

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 530**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2015 PCT/US2015/030795**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175788**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2015 E 15726455 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3154959**

54 Título: **1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea como un inhibidor de TrkA cinasa**

30 Prioridad:

15.05.2014 US 201461993426 P

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

06.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALLEN, SHELLEY;
ANDREWS, STEVEN W.;
BAER, BRIAN;
CRANE, ZACKARY;
LIU, WEIDONG y
WATSON, DANIEL JOHN**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 746 530 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

1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea como un inhibidor de TrkA cinasa.

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos y a productos intermedios para preparar los compuestos, y a los compuestos para la utilización en terapia. Más particularmente, se refiere a 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que muestra inhibición de la TrkA cinasa, y que resulta útil en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, determinadas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjögren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis, síndrome del dolor pélvico, enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo, y enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

Los regímenes de tratamiento actuales para las condiciones de dolor utilizan varias clases de compuestos. Los opioides (tales como la morfina) adolecen de varias desventajas, entre ellas, los efectos eméticos, astringentes y respiratorios negativos, así como el potencial de adicción. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como el tipo COX-1 o COX-2) asimismo adolecen de desventajas, entre ellas la insuficiente eficacia en el tratamiento del dolor severo. Además, los inhibidores de COX-1 pueden causar úlceras en las mucosas. De acuerdo con lo anterior, continúa existiendo una necesidad de nuevos y más eficaces tratamientos para el alivio del dolor, especialmente el dolor crónico.

25

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

30

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

35

40

Asimismo se ha demostrado que NGF secretado por células tumorales y macrófagos invasores de tumores estimulan directamente TrkA situado sobre fibras de dolor periféricas. Mediante la utilización de diversos modelos tumorales, tanto en ratones como en ratas, se ha demostrado que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer en un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de morfina. Debido a que la cinasa TrkA puede servir como mediador de las respuestas biológicas controladas por NGF, los inhibidores de TrkA y/o otras cinasas Trk podrían proporcionar un tratamiento eficaz para los estados de dolor crónico y el dolor relacionado con el cáncer.

45

50

La literatura reciente asimismo ha demostrado que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de las cinasas Trk están asociados a muchos cánceres, incluyendo el neuroblastoma (Brodeur G. M., *Nat. Rev. Cancer* 3:203-216, 2003), el ovárico (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 9, 2248-2259, 2003), el cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 300, 949, 2003), el melanoma (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 3(1), pp. 32-36, 2011), el cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 10(6), pp. 644-653, 2010), el carcinoma gástrico (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 9 (7), pp. 1431-1434, 2003), el carcinoma pulmonar (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), pp. 439-446), el cáncer de mama (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 31 (11), pp. 1939-1947, 2010), el cáncer de mama secretorio (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2 (5), pp. 347-348, 2002), el glioblastoma (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), pp. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 7 (5), pp. 1932-1944, 2008), cáncer de glándulas salivales (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 16 (6), pp. 428-430, 2009), carcinoma de tiroides papilar (Greco, A., et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 321 (1), pp. 44-49, 2010) y leucemia mieloide adulta (Eguchi, M., et al., *Blood* 93 (4), pp. 1355-1363, 1999). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores no selectivos de molécula pequeña de TrkA, B y C resultaron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis tumoral

55

60

65

(Nakagawara, A., *Cancer Letters* 169:107-114, 2001; Meyer, J., et al. *Leukemia*, 21(10):2171-2180, 2007; Pierottia, M.A. y Greco A., *Cancer Letters* 232:90-98, 2006; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res.* 68:(2) 346-351, 2008). Estos datos respaldan la utilización de inhibidores de Trk para el tratamiento del cáncer.

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

Asimismo se cree que el receptor de TrkA resulta crítico para el proceso de la enfermedad de la infección parasitaria por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en huéspedes humanos (de Melo-Jorge, M. et al., *Cell Host & Microbe* 1(4), 251-261, 2007).

