y/o terapéutico no se encuentra particularmente limitado y solo tiene que ser un fármaco que complemente y/o potencie el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto.

- 60 Los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para el dolor pueden incluir acetaminofeno, 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.

- 65 Los ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo pueden incluir sasapirina, salicilato sódico, aspirina,

5 formulaciones de aspirina, tales como las que contienen dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, 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, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, ungüento Napageln, epirizol, triamida clorhidrato, tinoridina clorhidrato, emorfazona, sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipyllo-N, Sorbon, remedios para el resfriado a base de pilina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, formulaciones que contienen simetrida y remedios para el resfriado no basados en pilina.

Los ejemplos de opioides pueden incluir codeína, fentanilo, hidromorfona, levofanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, hidrocodona, tramadol, buprenorfina, tapentadol, pentazocina y butorfanol.

15 Los ejemplos de antidepresivos pueden incluir 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 y amoxapina), antidepresivos tetracíclicos (por ejemplo, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de mianserina y maleato de setiptilina), inhibidores de monoaminoxidasa (MAO) (por ejemplo, clorhidrato de safrazina), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (por ejemplo, clorhidrato de milnacipran y clorhidrato de venlafaxina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de fluoxetine y clorhidrato de citalopram) e inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de trazodona).

20 Los ejemplos del agente antiepiléptico pueden incluir fenobarbital, Puridomin, fenitoína, etosuximida, zonisamida, nitrazepam, clonazepam, carbamazepina, valproato de sodio, acetazolamida y sultiame.

Los ejemplos del antagonista de N-metil-D-aspartato pueden incluir clorhidrato de ketamina, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de memantina, dextrometorfano y metadona.

30 Los ejemplos del relajantes musculares pueden incluir succinilcolina, suxametonio, bromuro de vecuronio, bromuro de pancronio y dantroleno sódico.

Los ejemplos del agente antiarrítmico pueden incluir procainamida, disopiramida, cibenzolina, pirmenol, lidocaína, mexiletina, aprindina, pilsicainida, flecainida, propafenona, propranolol, atenolol, bisoprolol, amiodarona, sotalol, verapamilo, diltiazem y bepridilo.

35 Los ejemplos de esteroides pueden incluir, como medicamentos externos, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, pudesonida, 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 peclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona y fludrocortida.

45 Como medicamentos para uso interno o para inyección, puede incluirse acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, acetato de butil prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, 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.

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

Los ejemplos del bifosfonato pueden incluir etidronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato y minodronato.

60 Los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para el cáncer puede incluir un agente alquilante, un antagonista metabólico, un antibiótico anticanceroso, una preparación vegetal contra el cáncer, un fármaco hormonal, un compuesto de platino, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de cinasas, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor de HDAC, un inhibidor del punto de control inmutario (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, etc.), un inmunomodulador y otros medicamentos contra el cáncer.

Los ejemplos del agente alquilante pueden incluir ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, clorhidrato de nimustina, ranimustina, bendamustina, tiotepa y carbocuoona.

5 Los ejemplos del antagonista metabólico pueden incluir metotrexato, pemetrexed, fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, tegafur gimestat otastat potasio, doxifluridina, capecitabina, citarabina, clorhidrato de gemcitabina, fludarabina, nelarabina, carmofur y clorhidrato de procarbazina.

10 Los ejemplos de antibióticos anticancerígenos pueden incluir mitomicina C, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclaurubicina, clorhidrato de pirarrubicina, epirubicina, cromomicina A3, bleomicina, sulfato de peplomicina y terarrubicina.

15 Los ejemplos de la preparación vegetal contra el cáncer pueden incluir clorhidrato de irinotecán, etopósido, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, sulfato de vindesina, ditartrato de vinorelbina, hidrato de docetaxel, mesilato de eribulina y paclitaxel.

20 Los ejemplos del medicamento hormonal pueden incluir fosfato sódico de estramustina, flutamida, bicalutamida, acetato de goserelina, acetato de leuprorelina, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, mepitiostano, acetato de medroxiprogesterona, epitioestanol, fosfestrol, clorhidrato de fadrozol hidratado, abiraterona, fulvestrant y aminoglutetimida.

Los ejemplos del compuesto de platino pueden incluir carboplatino, cisplatino, nedaplatino y oxaliplatino.

Los ejemplos del inhibidor de topoisomerasa pueden incluir topotecan y sobuzoxano.

25 Los ejemplos del inhibidor de cinasas pueden incluir, como inhibidor de EGFR, erlotinib, gefitinib y afatinib; como inhibidor de HER2, lapatinib; como inhibidor de BCR-ABL, imatinib; como inhibidor de ALK, crizotinib; como inhibidor de múltiples cinasas, regorafenib y dasatinib.

30 Los ejemplos del anticuerpo anti-CD20 pueden incluir rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetán y ocrelizumab.

Los ejemplos del anticuerpo anti-HER2 pueden incluir trastuzumab, trastuzumab emtansina y pertuzumab.

Los ejemplos del anticuerpo anti-EGFR pueden incluir cetuximab y panitumumab.

35 Los ejemplos del anticuerpo anti-VEGF pueden incluir bevacizumab.

Los ejemplos del inhibidor de proteasoma pueden incluir bortezomib.

40 Los ejemplos del inhibidor de HDAC pueden incluir vorinostat.

Los ejemplos del anticuerpo anti-CTLA-4 pueden incluir ipilimumab.

Los ejemplos del anticuerpo anti-PD-1 pueden incluir nivolumab y pembrolizumab.

45 Los ejemplos del anticuerpo anti-PD-L1 pueden incluir atezolizumab y avelumab.

Los ejemplos del inmunomodulador incluyen talidomida, lenalidomida y pomalidomida.

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

Puede administrarse cualquier combinación de dos o más tipos de fármacos distintos.

55 El presente compuesto o el fármaco de combinación del presente compuesto y otro fármaco, que se usa para el fin descrito anteriormente, se formula generalmente como una formulación farmacéutica adecuada, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y después se administra por vía sistémica o tópica mediante administración oral o parenteral.

60 La dosis 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 1.000 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.

65 Naturalmente, como se ha descrito anteriormente, la dosis puede variar de dependiendo de varias condiciones y por lo tanto, la dosis suficiente puede ser menor que la cantidad descrita anteriormente o puede requerirse una cantidad mayor que la cantidad descrita anteriormente.

El presente compuesto o el fármaco de combinación del presente compuesto y otros fármacos pueden administrarse como una forma farmacéutica 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.

5 La forma farmacéutica sólida oral para uso interno puede incluir comprimidos, una píldora, una cápsula, un polvo y un gránulo. Los ejemplos de la cápsula pueden incluir una cápsula dura y una cápsula blanda. Además, los ejemplos del comprimido pueden incluir un comprimido sublingual, un parche oral y un comprimido que se disgrega por vía oral.

10 En la forma farmacéutica sólida para uso interno, pueden formularse una o más sustancias activas solas o pueden formularse después de mezclar las mismas con un excipiente (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa y celulosa microcristalina, almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona y metasilicato de aluminio de magnesio), un disgregante (por ejemplo, glicolato cálcico de celulosa), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante o un adyuvante de solución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico) de acuerdo con métodos convencionales. Además, la forma farmacéutica sólida puede recubrirse opcionalmente con un agente de recubrimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y pueden revestirse con dos o más capas. La forma farmacéutica sólida puede abarcar además una cápsula de una sustancia absorbible, tal como gelatina.

20 Los ejemplos del medicamento líquido interno pueden incluir un agua farmacéuticamente aceptable, una suspensión, una emulsión, un jarabe y un elixir. En la medicina líquida, se disuelven, suspenden o emulsionan dos o más sustancias activas en un diluyente de uso general (por ejemplo, agua purificada, etanol, 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 un agente de tamponamiento.

25 Los ejemplos de la forma farmacéutica del medicamento externo para administración parenteral pueden incluir un ungüento, un gel, una crema, una cataplasma, un emplastro y un adhesivo sensible a la presión, un linimento, un agente atomizado, una inhalación, una pulverización, un aerosol, una solución oftálmica y una solución nasal. Las formas farmacéuticas contienen una o más sustancias activas y puede prepararse de acuerdo con un método conocido o una formulación usada de manera general.

30 El agente atomizado, la inhalación o el spray pueden contener, además de un diluyente de uso general, un estabilizante, tal como hidrogenosulfito de sodio y un agente tamponante capaz de conferir isotonicidad, por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio, un agente de isotonicidad, tal como ácido cítrico. Un método para producir un spray se describe específicamente en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 2.868.691 y 3.095.355.

40 La inyección para administración parenteral puede abarcar inyecciones en forma de una solución, una suspensión, una emulsión y una inyección sólida para disolverse o suspenderse en un disolvente antes del uso. La inyección puede usarse disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en un disolvente. Como disolvente, puede usarse, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, un alcohol, tal como etanol o una combinación de los mismos. La inyección puede contener además un estabilizante, una solución adyuvante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y Polysorbate 80 (marca comercial registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tamponante o un conservante. La inyección puede producirse mediante esterilización en una etapa final o mediante una operación aséptica. Además, puede producirse un agente sólido aséptico, por ejemplo, un producto liofilizado y disolverse en agua destilada esterilizada o aséptica u otro disolvente para inyección antes de su uso.

50 Los ejemplos de la otra composición para administración parenteral pueden incluir un supositorio para administración rectal y un pesario para administración vaginal, cada uno de los cuales contiene una o más sustancias activas y se formula de acuerdo con un método convencional.

55 En la presente invención, un "artículo de fabricación" comprende (1) una composición farmacéutica que incluye el presente compuesto o una composición farmacéutica en forma de un fármaco combinado que incluye el presente compuesto con un fármaco concomitante distinto del presente compuesto, (2) un recipiente que contiene la composición anteriormente descrita y (3) al menos uno de instrucciones, una descripción, un prospecto y una etiqueta de producto (incluyendo las correspondientes a una etiqueta o un etiquetado en los Estados Unidos), todo lo cual indica que la composición puede usarse para la profilaxis y/o la terapia de una enfermedad relacionada con Trk, opcionalmente en combinación con un fármaco concomitante apropiado (preferentemente acetaminofeno, 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/o un bisfosfonato; o un agente alquilante, un antagonista metabólico, un antibiótico anticanceroso, una preparación vegetal contra el cáncer, un fármaco hormonal, un compuesto de platino, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de cinasas, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor de HDAC, un inhibidor del punto de control inmunitario y/o un inmunomodulador).

65 En la presente invención, el término "recipiente" significa el que acomoda directamente la composición farmacéutica

que comprende el presente compuesto o la composición farmacéutica en forma de un fármaco de combinación que incluye el presente compuesto con un fármaco concomitante distinto del presente compuesto y también se puede denominar "un contenedor inmediato", "una envoltura inmediata" o "un sello interno". Los ejemplos del recipiente pueden incluir botes/latas, botellas, cajas, ampollas, viales, tubos, contenedores monodosis para gotas oculares, papel, tejidos, plásticos, bolsas de plástico, hojas de SP, hojas de PTP y recipientes de plástico.

El recipiente que contiene la composición farmacéutica en su interior se combina con al menos uno de instrucciones, una descripción, un prospecto y una etiqueta del producto (incluyendo la que corresponde a una etiqueta o etiquetado en los Estados Unidos) como se ha descrito anteriormente y puede envasarse generalmente en un recipiente externo o un envoltorio externo y distribuirse comercialmente.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos y las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los mismos significados que aquellos entendidos normalmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Ejemplos

A continuación, se describe en detalle la presente invención 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 revelado utilizados y las proporciones se expresan en relación en volumen.

Cada uno de los disolventes indicados entre paréntesis descritos en las secciones de RMN indican un disolvente usado para las mediciones.

[1] CL-EM/ELSD:

La medición se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

{Columna: Waters ACQUITY C₁₈ (diámetro de partículas: $1,7 \times 10^{-6}$ m; longitud de la columna: $30 \times 2,1$ mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil (B): solución de acetonitrilo-ácido fórmico al 0,1 %; gradiente (se describe una relación de la fase móvil (A) a la 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, EM}

[2] Espectro de difracción de rayos X de polvo:

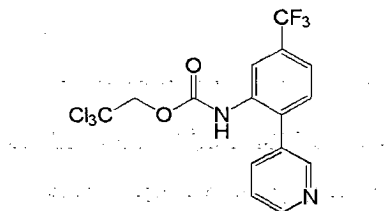
<Condiciones de medición>

Aparato:	BRUKER D8 DISCOVER con GADDS, fabricado por BRUKER axa
Diana:	Cu
Tensión:	40 kV
Corriente:	40 mA
Tiempo de exposición:	3 min

[Método de síntesis general de sales de adición de ácido del Compuesto (I), el Compuesto (II) y el Compuesto (III)]

Usando el Compuesto (I), el Compuesto (II) y el Compuesto (III) y varios ácidos, se produjeron sales de adición de ácido mediante los siguientes métodos. En soluciones de Compuesto (I), Compuesto (II) y Compuesto (III) disueltos en varios solventes, en el caso del Compuesto (I) y del Compuesto (III), se añadió un equivalente equimolar del ácido al mismo y se mezcló con el mismo y en el caso del Compuesto (II), se añadieron dos equivalentes molares del ácido y se mezclaron con el mismo. Se recogió un cristal precipitado por filtración y luego se secó. En los casos donde no se precipitó un cristal, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se secó el residuo. El cristal o el material amorfo obtenido de este modo se midió respecto a los datos de propiedades físicas mediante el espectro de difracción de rayos X de polvo, TLC, CL-EM, RMN y similares. Los datos de propiedades físicas se describen en detalle en los siguientes ejemplos.

Los compuestos usados en la presente memoria descriptiva se nombraron usando un programa informático de manera general de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC, ACD/Name (marca registrada comercial) o Chemdraw Ultra (versión 12,0, fabricado por Cambridge Soft) o según el sistema de nomenclatura de la IUPAC.