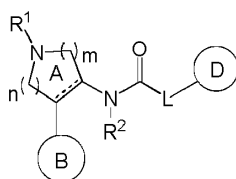
Los inhibidores de Trk asimismo pueden encontrar utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo, tal como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, produciéndose en hasta el 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado y en aproximadamente 15 a 30 por ciento de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor severo, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente letal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estos motivos, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, resultarían altamente ventajosos los agentes que pueden inducir apoptosis de los osteoblastos proliferantes. Se ha observado la expresión de receptores de TrkA en la zona de formación ósea en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi et al., *Bone* 26(6):625-633, 2000). Además, la localización de NGF se ha observado en prácticamente la totalidad de las células formadoras de hueso (K. Asaumi et al., *Bone* 26(6):625-633, 2000). Recientemente se ha demostrado que un inhibidor de Trk inhibe la señalización activada por la unión de las neurotrofinas a la totalidad de los tres receptores de Trk en los osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, et al., *Cancer Research* 62, 986-989, 2002). Estos datos respaldan la utilización de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades del remodelado óseo, tales como las metástasis óseas en pacientes de cáncer.

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

Los inhibidores de TrkA asimismo pueden resultar útiles para tratar enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF, asimismo denominado CCN2), por ejemplo enfermedades que implican el remodelado y fibrosis de tejidos. El CTGF es un mediador central del remodelado y fibrosis de los tejidos (Lipson, K. E., et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair* 5(Supl. 1):S24, 2012) y las terapias que reducen la señalización de CTGF han demostrado ser eficaces como tratamientos de la fibrosis (Li, G., et al., *J. Gene Med.* 8:889-900, 2006). CTGF interactúa con TrkA y lo inactiva (Wahab, N. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 16:340-351, 2005) y la inhibición de esta ruta por inhibidores de TrkA podría demostrar utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades fibróticas, tales como el síndrome de Raynaud, la fibrosis pulmonar idiopática, la cicatrización (hipertrofica, queloides y otros), la cirrosis, la fibrosis endomiocárdica, la fibrosis auricular, la mielofibrosis, la fibrosis masiva progresiva (pulmón), la fibrosis sistémica nefrogénica, el escleroderma, la esclerosis sistémica, la artrofibrosis y la fibrosis ocular.

Varias clases de inhibidores de molécula pequeña de las cinasas de Trk se afirma que resultan útiles para tratar el dolor o el cáncer (Wang, T. et al., *Expert Opin. Ther. Patents* 19(3), 305-319, 2009; McCarthy C. y Walker E., *Expert Opin. Ther. Patents* 24(7):731-744, 2014).

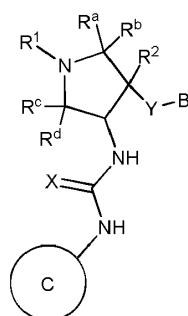
La solicitud publicada de patente internacional nº WO 2010/032856 describe compuestos representados mediante la fórmula:



en la que el anillo B es un anillo aromático, el anillo D es un anillo aromático, y L es NR³, NR³C(R^{4a}R^{4b}), O o OC(R^{4a}R^{4b}), que se afirma que son antagonistas de receptores de taquicinina.

5

La solicitud publicada de patente internacional n° WO 2012/158413 da a conocer un subgrupo de compuestos de pirrolidinil urea como inhibidores de TrkA que presentan la fórmula general:



10

en la que:

Y es un enlace, -O- o -OCH₂-,

15

X es O, S o NH,

20

R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo (1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (1-3C sulfanil)alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoro(2-6C)alquilo, pentafluoro(2-6C)alquilo, cianoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxi(2-6C)alquilo, alquilo(1-6C), (1-3C)alquiloaminoalquilo(1-3C), (1-4C)alcoxycarbonilalquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-3C)alcoxi(1-6C), di(1-3C)alcoxi(1-6C), (1-3C)alcoxi(trifluoroalquilo(1-6C)), hidroxialquilo(1-6C), (1-4C)alcoxycarbonil(1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxycarbonil(1-3C)alcoxi(1-6C), hetAr⁵(CH₂)₀₋₁, o Ar⁵(CH₂)₀₋₁;

25

hetAr⁵ es un anillo heteroarilo de 5-6 elementos que presenta 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O o S, en el que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6), alcoxi(1-6C) y CF₃,

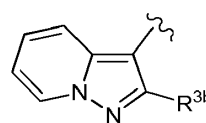
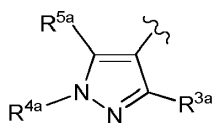
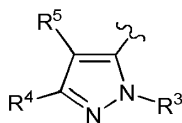
30

Ar⁵ es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), CF₃O-, alcoxycarbonil(1-4C) y aminocarbonilo,

35

B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN; un heteroarilo de 5-6 elementos que presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, S y O, y sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C), alquilo 1-6C, o alcoxi(1-6C), y

el anillo C es de fórmula C-1, C-2 o C-3:



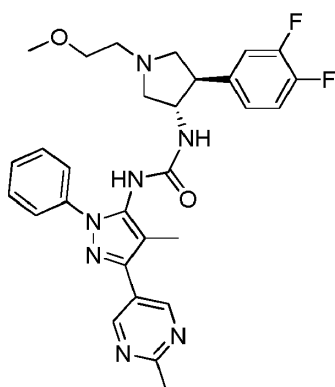
40

C-1

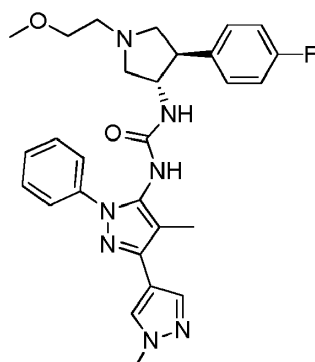
C-2

C-3

Entre los ejemplos de dichos compuestos en el documento n° WO 2012/158413 se incluyen el compuesto del Ejemplo 511 que presenta la estructura:



5 que asimismo es conocido como 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (en adelante, "Compuesto 2") y el compuesto del Ejemplo 441, que presenta la estructura:

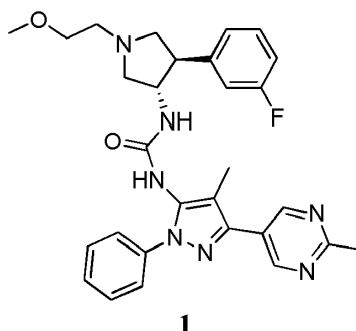


10 que asimismo es conocido como 1-((1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)urea (en adelante, "Compuesto 3").

Se ha descubierto que puede obtenerse un compuesto que presenta propiedades inesperadas y particularmente deseables mediante la selección de 2-metilpirimidín-5-ilo como el grupo R⁴ y un 3-fluorofenilo como el grupo B.

15 Sumario de la invención

En la presente memoria se proporciona el compuesto 1:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de TrkA. El compuesto asimismo puede describirse con el nombre químico 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea.

25 Inesperadamente se ha descubierto que el compuesto 1 presenta un lavado IV (intravenoso) predicho sustancialmente más bajo en ratas respecto a los compuestos 2 y 3. Inesperadamente se ha encontrado que el compuesto 1 consigue una AUC (superficie bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo) oral más elevada tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas respecto a los compuestos 2 y 3. Inesperadamente se ha encontrado que el compuesto 1 consigue una C_{max} más elevada (concentración máxima alcanzada en la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas respecto a los compuestos