Ejemplo de referencia 12,2,2-Tricloroetil(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato

5

A una solución en acetato de etilo (5,7 ml) de 2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)bencenammina (574 mg), se le añadieron bicarbonato de sodio (404 mg) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (398 µl), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), obteniendo así el compuesto del título (959 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

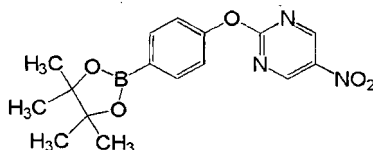
Propiedades: Sólido de color blanco

15 TLC:Fr 0.62 (hexano/acetato de etilo = 1/1)

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,82 (s, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,75-7,88 (m, 2H), 8,55-8,65 (m, 2H), 9,83 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 2

20

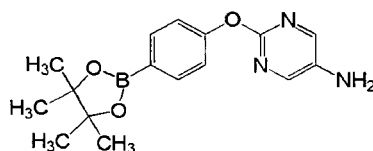
5-nitro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina

25 A una solución en tetrahidrofurano (en adelante abreviada como "THF") (8,2 ml) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (900 mg), se añadieron trietilamina (0,63 ml) y 2-cloro-5-nitropirimidina (684 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla de reacción resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (1,53 g) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

Propiedades: Sólido de color amarillo

35 TLC:Fr 0.45 (hexano/acetato de etilo = 4/1)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 7,20 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 9,31 (s, 2H)

Ejemplo de referencia 32-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridin-5-amina

40

A una solución mixta de etanol (16,7 ml) y acetato de etilo (8,4 ml) del compuesto (1,52 g) producido en el ejemplo de referencia 2, se le añadió hidróxido de paladio (20% en húmedo, 139 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 35 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió metanol (8 ml) y carbón activado (29 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el filtrado se concentró. Al residuo resultante, se le añadió una mezcla de disolvente de *tert*-butil metil éter/hexano (1/1) y el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo así el compuesto del título (1,14 g) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

45

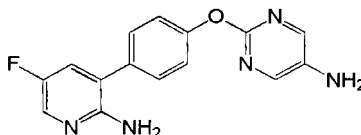
Propiedades: Sólido de color blanco

TLC: Fr 0,29 (hexano/acetato de etilo = 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,33 (s, 12H), 3,51 (s a, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,06 (s, 2H)

5 Ejemplo de referencia 4

2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-amina



10 A una solución en 1,4-dioxano (20 ml) del compuesto (1,1 g) producido en el ejemplo de referencia 3 y 2-amino-3-bromo-5-fluoropiridina (738 mg), se le añadió una solución acuosa de fosfato de potasio (2 mol/l, 24 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (203 mg) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con alcohol isopropílico y se recogió por filtración, obteniendo así el compuesto del título (737 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

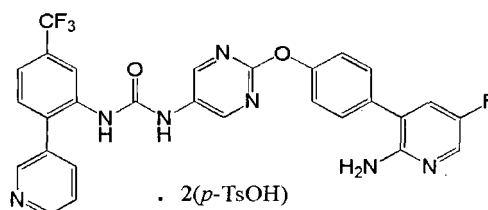
Propiedades: Sólido de color marrón amarillento

20 TLC: Fr 0,41 (acetato de etilo)

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 5,28 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,99 (s, 2H)

Ejemplo 1

25 Di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea



30 A una solución en N,N-dimetilacetamida (en adelante abreviada como "DMA") (5 ml) del compuesto (500 mg) producido en el ejemplo de referencia 4 y el compuesto (765 mg) del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, se le añadió trietilamina (0,067 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 70 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/etanol = 19/1), obteniendo de este modo 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea (444 mg, Compuesto (II)). A este Compuesto (II) (100 mg), se le añadieron 5 ml de acetona y 0,5 ml de agua, seguido de agitación a 50 °C. A esta solución, se le añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (68 mg; p-TsOH·H₂O). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se detuvo el calentamiento de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. En aquella ocasión, comenzó a precipitarse un cristal a 40 °C. El cristal se recogió a temperatura ambiente por filtración y luego se secó, obteniendo así el presente compuesto (100 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

45 CL-EM: 562 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,27 (s, 6H), 3,50-5,50 (a, 4H), 7,10 (dd, 4H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,88-8,00 (m, 2H), 8,16 (t, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,84 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,20 (s, 1H)

50 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 5.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

55 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de

Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 1, a continuación.

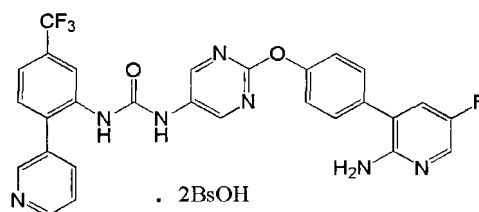
Tabla 1

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,109	18,5
6,294	18,1
7,762	27,2
9,645	81,7
10,181	24,4
12,300	25,7
12,565	42,7
13,227	35,4
13,585	29,7
14,052	19,3
14,849	67,3
15,467	21,3
16,944	29,5
17,983	54,8
18,522	45,2
18,788	46,1
19,320	50,2
20,581	30,0
21,250	35,0
21,551	58,5
22,110	100
22,727	23,8
23,196	37,9
24,360	47,9

5 Ejemplo 2

Dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 10 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de ácido bencenosulfónico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, se añadió el compuesto (II) (100 mg) y se disolvió en 2 ml de acetona. A esta solución, se añadieron 56 mg de ácido bencenosulfónico en 0,5 ml de acetona. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió acetato de isopropilo, seguido de agitación a 85 °C. El sólido resultante
- 15 se recogió por filtración y luego se secó, obteniendo así el presente compuesto.



Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

20 CL-EM: 562 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,50-6,00 (a, 4H), 7,27-7,41 (m, 8H), 7,51-7,68 (m, 8H), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,20 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,88 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,21 (s, 1H)

25 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 6.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 2, a continuación.

5

Tabla 2

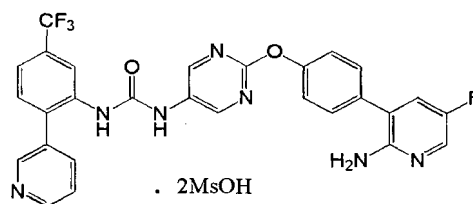
Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
5,991	15,4
6,713	19,1
7,776	27,7
10,078	68,9
10,415	23,7
11,929	14,4
12,532	18,6
12,961	34,7
13,409	76,8
14,145	15,5
15,159	77,0
15,550	20,3
16,031	17,5
16,932	21,1
17,518	28,5
17,950	19,6
18,631	23,8
18,914	36,7
19,495	56,8
20,182	100
20,734	37,2
21,426	25,0
22,432	52,0
22,841	33,5
23,600	28,3
23,974	94,3

Ejemplo 3

10 Dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

15 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de ácido metanosulfónico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, se añadió el compuesto (II) (100 mg) y se disolvió en 10 ml de etanol a una temperatura de 50 a 70 °C. A esta solución, se le añadieron 0,024 ml de ácido metanosulfónico, seguido de agitación. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, y el cristal resultante se recogió por filtración y se secó, obteniendo así el presente compuesto.

20



Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

CL-EM: 562 (M+H)⁺

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,34 (s, 6H), 3,50-5,50 (a, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,88-7,97 (m, 2H), 8,14-8,19 (m, 1H), 8,29-8,37 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,85 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,26 (s, 1H)

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 7.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

5

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 3, a continuación.

Tabla 3

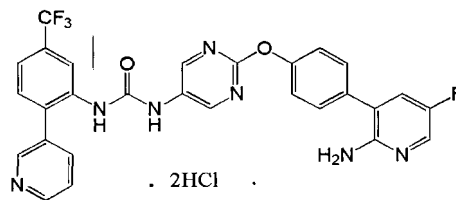
Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
5,304	100
5,932	24,1
8,913	33,5
9,344	23,8
9,638	22,2
10,546	75,2
11,774	27,5
12,515	20,7
12,919	37,3
13,721	20,2
14,253	19,7
15,469	31,6
15,910	48,9
16,873	26,8
17,866	49,0
18,768	28,2
19,300	40,2
19,620	68,7
20,770	49,0
21,226	73,2
21,608	54,7
22,472	64,1
23,355	48,0
23,781	33,2
24,505	54,0

10

Ejemplo 4

Diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

15 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de ácido clorhídrico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, se añadió una solución en DMSO del Compuesto (II) al ácido clorhídrico IN, seguido de agitación. Se recogió un cristal precipitado por filtración y luego se secó, obteniendo así el presente compuesto.



20

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

CL-EM: 562 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,00-5,50 (a, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,90-8,01 (m, 2 H), 8,21 (t, 1H), 8,32-8,39 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 8,93-9,00 (m, 1H), 9,84 (s, 1H)

25

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 8.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

5

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 4, a continuación.

Tabla 4

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,025	26,6
6,838	26,4
8,300	39,2
9,867	22,3
12,516	32,3
13,700	25,7
13,931	29,9
14,896	24,0
15,884	31,5
18,306	42,8
19,812	50,2
20,935	47,2
22,469	100
221,889	38,0
24,080	22,1

10

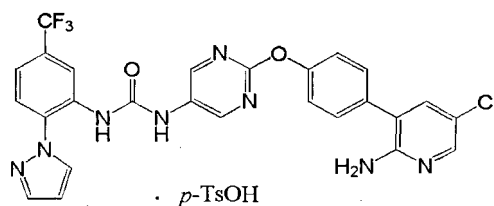
Ejemplo 5

P-toluenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

15

Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 1 \rightarrow Ejemplo de referencia 2 \rightarrow Ejemplo de referencia 3 \rightarrow Ejemplo de referencia 4 \rightarrow Ejemplo 1, excepto por el uso de la 2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina correspondiente (N.º CAS: 883881-78-5) en lugar de la 2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzenamina y 2-amino-3-bromo-5-cloropiridina en lugar de la 2-amino-3-bromo-5-fluoropiridina, respectivamente, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Las propiedades del presente compuesto resultante fueron amorfas.

20



25 Propiedades: Sólido amorfo de color blanco

CL-EM: 567 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 3,35-4,20 (a, 3H), 6,67-6,71 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,74 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)

30

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido amorfo de color blanco) se muestra en la FIG. 9.

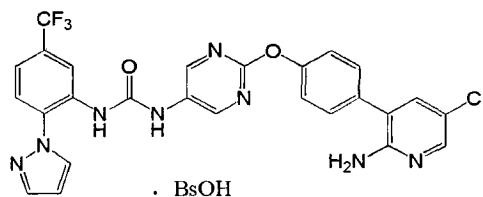
Ejemplo 6

35

Benzenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 5, excepto por el uso de ácido benzenosulfónico en lugar del

ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Las propiedades del presente compuesto resultante fueron amorfas.



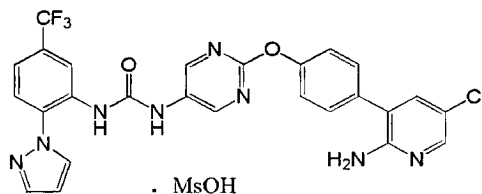
5 Propiedades: Sólido amorfo de color blanco
 CL-EM: 567 (M+H)⁺ RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,20-3,90 (a, 3H), 6,65-6,74 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,50-7,64 (m, 5H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,57-8,64 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,74 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)

10 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido amorfo de color blanco) se muestra en la FIG. 10.

Ejemplo 7

15 Metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

20 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 5, excepto por el uso de ácido metanosulfónico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, se añadió el compuesto (III) (100 mg) y se disolvió en 1,0 ml de acetato de etilo a una temperatura de 50 a 70 °C. A esta solución, se le añadió una solución de acetato de etilo que contenía ácido metanosulfónico (0,011 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. El cristal resultante se recogió por filtración y luego se secó, obteniendo así el presente compuesto.



30 Propiedades: Sólido cristalino de color blanco
 CL-EM: 567 (M+H)⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,31 (s, 3H), 3,35-3,85 (a, 3H), 6,69 (dd, 1 H), 7,32 (d, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,74 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)

35 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 11.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

40 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 5, a continuación.

Tabla 5

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
5,422	86,8
8,639	58,3
8,971	100
9,643	67,5
10,393	48,9
11,846	92,0
13,125	90,2

(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
16,019	66,4
16,270	69,5
16,889	78,1
17,388	54,6
18,185	52,6
19,528	72,0
20,488	77,5
20,827	78,9
21,892	98,3
22,586	74,7
23,898	67,6

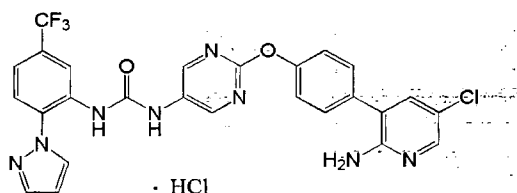
Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

5

Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 5, excepto por el uso de ácido clorhídrico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, se añadió compuesto (III) (90 mg) y se disolvió en 1,8 ml de acetato de etilo y 1,8 ml de etanol. A esta solución, se le añadieron 0,079 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió acetato de etilo, seguido de agitación. El cristal resultante se recogió por filtración y luego se secó, obteniendo de ese modo el presente compuesto (97 mg).

10



15

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

CL-EM: 567 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,70-5,20 (a, 3H), 6,69 (t, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,73 (d, 2H), 9,75 (s, 1H), 10,06 (s, 1H)

20

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 12.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

25

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 6, a continuación.

Tabla 6

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
5,628	26,1
10,371	31,4
10,725	67,1
11,289	32,5
12,303	22,4
12,733	53,3
13,680	25,8
14,028	37,5

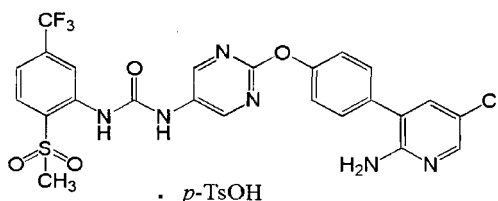
30

(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
14,531	31,2
16,071	41,9
16,639	78,3
17,932	63,8
18,660	63,6
18,910	92,9
19,891	62,8
20,755	53,8
21,350	87,7
22,519	100
22,840	62,5
24,327	80,1
24,740	41,9

Ejemplo 9

5 P-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal A)}



10 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo 1, excepto por el uso de la 2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)anilina correspondiente (n.º CAS: 402-19-7) en lugar de la 2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzenamina y 2-amino-3-bromo-5-cloropiridina en lugar de la 2-amino-3-bromo-5-fluoropiridina, respectivamente, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Como disolvente de recristalización del Ejemplo 1, se utilizó etanol en lugar de acetona. Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal A)

15 CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,70-4,60 (a, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61-8,68 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)

20 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 1.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

25 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 7, a continuación.