30

- 2 y 3. Inesperadamente se ha encontrado que el compuesto 1 consigue una concentración valle más elevada (concentración mínima alcanzada en la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas respecto a los compuestos 2 y 3. Inesperadamente se ha encontrado que el compuesto 1 presenta una inhibición estimada más elevada de TrkA respecto a los compuestos 2 y 3. El compuesto 1 asimismo ha mejorado inesperadamente la distribución sistema nervioso periférico-a-central respecto al compuesto 2, tal como pone de manifiesto la proporción plasmática a cerebral más elevada tras la administración oral en ratas. El compuesto 1 asimismo presenta una reducción inesperada de la actividad inhibidora del canal de hERG (el gen Ether-à-go-go humano) respecto al compuesto 2.
- 5
- 10 El compuesto 1 es para la utilización en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por TrkA, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 El compuesto 1 asimismo se utiliza en métodos de tratamiento de dolor crónico y agudo, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea, que comprende administrar en un mamífero que requiere dicho tratamiento, una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En la presente memoria se describe además un compuesto para la utilización en métodos de tratamiento de cáncer, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 es para la utilización en métodos de tratamiento de inflamación o enfermedades inflamatorias, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 es para la utilización en métodos de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 para la utilización en métodos de tratamiento de prostatitis o síndrome doloroso pélvico, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 es para la utilización en métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados de determinadas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjögren, endometriosis y neuropatía periférica diabética, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 para la utilización en métodos de tratamiento de enfermedades que resulta de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo, que comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 En una forma de realización, cualquiera de los tratamientos anteriores comprende administrar en el mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 55 En la presente memoria se proporciona además una composición farmacéutica que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de dolor crónico y agudo, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.
- 65 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de inflamación o enfermedades inflamatorias.

5 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de prostatitis o síndrome doloroso pélvico.

10 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio en la regulación del remodelado óseo, tal como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

15 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de determinadas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjögren, endometriosis y neuropatía periférica diabética.

20 En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

25 En la presente memoria se describe además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como el dolor crónico y agudo, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

30 En la presente memoria se describe además la utilización de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados de cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, determinadas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjögren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis, síndrome doloroso pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo, tal como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

35 En la presente memoria se describe además la utilización de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

En la presente memoria se describen además productos intermedios para preparar compuestos inhibidores de TrkA, tales como compuesto 1, y métodos de preparación de tales productos intermedios.

40 En la presente memoria se proporcionan además métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras

45 La figura 1 es un gráfico que compara la concentración plasmática de fármaco ($\mu\text{g/ml}$) frente al tiempo (horas) para el compuesto 1 (triángulos) y el compuesto 2 (cuadrados) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas.

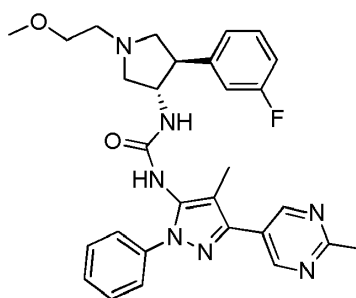
50 La figura 2 es un gráfico que compara la concentración plasmática de fármaco ($\mu\text{g/ml}$) frente al tiempo (horas) para el compuesto 1 (triángulos) y el compuesto 3 (círculos) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas.

La figura 3 es un gráfico que compara el porcentaje estimado de inhibición de TrkA frente al tiempo (horas) para el compuesto 1 (triángulos) y el compuesto 2 (cuadrados) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas.

55 La figura 4 es un gráfico que compara el porcentaje estimado de inhibición de TrkA frente al tiempo (horas) para el compuesto 1 (triángulos) y el compuesto 3 (círculos) tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas.

Descripción detallada de la invención

60 En la presente memoria se proporciona el compuesto 1:



1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de TrkA. El compuesto asimismo puede describirse con el nombre químico 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea.

Se ha descubierto que el compuesto 1 presenta propiedades inesperadas y deseables. Una propiedad particularmente ventajosa del compuesto 1 es el lavado predicho de IV humano, que es sustancialmente inferior respecto al lavado predicho de IV humano para tanto el compuesto 2 como el compuesto 3, tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Especie	lavado de IV (ml/min/kg)	Lavado microsómico (ml/min/kg)	factor de corrección <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>
Compuesto 1	Ratón	NA *	50	NA *
	Rata	15	22	1.47
	Perro	7,6	24	3.16
	Mono	20	33	1.65
	Ser humano	5 (predicho)**	9.8	2.09 ***
Compuesto 2	Ratón	42	57	1.36
	Rata	29	22	0.76
	Perro	25	26	1.04
	Mono	18	38	2.11
	Ser humano	12 (predicho)**	14	1.32 ***
Compuesto 3	Ratón	71	60	0.85
	Rata	26	23	0.88
	Perro	18	23	1.28
	Mono	38	32	0.84
	Ser humano	10 (predicho)**	10	0.96 ***

* No disponible
 ** La fracción de corrección media observada en especies preclínicas se utilizó para predecir el lavado de IV en seres humanos.
 ***Factor de corrección preclínico medio para todas las especies analizadas.

En la tabla 1, los valores predichos de lavado de IV humano se calcularon a partir de los datos de concentración de compuesto-versus-tiempo en plasma recogido de especies preclínicas (ratón, rata, perro y mono) tras dosis intravenosas (IV) de 1 mg/kg. Se midieron las concentraciones de compuesto en el plasma mediante CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Se determinaron los valores de AUC_{inf} (superficie bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para un intervalo de administración entre tiempo 0 y la extrapolación a infinito) para curvas C_{p/t} individuales (concentración del fármaco en e plasma en cualquier tiempo t) utilizando la integración lineal-trapezoidal y la extrapolación de primer orden a partir de los puntos terminales de las curvas C_{p/t} y se calculó el lavado (CL) utilizando Dosis/AUC_{inf}.

Se calculó el valor de lavado hepático predicho (CL_h) escalando la semivida *in vitro* (t_{1/2}) para la estabilidad del compuesto en microsomas hepáticos (1 mg/ml; 20 minutos) utilizando los factores de escalado físico y fisiológico utilizados para predecir el lavado intrínseco (CL_{int}) y el lavado hepático (CL_{hep}) presentados en la tabla 2 y utilizados en las ecuaciones siguientes:

$$CL_{int} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \left(\frac{D \cdot W}{C} \right) \quad CL_h = \frac{CL_{int} \cdot Q}{CL_{int} + Q}$$

En las que D es la cantidad de proteína relacionada con citocromo P450 por unidad de masa de hígado; W es la masa media de hígado presente por unidad de peso de animal; C es la concentración microsómica del hígado y Q es el flujo sanguíneo hepático según especie.

5 Tabla 2

Especie	W ^a	Q ^b	D ^c
Ratón	87.0	90	50
Rata	45.0	70	45
Conejo	30.8	71	78
Perro	32.0	35	55
Mono	32.0	44	60
Ser humano	25.7	20	53

a) W = masa media de hígado (g) por unidad de masa de animal (kg).
b) Q = flujo sanguíneo hepático medio (ml/min/kg).
c) D (mic.) = cantidad de proteína relacionada con citocromo P450 (mg) por unidad de masa de hígado (g).

10 A continuación, se determinó el factor de corrección *in vivo/in vitro* mediante la división del valor de CL_h microsómico por el valor de CL de IV. Se utilizó la media aritmética de los factores de corrección preclínicos para cada compuesto para predecir el lavado de IV humano a partir de CL_h microsómico humano medido (CL_h/factor de corrección).

15 Adicionalmente, el compuesto 1 alcanza inesperadamente un AUC oral más elevado (superficie bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo), una C_{max} más elevada (concentración máxima alcanzada en la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo) y una concentración valle más elevada (concentración mínima alcanzada en la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo) tras una dosis oral (10 mg/kg), tal como se ejemplifica mediante sus curvas farmacocinéticas en la rata respecto a los compuestos 2 y 3, tal como se muestra en las figuras 1 y 2 y se resume en la tabla 3.