Tabla 7

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,349	100
7,739	28,5
9,976	29,0
11,081	21,9
11,417	25,1
12,681	72,7
13,223	26,8

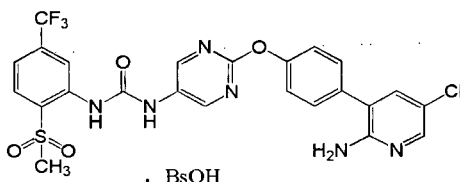
(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
14,832	53,4
15,417	58,1
15,981	23,3
16,886	37,3
17,327	29,1
17,862	35,9
18,293	66,6
19,003	68,4
19,464	76,4
20,556	23,4
20,922	37,6
21,470	44,1
22,040	34,1
23,824	25,9
24,486	40,1

Ejemplo 10

5 Bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal A)

10 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 9, excepto por el uso de ácido bencenosulfónico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Como disolvente de recrystalización del Ejemplo 1 para su uso en el ejemplo 9, se usó acetonitrilo en lugar de acetona.



Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal A)

15 CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,39 (s, 3H), 3,45-4,10 (a, 3H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,06-8,13 (m, 2H), 8,61-8,66 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)

20 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 2.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

25 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 8, a continuación.

Tabla 8

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,774	81,7
7,779	21,2
10,256	31,6
11,201	20,3
11,502	19,4
13,540	55,9
15,649	100

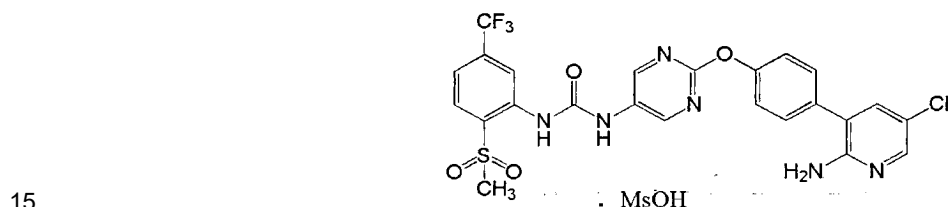
(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
16,015	42,9
17,127	21,5
18,005	59,4
18,412	70,5
18,700	48,4
19,522	68,3
20,254	31,7
20,638	42,5
21,649	30,6
21,950	29,9
22,659	29,4
23,487	37,3
24,572	67,8

Ejemplo 11

5 Metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

10 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 9, excepto por el uso de ácido metanosulfónico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. Es decir, Se añadieron 120 mg de Compuesto (I) y se disolvieron en 8,4 ml de acetonitrilo a una temperatura de 50 a 70 °C. A esta solución, se le añadieron 0,22 ml de una solución de 1 mol/l de ácido metanosulfónico-acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó en un baño de hielo durante una hora. El cristal resultante se recogió por filtración y luego se secó, obteniendo así el presente compuesto.



Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

CL-EM: 579 (M+H)⁺

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,32 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,45-3,95 (a, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,66 (d, 1 H), 7,72-7,77 (m, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,62-8,67 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 3.

25 (1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 9, a continuación.

30

Tabla 9

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
4,626	32,8
7,039	43,9
9,333	37,1
14,113	49,0
18,742	100
20,433	83,9

(continuación)

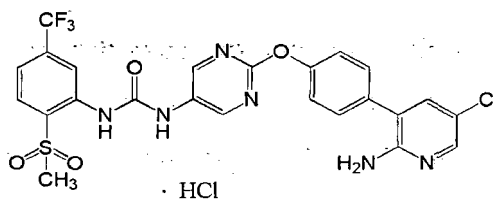
Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
21,352	59,9
23,308	65,7
24,803	41,1

Ejemplo 12

Clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

5

Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 9, excepto por el uso de ácido clorhídrico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.



10

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco

CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,40 (s, 3H), 3,45-3,95 (a, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 8,62-8,65 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,36 (s, 1H)

15

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 4.

20 (1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 10, a continuación.

25

Tabla 10

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
4,599	48,4
5,952	33,1
7,057	67,1
7,750	33,5
9,381	27,9
10,187	33,7
11,824	58,7
12,213	51,2
13,013	28,3
15,273	43,3
17,808	100
18,494	49,8
18,787	72,7
19,887	34,0
20,520	60,8
21,117	59,5
21,956	37,1
22,514	51,9
23,669	37,7
24,537	41,1

Ejemplo 13

P-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal B)

5 Se añadió el compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 9 y se disolvió en 0,7 ml de acetonitrilo a una temperatura de 60 a 80 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se secó el cristal resultante, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

10 Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal B)

CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,70-4,60 (a, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61-8,68 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)

15 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 13.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

20 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 11, a continuación.

Tabla 11

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
5,16	28,2
5,57	20,7
7,01	100
9,62	22,4
9,97	23,1
10,83	18,4
11,15	15,4
12,20	21,0
13,47	19,6
14,63	25,2
15,81	24,5
16,30	24,8
17,63	124,0
18,26	18,7
19,28	40,1
19,93	39,4
20,72	53,5
21,25	27,1
21,73	22,9
22,88	22,8
23,51	18,7
24,30	16,4
24,74	21,4

25 **Ejemplo 14**

P-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal I)

30 Se añadió el compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 9 y se disolvió en 110 µl de etanol hidratado al 30 % a una temperatura de 50 a 75 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se secó el cristal resultante, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

35

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal I)

CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,70-4,60 (a, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61-8,68 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)

5

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 14.

10 (1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 12, a continuación.

15

Tabla 12

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,30	33,8
7,72	49,5
9,63	77,1
10,27	18,5
11,44	13,2
12,39	19,3
13,11	18,3
13,36	17,7
14,09	20,2
15,40	91,0
16,14	30,8
16,94	84,6
17,69	100
17,90	82,7
18,65	35,9
19,33	29,8
19,73	62,9
20,23	34,1
20,68	35,8
21,09	88,0
22,44	29,6
23,02	26,9
24,51	21,1

Ejemplo 15

20 Bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal B)

Se añadió el compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 10 y se disolvió en 40 µl de etanol hidratado al 30 % a una temperatura de 50 a 75 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se secó el cristal resultante, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

25

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal B)

CL-EM: 579 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,39 (s, 3H), 3,45-4,10 (a, 3H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,06-8,13 (m, 2H), 8,61-8,66 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)

30

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 15.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 13, a continuación.

5

Tabla 13

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,96	25,0
7,87	30,0
8,69	23,2
9,44	15,7
10,02	20,4
10,55	30,6
12,51	23,5
13,59	27,9
15,02	18,6
15,65	43,3
16,42	49,7
16,69	80,6
17,00	28,4
17,98	98,2
18,91	98,2
20,44	18,2
20,74	29,9
21,04	48,7
21,44	100
22,79	30,2
24,22	49,2
24,37	50,8

Ejemplo 16

10 Bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal F)

El compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 10 se añadió y se disolvió en 200 μ l de acetona y 50 μ l de ácido acético a una temperatura de 40 a 60 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el cristal resultante se secó, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

15

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal F)

CL-EM: 579 (M+H)⁺

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,39 (s, 3H), 3,45-4,10 (a, 3H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,06-8,13 (m, 2H), 8,61-8,66 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 16.

25 (1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-K α , los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 14, a continuación.

30

Tabla 14

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,70	35,5
6,97	76,6
7,37	53,4

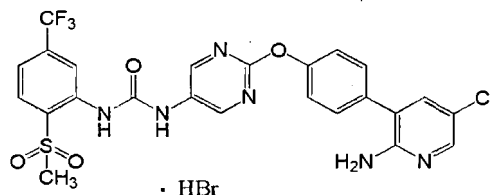
(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
8,36	14,4
8,88	48,7
11,04	22,5
13,40	14,9
13,88	27,8
14,84	17,7
15,48	25,0
16,59	41,7
17,40	15,2
18,24	23,6
19,12	81,1
19,73	100
20,38	45,5
20,83	38,5
21,32	28,3
22,30	21,3
22,85	20,8
24,33	37,6

Ejemplo 17

Bromhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 Se siguieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 9, excepto por el uso de ácido bromhídrico en lugar del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.



10 Propiedades: Sólido cristalino de color blanco
 CL-EM: 579 (M+H)⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,40 (s, 3H), 4,41-5,34 (a, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,61-8,66 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)

El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 17.

20 (1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 15, a continuación.

25

Tabla 15

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,28	47,5
12,53	35,0
14,15	43,5
15,51	41,1

(continuación)

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
17,35	26,1
18,80	100
19,40	90,5
21,48	76,3
22,67	51,9
23,44	39,7
24,15	55,0

Ejemplo 18

5 P-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Cristal F)

10 Se añadió el compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 9 y se disolvió en 60 µl de dioxano hidratado al 50 % a una temperatura de 60 a 80 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el sólido resultante se recogió por filtración y después se secó, obteniendo así el presente compuesto que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

Propiedades: Sólido cristalino de color blanco (cristal F)

CL-EM: 579 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,70-4,60 (a, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61-8,68 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)

20 El espectro de difracción de rayos X de polvo del presente compuesto (sólido cristalino de color blanco) se muestra en la FIG. 18.

(1) Espectro de difracción de rayos X de polvo

25 El cristal anterior se caracteriza por, en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido utilizando un haz de Cu-Kα, los datos de un ángulo de difracción (2θ) y una intensidad relativa mostrada en la tabla 16, a continuación.

Tabla 16

Ángulo de difracción (2θ)	Intensidad relativa
6,30	100,0
12,44	74,0
13,00	29,6
14,68	37,5
15,61	67,2
17,79	84,4
18,62	86,6
21,54	44,8
23,82	37,3

Ejemplos experimentales de características de compuesto:

30 Características de compuesto, Experimento 1: Prueba de solubilidad

35 Se pesaron aproximadamente 5 mg del presente compuesto en un tubo de ensayo, un agitador y 5 ml de un jugo intestinal artificial (FaSSIF; Referencia 1: Pharmaceutical Research, Vol. 20, págs. 1674-1680, 2003 y Referencia 2: Biological & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 34, págs. 401-407, 2011) se agregaron al tubo de ensayo y el tubo de ensayo se cerró herméticamente. El tubo de ensayo se colocó en un aparato de prueba de solubilidad (Gilson, Quad-Z 215) y la agitación se llevó a cabo a 37 °C y 700 rpm. Se recogió una parte del líquido en el tubo de ensayo después de transcurrir 0,25, 0,5, 1, 3, 6 y 24 horas, respectivamente. El líquido recogido se filtró con un filtro y el filtrado se diluyó 2 veces con acetonitrilo. El líquido diluido se centrifugó a 3.000 rpm durante 5 minutos. Se usó un sobrenadante después de la centrifugación como solución de muestra y se calculó la solubilidad mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

40

<Condiciones de medición de la cromatografía líquida de alto rendimiento>

Caso de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea (Compuesto (I)) y sus sales de adición de ácido:

- 5 (1) Aparato: Agilent HPLC 1100 Series
 Columna: Waters Xbridge C18 (4,6 mm de diámetro interno × 50 mm, 3,5 µm)
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Componentes de la fase móvil: Dihidrogenofosfato de potasio 20 mM (pH 3,0)/acetonitrilo (0 min: 55/45, 8 min: 20/80)
 10 UV: 308 nm
 Caudal: 1,0 ml/min
 Temperatura de la gradilla de muestras: 20 °C
 Cantidad de inyección de muestra: 40 µl
 15 Tiempo de medición: 8 min
 Tiempo de retención: 3,3 min
 (2) Aparato: HITACHI HPLC La Chrom ELITE
 Columna: Waters Xbridge C18 (4,6 mm de diámetro interno × 50 mm, 3,5 µm)
 Temperatura de la columna: 40 °C
 20 Componentes de la fase móvil: Dihidrogenofosfato de potasio 20 mM (pH 3,0)/acetonitrilo (0 min: 55/45, 8 min: 20/80)
 UV: 308 nm
 Caudal: 1,0 ml/min
 Temperatura de la gradilla de muestras: 20 °C
 25 Cantidad de inyección de muestra: 10 µl
 Tiempo de medición: 8 min
 Tiempo de retención: 4,3 min

30 Como resultado, por ejemplo, la solubilidad del Compuesto (I) anterior y la solubilidad de sus sales de adición de ácido después de transcurrir 0,25 horas se muestran a continuación. Por ejemplo, la solubilidad en forma de p-toluenosulfonato fue de 96 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 74 µg/ml para el Compuesto (I) en forma de base libre) y la solubilidad en forma de metanosulfonato fue de 55 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 47 µg/ml para el Compuesto (I) en forma de base libre). Paralelamente, la solubilidad del compuesto (I) anterior fue de 7 µg/ml.

35 Caso de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometilo)fenil]urea (Compuesto (II)) y sus sales de adición de ácido:

- (1) Aparato: HITACHI HPLC La Chrom ELITE
 Columna: Waters Xbridge Shield RP-18 (4,6 mm de diámetro interno × 50 mm, 3,5 µm)
 40 Temperatura de la columna: 40 °C
 Componentes de la fase móvil: Dihidrogenofosfato de potasio 20 mM (pH 3,0)/acetonitrilo (0 min: 75/25, 10 min: 20/80, 10,1 min: 75/25, 15 min: 75/25)
 UV: 312 nm
 Caudal: 1,0 ml/min
 45 Temperatura de la gradilla de muestras: 25 °C
 Cantidad de inyección de muestra: 5 µl
 Tiempo de medición: 10 min
 Tiempo de retención: 5,9 min
 (2) Aparato: Agilent HPLC 1100 Series
 Columna: Waters Xbridge Shield RP-18 (4,6 mm de diámetro interno × 50 mm, 3,5 µm)
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Componentes de la fase móvil: Dihidrogenofosfato de potasio 20 mM (pH 3,0)/acetonitrilo (0 min: 75/25, 10 min: 20/80, 10,1 min: 75/25, 15 min: 75/25)
 50 UV: 312 nm
 Caudal: 1,0 ml/min
 55 Temperatura de la gradilla de muestras: 20 °C
 Cantidad de inyección de muestra: 5 µl
 Tiempo de medición: 10 min
 Tiempo de retención: 5,6 min

60 Como resultado, por ejemplo, la solubilidad del Compuesto (II) anterior y la solubilidad de sus sales de adición de ácido después de transcurrir 0,25 horas se muestran a continuación. Por ejemplo, la solubilidad en forma de di(p-toluenosulfonato) fue de 99 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 61 µg/ml para el Compuesto (II) en forma de base libre) y la solubilidad en forma de dibencenosulfonato fue de 81 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 52 µg/ml para el Compuesto (II) en forma de base libre). Paralelamente, la solubilidad del compuesto (II) anterior fue de 4 µg/ml.

65

Caso de 1-(2-(1 H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea (Compuesto (III)) y sus sales de adición de ácido:

- 5 Aparato: Agilent HPLC 1100 Series
 Columna: Waters Xbridge Shield RP-18 (4,6 mm de diámetro interno × 50 mm, 3,5 µm)
 Temperatura de la columna: 25 °C
 Componentes de la fase móvil: Dihidrogenofosfato de potasio 20 mM (pH 3,0)/acetonitrilo (0 min: 52/48, 10 min: 20/80, 10,1 min: 52/48, 15 min: 52/48)
 UV: 304 nm
 10 Caudal: 1,0 ml/min
 Temperatura de la gradilla de muestras: 25 °C
 Cantidad de inyección de muestra: 20 µl
 Tiempo de medición: 10 min
 Tiempo de retención: 4,5 min

- 15 Como resultado, por ejemplo, la solubilidad del Compuesto (III) anterior y la solubilidad de sus sales de adición de ácido después de transcurrir 0,25 horas se muestran a continuación. Por ejemplo, la solubilidad en forma de p-toluenosulfonato fue de 55 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 42 µg/ml para el Compuesto (III) en forma de base libre) y la solubilidad en forma de metanosulfonato fue de 53 µg/ml (correspondiente a la solubilidad de 45 µg/ml para el Compuesto (III) en forma de base libre). Paralelamente, la solubilidad del compuesto (II) anterior fue de 26 µg/ml.

Características de compuesto, Experimento 2: Experimento de farmacocinética

- 25 Se preparó una suspensión de cada uno de los presentes compuestos y las bases libres de los mismos (Compuesto (I), Compuesto (II) y compuesto (III)). La suspensión se preparó en un contenido de 0,2 mg/ml con una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%. El presente compuesto se preparó en un contenido de 0,2 mg/ml convertido en la base libre correspondiente. Cada una de las suspensiones se administró por sonda a través de una sonda en el estómago de un mono (macaco cangrejero macho) que se había sometido a ayuno por adelantado desde el día anterior a la administración. Tras un espacio de tiempo de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, respectivamente, después de la administración de la suspensión (solución de fármaco), se recogió 1 ml de sangre de una vena cefálica con una jeringa heparinizada. La sangre recogida se centrifugó a 12.000 rpm durante 3 minutos, fraccionando de este modo el plasma.

[Preparación y análisis de la muestra analítica]

- 35 A 10 µl del plasma, se le añadieron 200 µl de acetonitrilo/etanol (7/3, v/v) que contenía una sustancia patrón interna (un cuerpo deuterado de la base libre correspondiente al presente compuesto) y se agitó. La mezcla se centrifugó a 15.000 rpm a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se diluyó un sobrenadante hasta 2 veces con agua ultrapura y luego se analizó mediante CL/EM/EM.

- 40 El análisis por CL/EM/EM se realizó en las siguientes condiciones.

[Condiciones de CL/EM/EM]

- 45 Instrumento analítico: API-4000 (fabricado por Applied Biosystems)
 Columna analítica: CAPCELL PAK CR18 (2,0 mm de D.I. × 50 mm, 5 µm)
 Caudal: 0,4 ml/min
 Componentes de la fase móvil: Acetato de amonio 10 mM/acetonitrilo (0 min: 55/45, 0,50 min: 55/45, 1,01 min: 10/90, 2,00 min: 10/90, 2,01 min: 55/45, 3,99 min: 55/45)
 50 Tipo de escaneado: MRM (monitorización de reacciones múltiples)
 Polaridad: Positiva

Como resultado, los presentes compuestos tuvieron una farmacocinética excelente en relación con las bases libres correspondientes, respectivamente.

- 55 Características de compuesto, Experimento 3: Experimento relativo a la interacción farmacológica

- Se mezclaron 319,92 µl de agua ultrapura, 30 µl de una solución de tampón fosfato de 4/3 mol/l (pH 7,4), 0,08 µl de EDTA 2Na 500 mmol/l (ácido etilendiaminotetraacético dihidrógeno disodio) y 2 µl de 20 mg/ml de microsoma hepático humano para preparar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se incubó durante 5 minutos en un baño de agua a 37 °C y luego se agregaron 4 µl de una preparación de sustancia de ensayo de 1 mmol/l, seguido de agitación. Además, la mezcla de reacción se incubó a 37 °C durante 5 minutos y luego se agregaron 40 µl de 20 mmol/l de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido), seguido de agitación. La mezcla de reacción se incubó a 37 °C durante 30 minutos y luego se agregaron 4 µl de una preparación de testosterona de 15 mmol/l, seguido de agitación. La mezcla de reacción se incubó a 37 °C durante 5 minutos y luego se recogieron 100 µl de la mezcla de reacción y se añadieron a acetonitrilo que contiene una sustancia patrón interna (d₇-6β-hidroxitestosterona) y los

contenidos se agitaron, terminando así la reacción. Una muestra obtenida mediante este método es una muestra a la que se ha añadido sustancia de ensayo. Paralelamente, una muestra obtenida en condiciones en las que en el método anteriormente descrito, solo se añadió acetonitrilo/dimetilsulfóxido (9/1, v/v), que es un medio de preparación de la sustancia de ensayo en lugar de la sustancia de ensayo, es una muestra de control. Las cantidades completas de las muestras respectivas se centrifugaron individualmente a 1.500 rpm durante 5 minutos usando una placa de filtro (MultiScreen (marca registrada) Solvinert Filter Filter Plates, 0,45 µm de PTFE hidrófilo de baja unión). Las muestras centrifugadas se filtraron cada una con un filtro, y el filtrado se diluyó hasta 2 veces con agua ultrapura y luego se proporcionaron para el análisis. El análisis por CL/EM/EM se realizó en las siguientes condiciones.

10 [Condiciones de CL/EM/EM]

Instrumento analítico: API-4000 (fabricado por Applied Biosystems)
Columna analítica: Shim-pack XR-ODSII, 2,2 µm, 150 mm × 2 mm D.I.
Temperatura de la columna: 40 °C

15 Fase móvil: ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo (50/50)

Caudal: 0,3 ml/min

Tipo de escaneado: MRM (monitorización de reacciones múltiples)

Polaridad: Positiva

20 [Método de análisis de datos]

25 Uso de una relación de área de pico de un metabolito de testosterona (6β-hidroxitestosterona) {(área de pico de metabolito de testosterona)/(área de pico de sustancia de patrón interno)} en la muestra de sustancia añadida y una relación de pico de un metabolito de testosterona (6β-hidroxitestosterona) {(área del pico del metabolito de testosterona)/(área del pico de la sustancia de patrón interno)} en la muestra de control, se calculó una tasa de inhibición (%) de acuerdo con la siguiente Ecuación 1.

[Eq. 1]

30 Velocidad de inhibición = {(Relación de área de pico del metabolito de testosterona en la muestra a la que se añade sustancia de ensayo)/(Relación de área de pico del metabolito de testosterona en la muestra de control)} × 100 (%)

35 Como resultado, incluso cuando la concentración del presente compuesto era de 10 µM, su tasa de inhibición fue de aproximadamente el 21 al 34 % y por lo tanto, se observó que la interacción farmacológica del presente compuesto era extremadamente débil. Por otro lado, la tasa de inhibición del Ejemplo 85-226 descrita en el Documento de Patente 2 fue del 58 % (10 µM) y su concentración inhibidora del 50 % (C_{I50}) fue de 10 µM o menos y por lo tanto, el compuesto tuvo una elevada interacción farmacológica.

Ejemplos de experimentos farmacológicos:

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

45 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).

50 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 × 10⁴ células/40 µl/pocillo en una placa de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, N.º de catálogo: 3882). Además, en algunos pocillos se añadió solo el medio de ensayo a 40 µl/pocillo (sin células). El día del ensayo, 10 mM del presente compuesto (solución DMSO) se distribuyó en una placa de 96 pocillos (Costar, n.º de catálogo: 3363) y diluido en serie con DMSO, preparando de este modo soluciones en serie con la relación geométrica de 3. Las diluciones seriadas se diluyeron con el medio de ensayo hasta 100 veces, preparando de este modo una solución del presente 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 de CO₂ con CO₂ al 5 % y aire al 95 % a 37 °C durante 30 minutos. Para un control y un blanco, el medio de ensayo que contenía DMSO al 1 % se añadió a 5 µl/pocillo en lugar de la solución del presente compuesto. Posteriormente, el medio de ensayo que contiene NGF (Mouse 2.5s, 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 de CO₂ con CO₂ al 5 % y aire al 95 % a 37 °C durante 5 horas. Para el grupo de blanco, el medio de ensayo se añadió en lugar del NGF a 5 µl/pocillo. Se añadió un reactivo de detección de ensayo indicador a 10 µl/pocillo a la placa, seguido de incubación en la 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). Usando Analyst GT (Molecular Devices Japón, K.K.), se irradió cada uno de los pocillos 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 uno de los pocillos se calculó de acuerdo con

la siguiente Ecuación 2.

[Eq. 2]

5
$$\text{Relación de TR-FRET} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

A_{460X} : Intensidad de fluorescencia a 460 nm del presente compuesto, el control o el blanco

A_{460F} : Intensidad de fluorescencia a 460 nm de la libre de células

A_{530X} : Intensidad de fluorescencia a 530 nm del presente compuesto, el control o el blanco

10 A_{530F} : Intensidad de fluorescencia a 530 nm de la libre de células

La tasa de inhibición de TR-FRET (%) del presente compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente Ecuación 3.

[Eq. 3]

15
$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

A_X relación de TR-FRET en el momento de añadir el presente compuesto

A_B : Relación de TR-FRET del blanco

20 A_C : Relación de TR-FRET del control

Se calculó el valor de CI_{50} del presente compuesto a partir de una curva de inhibición basada en la tasa de inhibición del presente compuesto a las concentraciones respectivas.

25 Como resultado, se observó que la actividad inhibidora de TrkA (valor de CI_{50}) del presente compuesto era inferior a 1 nM e inhibía muy fuertemente el TrkA.

Ejemplo de experimento farmacológico 2: Prueba de actividad inhibidora de enzimas de KDR

30 El presente compuesto se disolvió en dimetilsulfóxido, preparando de este modo una concentración de 100 veces la concentración de ensayo, 3 μ M. 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), preparando de este modo una solución del presente compuesto. De manera similar, se preparó una sustancia de control positivo con una sustancia de control positivo.

35 Una solución de 4 veces la concentración (5 μ l) del presente compuesto ajustada con el tampón de ensayo, 5 μ l de una solución de 4 veces la concentración de sustrato/ATP/metal (Mg) y 10 μ l de una solución de cinasa de 2 veces la concentración se mezclaron en un pocillo de una placa de polipropileno de 384 pocillos y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se terminó añadiendo 60 μ l 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 cinasa 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. La tabla 17 a continuación indica un sustrato, una concentración de sustrato, una concentración de ATP y una sustancia de control positivo utilizada en la prueba de actividad de inhibición de la enzima KDR.

45 Tabla 17

Cinasa	Sustrato		Concentración de ATP (μ M)	Sustancia de control positivo
	Nombre	Concentración (nM)		
KDR	CSKtide	1.000	75	Estaurosporina

La tasa de inhibición se calculó a partir de la señal promedio de los pocillos de prueba del presente compuesto, mientras que la definición de la señal promedio de los pocillos de control contenía todos los componentes de la reacción como inhibición del 0% y la señal promedio de los pocillos de fondo (sin la adición de la enzima) como Inhibición del 100%, respectivamente. Como resultado, el presente compuesto a una concentración de 3 μ M tenía una tasa de inhibición de KDR del 0 al 18 %.

A partir de este resultado, se observó que el presente compuesto era muy débil en la inhibición de KDR e inhibía selectivamente fuertemente el TrkA.

55 Ejemplo de experimento farmacológico 3: Efecto inhibidor de la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata

La actividad inhibidora de TrkA del compuesto se evaluó *in vivo*. El presente 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 Japón, Inc.) con el lomo afeitado. Se administró un medio por vía oral (volumen administrado: 5 ml/kg) a los grupos control y normal. Después de 12 o 14 horas de administración, se administraron por vía intracutánea 3 μ g/ml de una solución de NGF (Mouse 2.5s, Natural, Invitrogen) preparada en suero salino que contenía

BSA al 0,1 % (Sigma-Aldrich) (volumen administrado; 50 µl/sitio) en 3 sitios en la parte posterior de los animales con anestesia con halotano. Para el grupo normal, se administró intracutáneamente solución salina que contenía BSA al 0,1% (volumen administrado; 50 µl/sitio) en 3 sitios en el lomo. Inmediatamente después de la administración intracutánea, se administró Evans Blue al 1 % (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) disuelto en suero salino 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 Japón, K.K.). Las muestras patrón 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), preparando así una curva de calibración. Basándose en la curva de calibración y las absorbancias de las muestras respectivas, se calcularon las concentraciones de Evans Blue en cada 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 presente compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación 4.