20 Tabla 3

Parámetro FC en ratas	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
AUC (µg-h/ml)	2.57	0.925	1.06
C _{max} (µg/ml)	1.06	0.420	0.498
Concentración valle (µg/ml)	0.00134	0.000446	0.00044

25 Las figuras 3 y 4 ilustran la inhibición estimada de TrkA para el compuesto 1 tras una dosis oral de 10 mg/kg en ratas respecto al compuesto 2 y para el compuesto 1 respecto al compuesto 3, respectivamente. Las curvas en las figuras 3 y 4 se calcularon utilizando la ecuación siguiente:

$$\text{Inhibición (\%)} = I_{\min} + \frac{I_{\max} - I_{\min}}{1 + 10^{(\log(IC_{50}) - \log(C)) \cdot n}}$$

30 En la que I_{min} y I_{max} son la inhibición mínima y máxima posible de la diana, respectivamente; IC₅₀ es la concentración a la que la diana resulta inhibida al 50%; C es la concentración del inhibidor y n es la pendiente de Hill. Tal como se muestra en las figuras 3 y 4, la inhibición estimada de TrkA es más elevada para el compuesto 1 que para el compuesto 2 y el compuesto 3.

35 A menos lavado, mayor AUC, mayor C_{max} y mayor concentración valle de compuesto 1, mayor inhibición del receptor de TrkA durante el día tras la administración de compuesto 1 en un paciente en comparación con los compuestos 2 y 3. Lo anterior se traduce en una mayor eficacia terapéutica del compuesto 1 respecto a los compuestos 2 y 3. La capacidad de conseguir una eficacia terapéutica mejorada resulta importante en el tratamiento de pacientes que sufren, por ejemplo, de dolor moderado a severo, determinadas condiciones inflamatorias o cáncer (incluyendo cánceres controlados por una señalización aberrante de TrkA).

40 Además, el menor lavado de compuesto 1 resulta en una semivida más prolongada del compuesto tras la administración en comparación con los compuestos 2 y 3, resultando en una inhibición más sostenida del receptor de TrkA tras la administración oral, intravenosa o subcutánea del compuesto. Una semivida incrementada presenta beneficios en términos de proporcionar una eficacia más sostenida y/o una frecuencia de administración reducida del fármaco. Adicionalmente, el menor lavado en el ser humano y AUC oral más elevada del compuesto 1 resultan ventajosos en el aspecto de que una dosis más baja de compuesto 1 resulta necesaria para inhibir eficazmente el receptor de TrkA y proporcionar una eficacia terapéutica dada en comparación con los compuestos 2 y 3. La reducción de la dosis de un compuesto requerida para eficacia se traduce en una mejora de la tolerabilidad del fármaco, el coste del tratamiento y el cumplimiento del paciente con los regímenes de administración.

El compuesto 1 asimismo presenta una distribución sistema nervioso periférico-a-central mejorada en comparación con el compuesto 2, tal como pone de manifiesto la proporción plasmática a cerebral más elevada en ratas, tal como se muestra en la Tabla 4. El mantenimiento de una baja exposición cerebral presenta el beneficio de reducir el riesgo de efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central, tales como efectos secundarios relacionados con la cognición o el deterioro motor. La exposición reducida al sistema nervioso central resulta beneficiosa en el aspecto de que se producen menos efectos secundarios o efectos secundarios reducidos en el paciente para un efecto terapéutico dado y/o se consigue un efecto terapéutico mayor antes de que se observe ningún efecto secundario limitante de dosis.

El compuesto 1 asimismo presenta una actividad inhibitoria inesperadamente reducida de hERG (el gen Ether-à-go-go humano) respecto al compuesto 2, tal como se muestra en la Tabla 4. La inhibición de la función del canal hERG puede resultar en un efecto secundario de síndrome de QT largo inducido farmacológicamente (adquirido) grave debido a la naturaleza grave de este efecto secundario, resulta altamente deseable una actividad inhibitoria reducida de hERG.