[Eq. 4]

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

A_x : Concentración de Evans Blue del presente compuesto (un valor promedio de 3 muestras de un animal)

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

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

Como resultado, se observó que el presente compuesto (administrado en una cantidad de 1 mg/kg convertido en la base libre correspondiente (Compuesto (I), Compuesto (II) o Compuesto (III)) inhibieron fuertemente la permeabilidad vascular inducida por NGF de rata incluso después de un largo período de tiempo. Por ejemplo, el clorhidrato del Compuesto (I) tuvo una tasa de inhibición de aproximadamente el 100 % (14 horas antes de la administración); el di(p-toluenosulfonato) del Compuesto (II) tuvo una tasa de inhibición de aproximadamente el 78 % (12 horas antes de la administración); y el metanosulfonato del Compuesto (III) tuvo una tasa de inhibición de aproximadamente el 97 % (14 horas antes de la administración). Por otro lado, el Ejemplo 85-90 y el Ejemplo 85-146 descritos en el Documento de Patente 2 tuvieron una tasa de inhibición de la permeabilidad vascular inducida por NGF de rata del 54% (1 mg/kg; 12 horas antes de la administración) y del 26% (1 mg/kg; 14 horas antes de la administración), respectivamente.

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 Japón), se evaluó el efecto analgésico del presente compuesto.

(1) Preparación 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 una solución de 120 mg/ml de MIA en la articulación de la rodilla de la extremidad posterior derecha usando una jeringa (BD Lo-Dose, Beckton Dickinson Japón) con una aguja de calibre 29. A un grupo de control normal, se le 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 al que se administró el presente compuesto y un grupo al que se administró tramadol o un grupo al que se administró morfina. Aparte del grupo de control normal, se agrupó a las ratas de tal forma que la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha (se describirá posteriormente el método de medición) de las ratas modelo 14 días después de la inducción con MIA preparada de acuerdo con el método descrito en lo anterior (1) fue equivalente entre todos los grupos.

(3) Administración del presente compuesto, tramadol o morfina

El presente compuesto se disolvió en Wellsolve (Celeste Corporation) para preparar una solución de 0,1, 0,3 o 1 mg/ml (concentración convertida en bases libres correspondientes, Compuesto (I), Compuesto (II) o Compuesto (III), respectivamente). La solución preparada de 0,1, 0,3 o 1 mg/ml se diluyó a 5 veces con agua destilada, preparando así una solución de 0,02, 0,06 o 0,2 mg/ml (concentración final de Wellsolve: 20 %). El tramadol, que es el fármaco de control positivo, se disolvió en solución salina para preparar una solución de 2 mg/ml. Como alternativa, la morfina, que es el fármaco de control positivo, 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 repetidamente por vía oral una solución del

presente compuesto (0,1, 0,3 o 1 mg/kg) (concentración convertida en las bases libres correspondientes, Compuesto (I), Compuesto (II) o Compuesto (III), respectivamente) al grupo del presente compuesto dos veces al día durante 10 días. El día 24 después de la inducción con MIA, la solución del presente compuesto 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 una hora antes de la medición. Se administró repetidamente por vía oral al grupo de tramadol o al grupo de morfina Wellsolve al 20 % dos veces al día a lo largo de 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) una hora antes de la medición. Además, se administró repetidamente por vía oral al grupo de control normal y al grupo de control de la enfermedad Wellsolve al 20 % dos veces al día a lo largo de 10 días desde el día 14 hasta el día 23 tras la inducción con MIA. El día 24 después de la inducción con MIA, además, 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 suero salino por vía subcutánea una hora antes de la medición.

(4) Medición de la relación de la carga de peso de la extremidad posterior 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, se transfirió una rata a una jaula exclusiva en el Linton Incapacitance Tester y se ajustó de tal forma que las extremidades posteriores derecha e izquierda se encontraban, respectivamente, en cada uno de dos pares 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 de la carga de peso se repitió 3 veces por rata. Para obtener valores medidos estables, las ratas se acondicionaron en la jaula exclusiva 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 de la carga de peso 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 al que se administró el presente compuesto (3 horas después de la administración), el grupo al que se administró tramadol (una hora después de la administración) y el grupo al que se administró morfina (una hora después de la administración). Basándose en los valores medios de las cargas de peso en 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 5. La medición se realizó con enmascaramiento. Se calculó un porcentaje de mejora del presente compuesto basándose en la relación de carga de peso de la extremidad posterior derecha de cada grupo en el día 24 después de la inducción con MIA, de acuerdo con la siguiente Ecuación 6, evaluando de este modo el efecto analgésico del presente compuesto.

[Eq. 5]

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

A_R : Carga de peso de la extremidad trasera derecha (valor medio de tres mediciones por rata)

A_L : Carga de peso de la extremidad trasera izquierda (valor medio de tres mediciones por rata)

[Eq. 6]

$$\text{Porcentaje de mejora del presente compuesto (\%)} = \{1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_E)\} \times 100$$

B_C : Valor medio del grupo control normal

B_N : Valor medio del grupo de control de enfermedad

B_T : Valor medio del grupo del presente compuesto.

Como resultado, el presente compuesto tuvo un porcentaje de mejora equivalente o mayor al de tramadol (porcentaje de mejora: 43 %) y morfina (porcentaje de mejora: 54 %), cada uno de los cuales se utiliza comúnmente como un agente analgésico. Por ejemplo, el clorhidrato del Compuesto (I) tuvo un porcentaje de mejora de aproximadamente el 54 % (fármaco de control positivo: morfina); el di(p-toluenosulfonato) del Compuesto (II) tuvo un porcentaje de mejora de aproximadamente el 53 % (fármaco de control positivo: morfina); y el metanosulfonato del Compuesto (III) tuvo un porcentaje de mejora de aproximadamente el 61% (fármaco de control positivo: tramadol). Por consiguiente, se observó que el presente compuesto tenía un efecto analgésico equivalente o superior al del tramadol y la morfina.

Ejemplo de experimento farmacológico 5: Efecto antitumoral en la línea celular de cáncer de colon humano KM12

Usando KM12 (ATCC, Inc., n.º de catálogo RBC0805) que es una línea celular de cáncer de colon humano, se evaluó el efecto antitumoral del presente compuesto. Se sembró KM12 en DMEM (Life Technologies Corporation, n.º de catálogo 11965) que contenía un 10% en volumen de suero bovino fetal inactivado (FBS) y un 1% en volumen de

líquido de penicilina-estreptomicina (Life Technologies Corporation) y se subcultivó. El día antes del tratamiento con el presente compuesto, se hicieron flotar las KM12 usando Trysin-EDTA al 0,25%, y se recuperaron las KM12 en un tubo para centrifugación de la placa. Se centrifugaron las KM12 a 180 g a temperatura ambiente durante 3 minutos y luego se suspendió un sedimento celular en 10 ml de medio DMEM. Se recogió una parte de la suspensión de KM12, se contó el número de células de los mismos y después se suspendieron las KM12 a una densidad celular de 5×10^4 células/ml en medio DMEM, preparando de este modo una suspensión celular. En una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Asahi Glass Co., Ltd.), se emplacaron 100 μ l/pocillo de la suspensión de KM12 y se dejó reposar la placa durante 16 horas en condiciones a 37 °C con CO₂ al 5 % y aire al 95 %. En el día del tratamiento con el presente compuesto, se diluyeron en serie 10 mmol/l del presente compuesto (solución en DMSO) con DMSO, preparando de este modo soluciones del presente compuesto que tenían una concentración de 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 y 100 μ mol/l, respectivamente. Además, estas soluciones en DMSO se diluyeron hasta 100 veces con el medio, preparando de este modo medios que contenían el presente compuesto que tenían una concentración de 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 y 1.000 nmol/l, respectivamente. El medio dentro de la placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos en el que se sometió a cultivo estático a las KM12 durante 16 horas se retiró mediante decantación. Posteriormente, se agregó a cada uno de los pocillos el medio DMEM y el medio anteriormente preparado que contenía el presente compuesto en una cantidad de 90 y 10 μ l/pocillo, respectivamente (la concentración final del presente compuesto se convirtió en 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 y 100 nmol/l). Posteriormente, se sometió la placa a cultivo estático durante 72 horas en condiciones a 37 °C con CO₂ al 5 % y aire al 95 %. Tras finalizarse el cultivo estático, se midió la señal de luminiscencia (unidades relativas de luminiscencia, URL) de cada pocillo mediante un lector de microplacas usando un kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, G7571). Se calculó un valor medio de URL de los tres pocillos del grupo de medio (grupo tratado con la solución de DMSO tenía una concentración del presente compuesto de cero (0)) y se calculó la tasa de proliferación de KM12 en cada pocillo de acuerdo con la siguiente ecuación 7.

[Eq. 7]

$$\text{Tasa de proliferación de KM12 (\%)} = (\text{URL de cada pocillo}) \div (\text{Valor medio de URL del grupo del medio}) \times 100$$

A continuación, con respecto al grupo tratado con el presente compuesto, se calculó una tasa de inhibición de la proliferación de KM12 en cada pocillo de acuerdo con la siguiente ecuación 8.

[Eq. 8]

$$\text{Tasa de inhibición de la proliferación de KM12 (\%)} = 100 - (\text{Tasa de proliferación de KM12 (\%)})$$

Como resultado, se observó que el presente compuesto inhibía fuertemente la proliferación de KM12.

[Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación 1

Se mezclaron los siguientes componentes de acuerdo con un método convencional, se prensó en comprimidos, obteniendo de este modo 10.000 comprimidos que contenían 10 mg del principio activo por comprimido.

Clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(100 g (trifluorometil)fenil]urea:	
Carboximetilcelulosa de calcio (agente disgregante):	20 g
Estearato de magnesio (lubricante):	10 g
Celulosa microcristalina:	870 g

Ejemplo de formulación 2

Se mezclaron los siguientes componentes de acuerdo con un método convencional, se filtraron a través de un filtro para partículas, se distribuyeron en ampollas de 5 ml y se esterilizaron térmicamente en un autoclave, obteniendo de este modo 10.000 ampollas que contenían 20 mg del principio activo por ampolla.

Clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidin}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(200 g (trifluorometil)fenil]urea:	
Manitol:	20 g
Agua destilada:	50 l

Aplicabilidad industrial

El presente compuesto presenta actividad inhibitoria de Trk y por lo tanto, es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con Trk, tales como dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior,

asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chagas y cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Una sal, que es una sal de adición de ácido seleccionada entre:

- 5 1) p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 2) bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 3) metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 10 4) clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 5) bromhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 15 6) di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 7) dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 8) dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 20 9) diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 10) p-toluenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea,
 25 11) bencenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea,
 12) metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea y
 30 13) clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de adición de ácido es

- 35 1) p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 2) bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 3) metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 40 4) clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 6) di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 7) dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 45 8) dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 9) diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 50 12) metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea o
 13) clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea.

55 3. La sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal es un cristal.

4. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de adición de ácido es

- p-toluenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea o
 60 bencenosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea.

5. El cristal de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho cristal se selecciona entre:

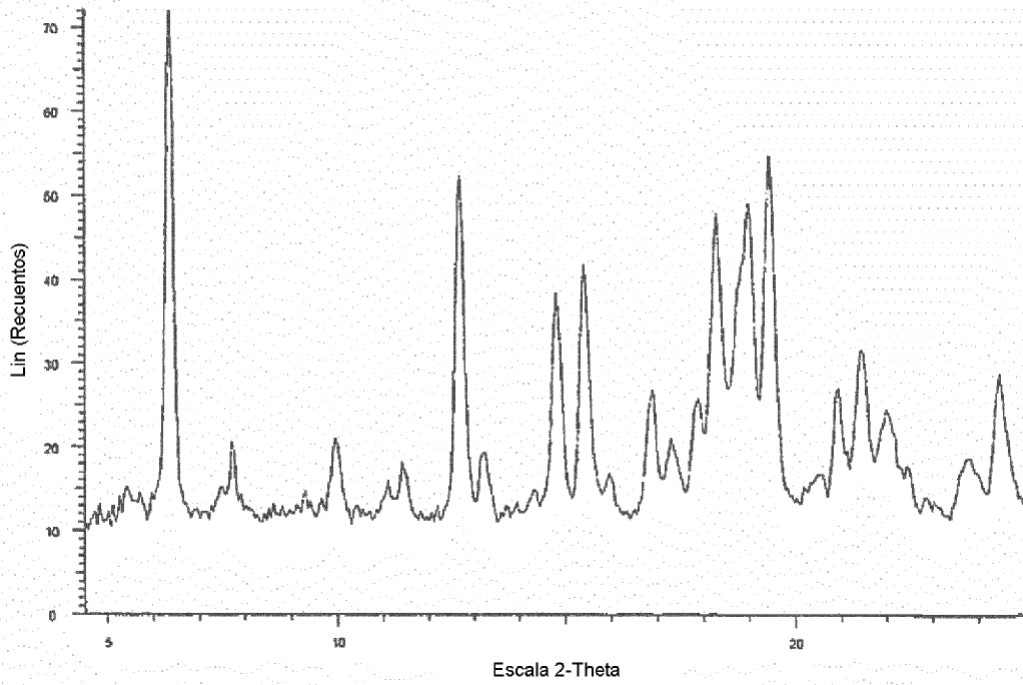
- 65 un cristal de p-toluenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en

- 2 θ seleccionados entre 6,35, 7,74, 9,98, 11,08, 11,42, 12,68, 13,22, 14,83, 15,42, 15,98, 16,89, 17,33, 17,86, 18,29, 19,00, 19,46, 20,56, 20,92, 21,47, 22,04, 23,82 y 24,49;
 un cristal de bencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 5 2 θ seleccionados entre 6,77, 7,78, 10,26, 11,20, 11,50, 13,54, 15,65, 16,02, 17,13, 18,01, 18,41, 18,70, 19,52, 20,25, 20,64, 21,65, 21,95, 22,66, 23,49 y 24,57;
 un cristal de metanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 10 2 θ seleccionados entre 4,63, 7,04, 9,33, 14,11, 18,74, 20,43, 21,35, 23,31 y 24,80;
 un cristal de clorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenoxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 2 θ seleccionados entre 4,60, 5,95, 7,06, 7,75, 9,38, 10,19, 11,82, 12,21, 13,01, 15,27, 17,81, 18,49, 18,79, 19,89, 20,52, 21,12, 21,96, 22,51, 23,67 y 24,54;
 un cristal de di(p-toluenosulfonato) de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 15 2 θ seleccionados entre 6,11, 6,29, 7,76, 9,65, 10,18, 12,30, 12,57, 13,23, 13,59, 14,05, 14,85, 15,47, 16,94, 17,98, 18,52, 18,79, 19,32, 20,58, 21,25, 21,55, 22,11, 22,73, 23,20 y 24,36;
 un cristal de dibencenosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 20 2 θ seleccionados entre 5,99, 6,71, 7,78, 10,08, 10,42, 11,93, 12,53, 12,96, 13,41, 14,15, 15,16, 15,55, 16,03, 16,93, 17,52, 17,95, 18,63, 18,91, 19,50, 20,18, 20,73, 21,43, 22,43, 22,84, 23,60 y 23,97;
 un cristal de dimetanosulfonato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 25 2 θ seleccionados entre 5,30, 5,93, 8,91, 9,34, 9,64, 10,55, 11,77, 12,52, 12,92, 13,72, 14,25, 15,47, 15,91, 16,87, 17,87, 18,77, 19,30, 19,62, 20,77, 21,23, 21,61, 22,47, 23,36, 23,78 y 24,51;
 un cristal de diclorhidrato de 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 30 2 θ seleccionados entre 6,03, 6,84, 8,30, 9,87, 12,52, 13,70, 13,93, 14,90, 15,88, 18,31, 19,81, 20,94, 22,47, 22,89 y 24,08;
 un cristal de metanosulfonato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 2 θ seleccionados entre 5,42, 8,64, 8,97, 9,64, 10,39, 11,85, 13,13, 16,02, 16,27, 16,89, 17,39, 18,19, 19,53, 20,49, 20,83, 21,89, 22,59 y 23,90; y
 un cristal de clorhidrato de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea, que tiene, en un espectro de difracción de rayos X de polvo, al menos dos o más picos en
 35 2 θ seleccionados entre 5,63, 10,37, 10,73, 11,29, 12,30, 12,73, 13,68, 14,03, 14,53, 16,07, 16,64, 17,93, 18,66, 18,91, 19,89, 20,76, 21,35, 22,52, 22,84, 24,33 y 24,74.
6. Una composición farmacéutica que comprende la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 40 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con Trk, en donde la enfermedad relacionada con Trk es dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chagas o cáncer.
- 45 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el dolor es dolor de artrosis, dolor por cáncer, lumbalgia crónica, dolor lumbar de osteoporosis, dolor de fractura ósea, 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.
- 50 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, tumores de la glándula salival, tumor neuroendocrino, linfoma, tumor cerebral, neuroblastoma, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, mesotelioma, carcinoma esofágico, sarcoma pulmonar, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer de colon, cáncer de hígado, retinoblastoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer de estómago, cáncer de útero, cáncer de vulva, cáncer de intestino delgado, cáncer de próstata, cáncer del conducto biliar, ureterocele, carcinoma cortical suprarrenal o cáncer de cabeza y cuello.
- 55 10. Un medicamento que comprende una combinación de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con al menos uno seleccionado entre acetaminofeno, 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.
- 60 11. Un medicamento que comprende una combinación de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con al menos uno seleccionado entre un agente alquilante, un antagonista metabólico, un antibiótico anticanceroso, una preparación vegetal contra el cáncer, un fármaco hormonal, un compuesto de platino, un inhibidor
- 65

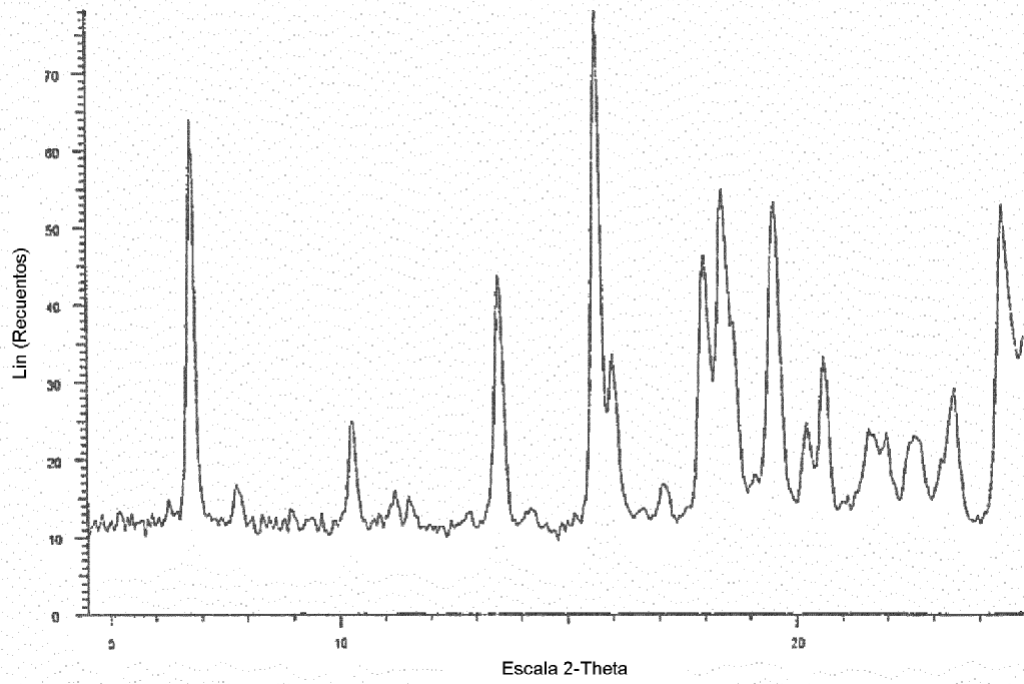
de topoisomerasa, un inhibidor de cinasas, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR y un anticuerpo anti-VEGF.

- 5 12. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con Trk, en donde la enfermedad relacionada con Trk es dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chagas o cáncer.

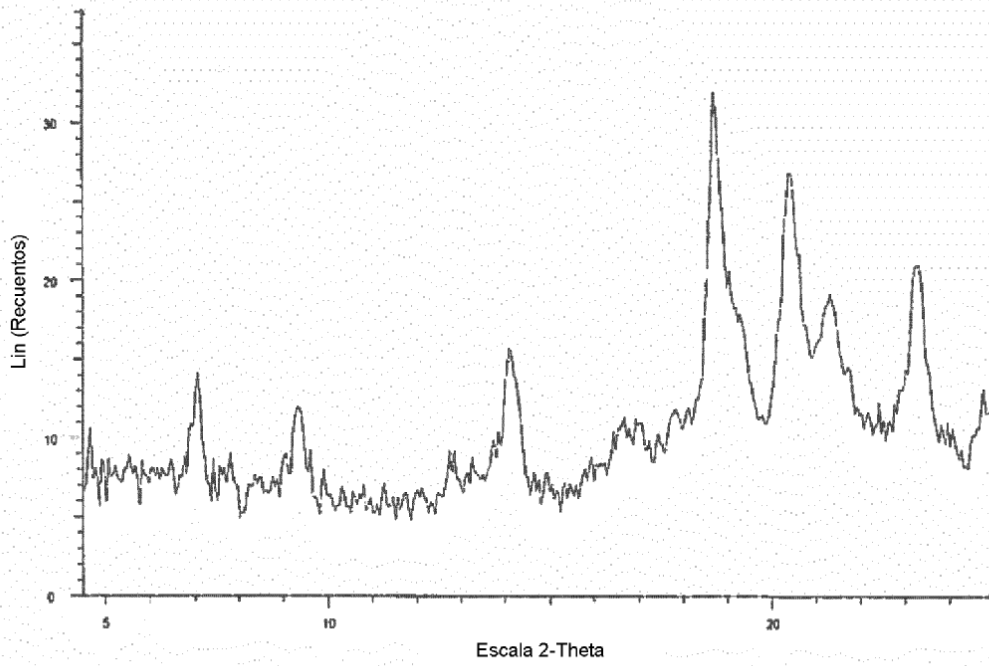
[FIG. 1]



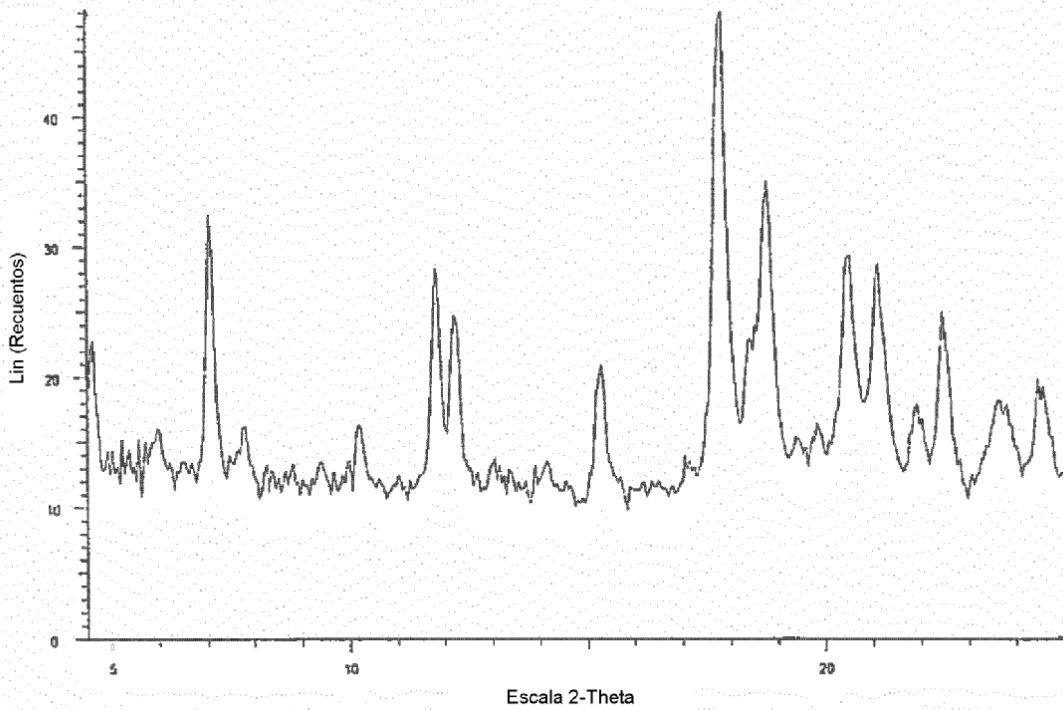
[FIG. 2]



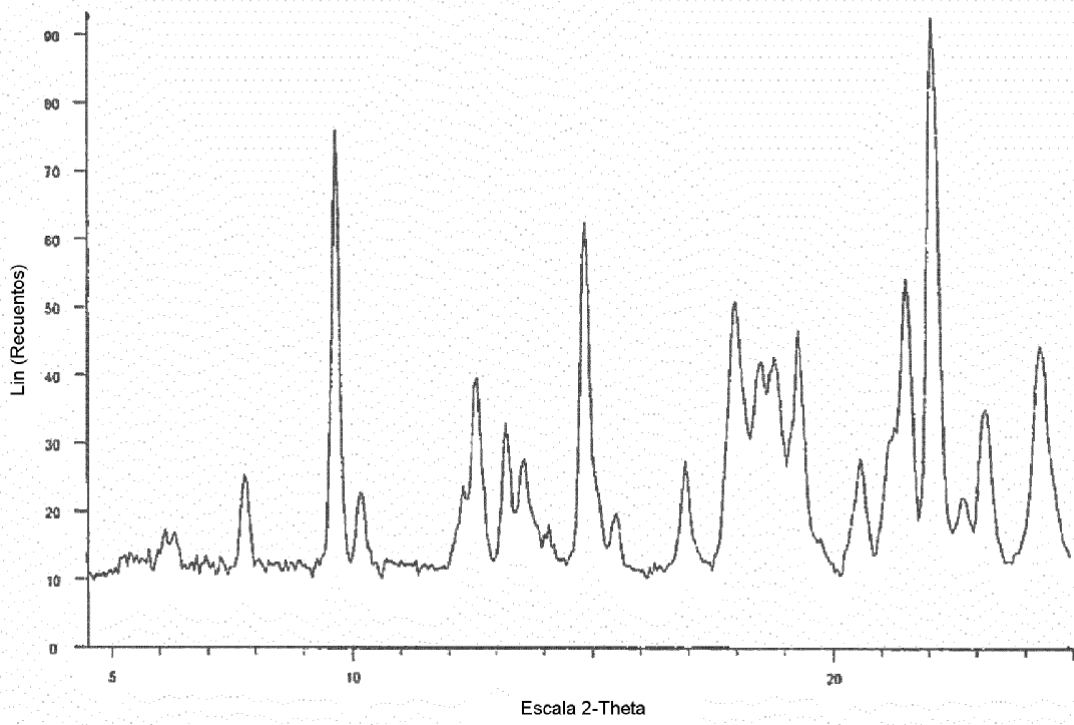
[FIG. 3]



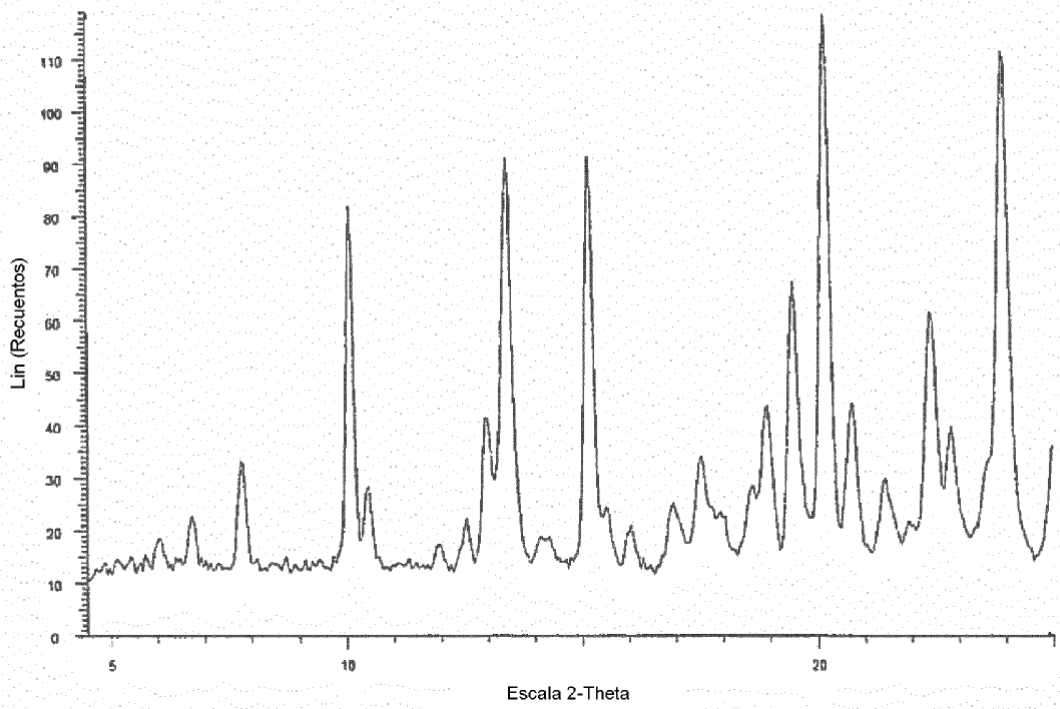
[FIG. 4]



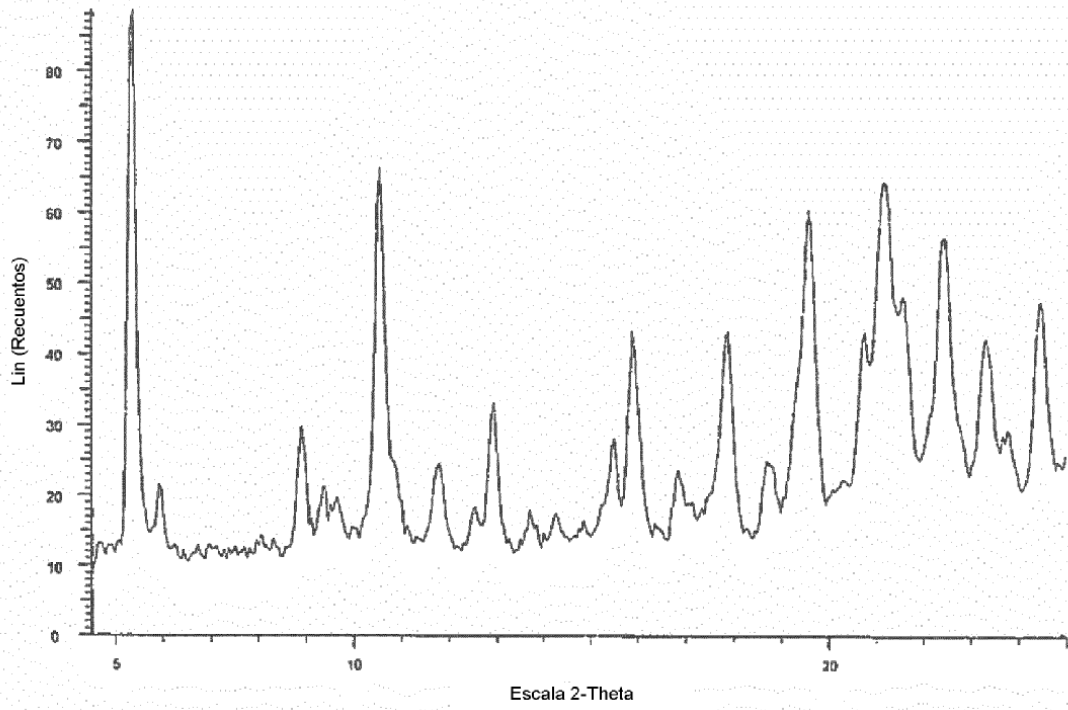
[FIG. 5]



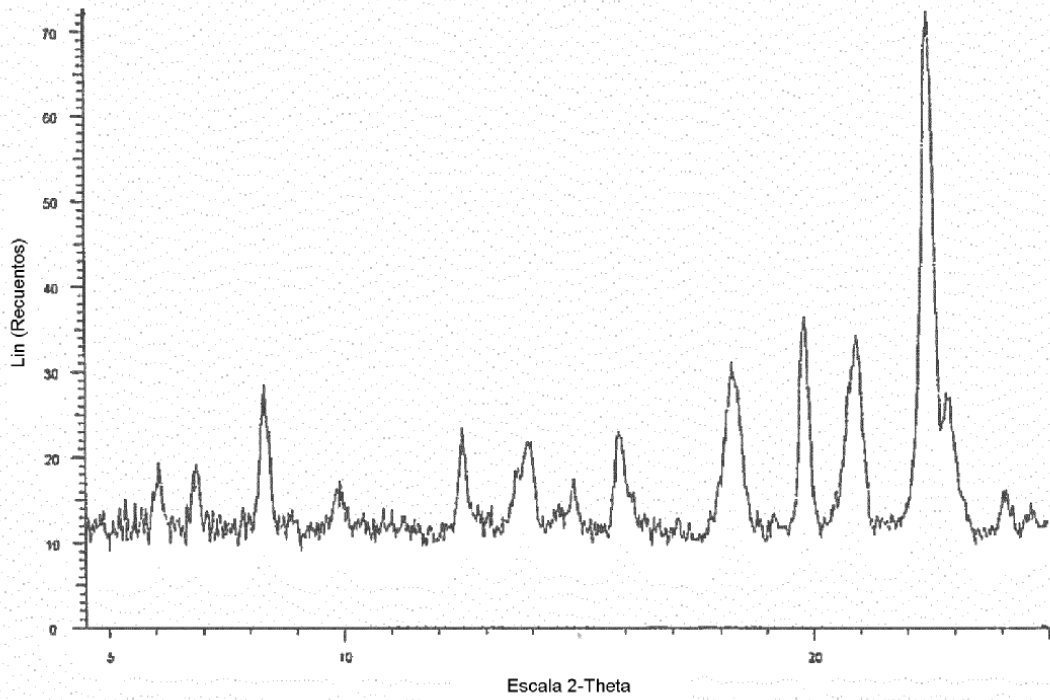
[FIG. 6]



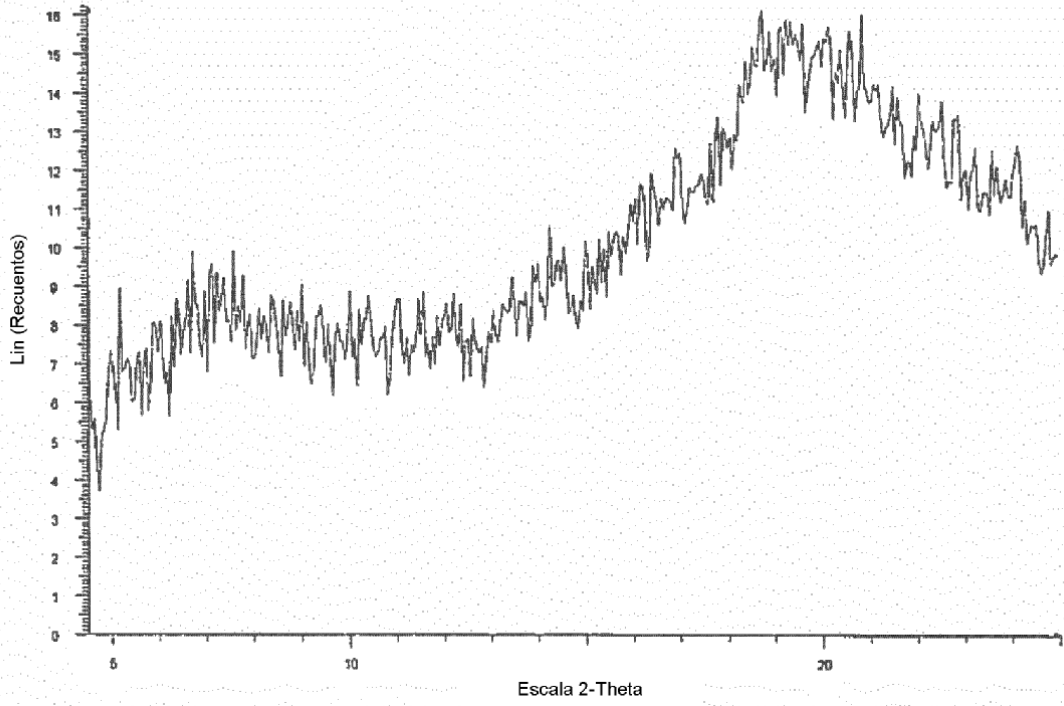
[FIG. 7]



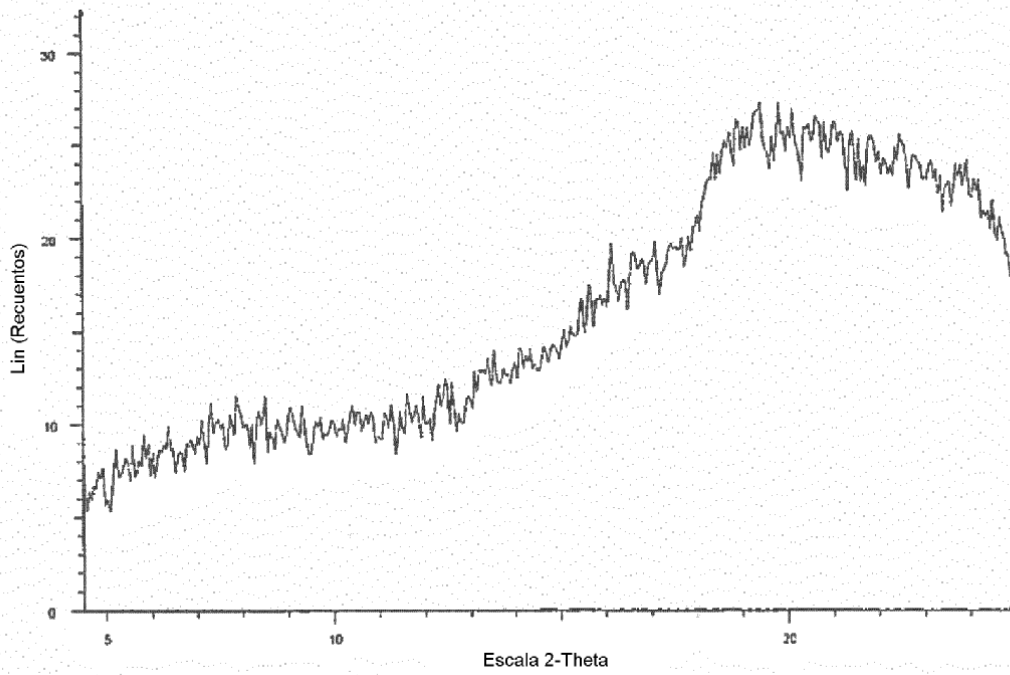
[FIG. 8]



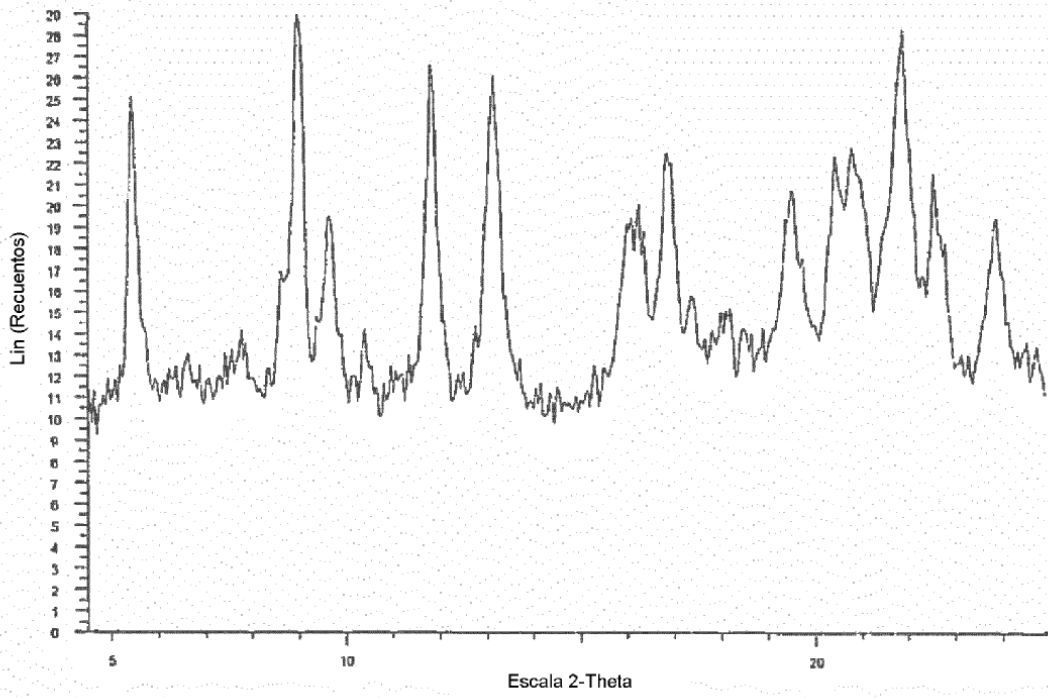
[FIG. 9]



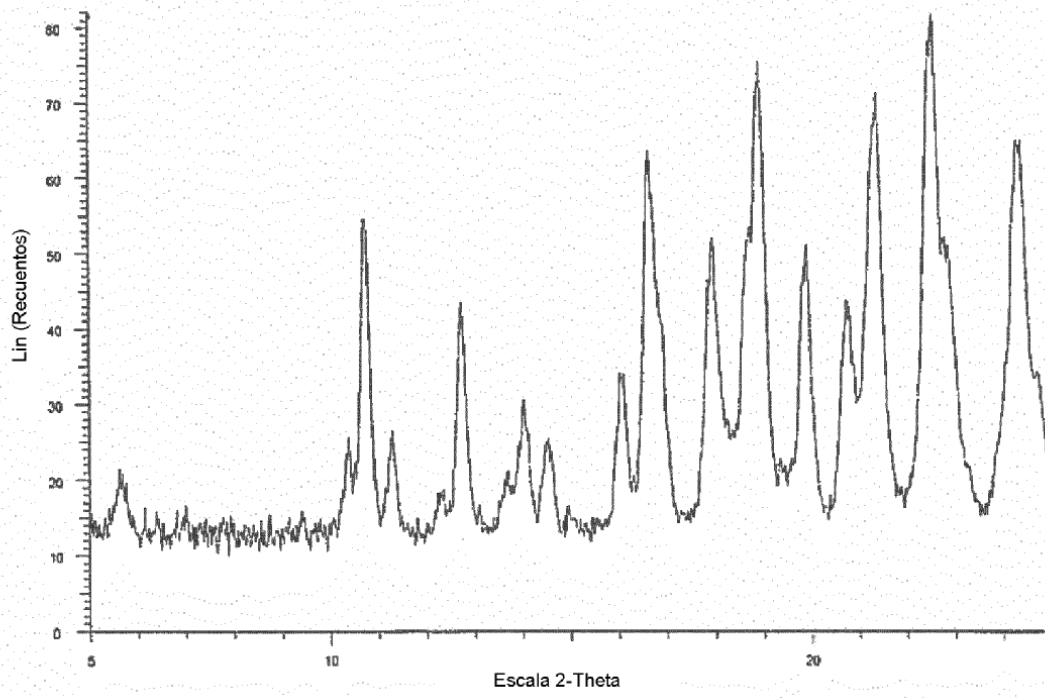
[FIG. 10]



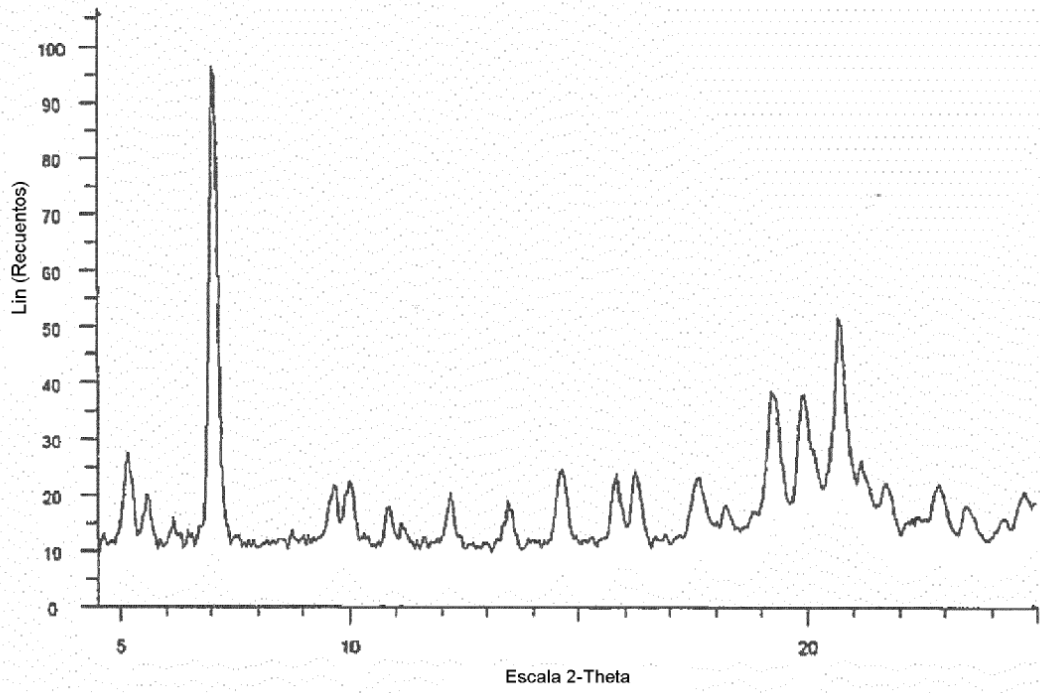
[FIG. 11]



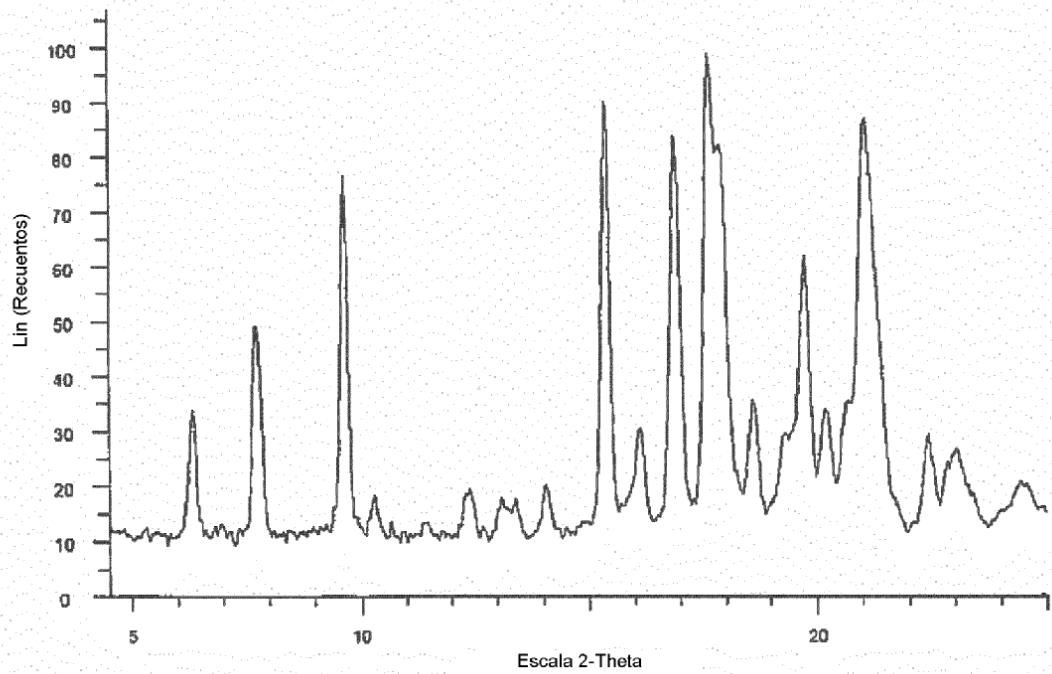
[FIG. 12]



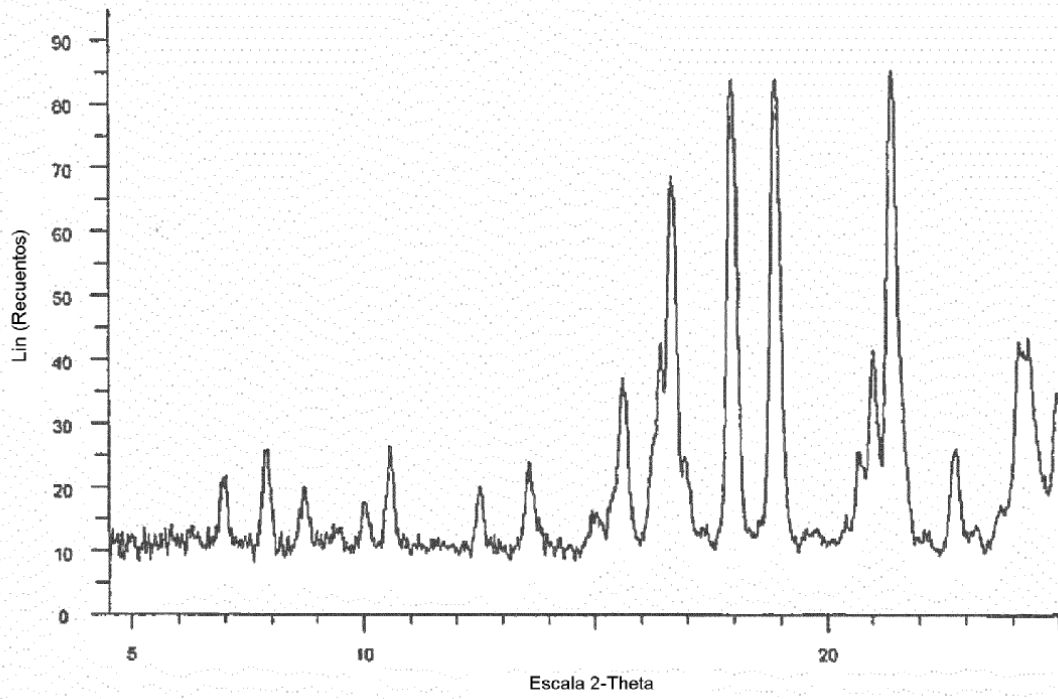
[FIG. 13]



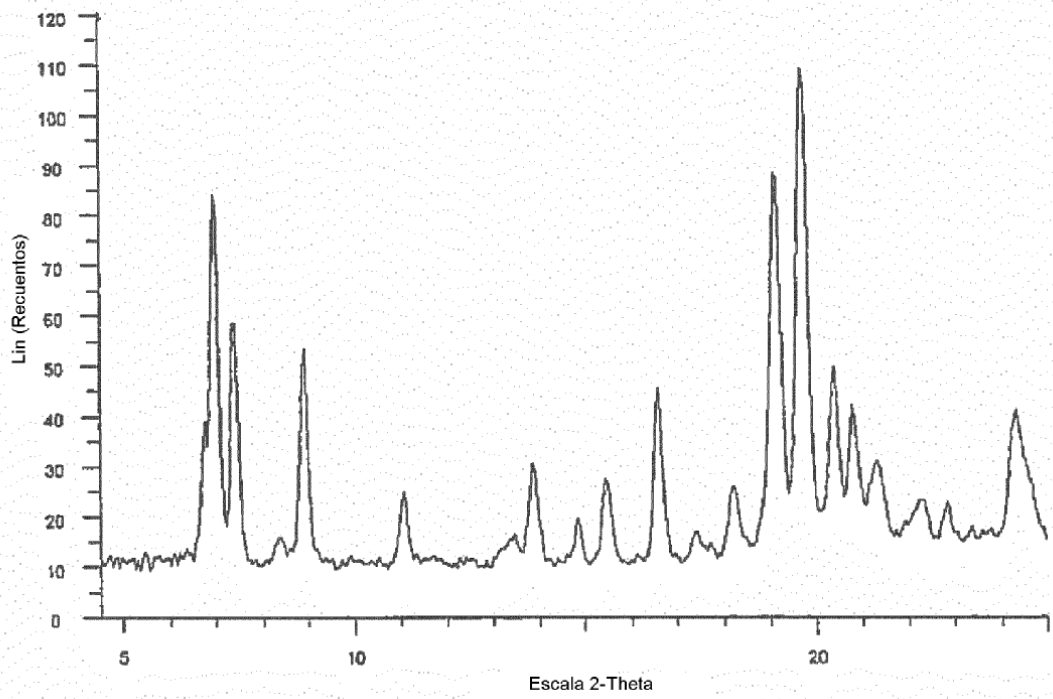
[FIG. 14]



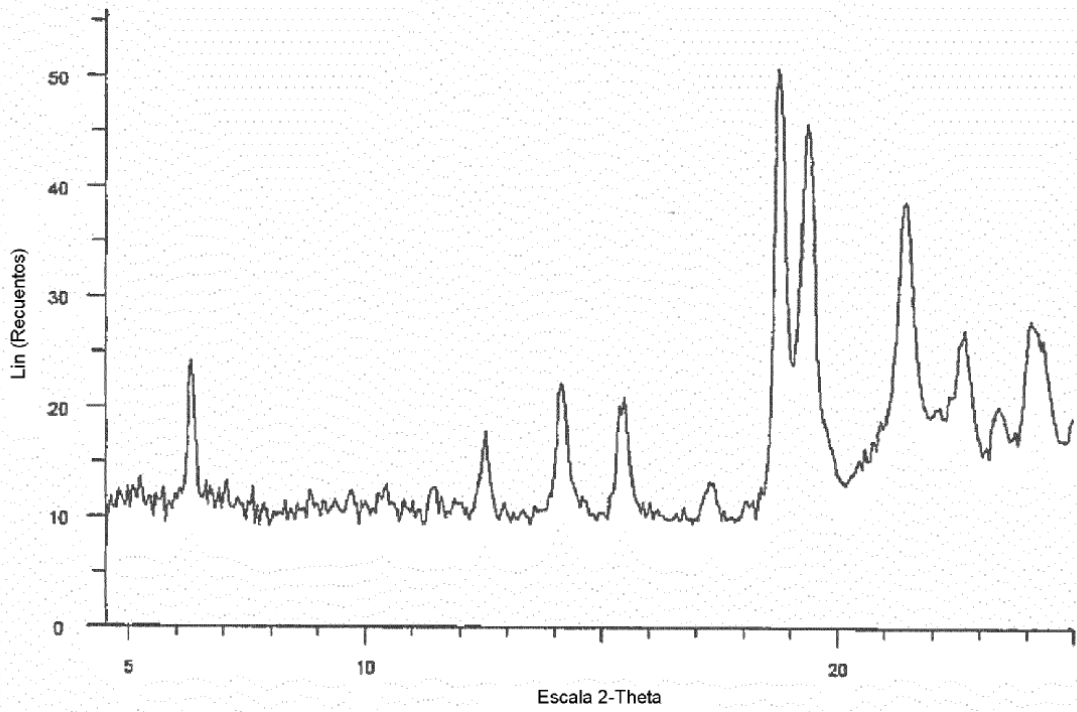
[FIG. 15]



[FIG. 16]



[FIG. 17]



[FIG. 18]