Tabla 4

	Compuesto 1	Compuesto 2
Proporción plasma:cerebro (PO en rata de 10 mg/kg)	21	11
IC ₅₀ de hERG (µM)	20	6.9

Las propiedades anteriormente indicadas del compuesto 1 respecto al compuesto 2 no podrían preverse razonablemente a partir de la diferencia estructural menor entre estos compuestos. La única diferencia estructural entre el compuesto 1 y el compuesto 2 es la eliminación de un único átomo de flúor. Sin embargo, se ha demostrado en la técnica que la eliminación de un único átomo de flúor de un compuesto generalmente no proporciona un compuesto que presente el cambio mejorado de lavado predicho en el ser humano que se ha observado para el compuesto 1 respecto al compuesto 2. De hecho, existen varios ejemplos en la técnica con otros motivos de fármaco que demuestran que los análogos con más átomos de flúor tienden a presentar un lavado in vivo más bajo que sus análogos que presentan menos átomos de flúor (ver, por ejemplo, Barker A.J. Et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:1911-1914, 2001; Rosenblum, S. B. et al., J. Med. Chem., 41:973-980, 1998; Brown, M. F. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:2175-2179, 2004). En contraste, el compuesto monoflúor 1 presenta un lavado humano predicho más bajo que el compuesto diflúor 2. De manera similar, las ventajas farmacocinéticas (FC) de una C_{max} más elevada, una AUC más elevada, exposición valle más elevada e inactivación de diana TrkA más elevada con el compuesto 1 que el compuesto 2 según se demuestra en los datos FC preclínicos en la rat son bastante notables e inesperados para un cambio estructural tan pequeño.

Adicionalmente, una comparación de los parámetros FC de compuesto 1 y compuesto 3 demuestra que la farmacocinética mejorada del compuesto 1 no es un fenómeno general de todos los análogos monoflúor. De hecho, el compuesto 3 muestra un lavado humano proyectado peor y valores FC inferiores en términos de C_{max}, AUC, exposición valle e inactivación de diana TrkA que el compuesto 1, a pesar de presentar un grupo fenilo sustituido con monoflúor. La combinación única de fracciones metilpirimidinilo y fenilo sustituido con monoflúor en el compuesto 1 proporciona inesperadamente las propiedades superiores indicadas de manera general anteriormente.

En la presente memoria se proporcionan además sales farmacéuticamente aceptables de compuesto 1. Son sales particulares las sales hidrocloreuro. En una forma de realización, en la presente memoria se proporciona una sal monohidrocloreuro del compuesto 1. En una forma de realización, en la presente memoria se proporciona una sal dihidrocloreuro del compuesto 1.

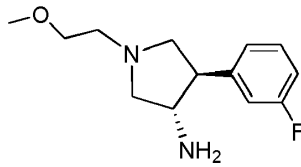
En una forma de realización, en la presente memoria se proporciona la forma base libre del compuesto 1.

En una forma de realización, el compuesto 1 o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos y, por consiguiente, cualquiera de dichos solvatos se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, el compuesto 1 o sus sales pueden existir en forma no solvatada, además de formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con los que se trata el mamífero.

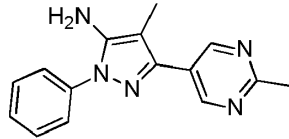
En la presente memoria se proporciona además un procedimiento para preparar compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-A



II-A

con un compuesto que presenta la fórmula III



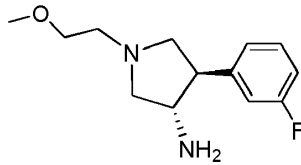
III

5

en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base, o

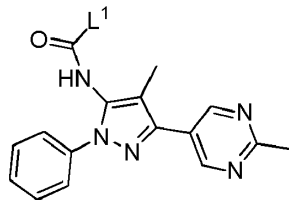
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-A

10



II-A

con un compuesto que presenta la fórmula IV



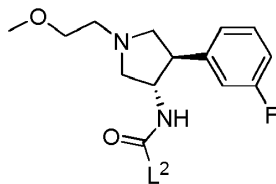
IV

15

en la que L¹ es un grupo saliente, en presencia de una base, o

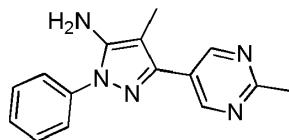
(c) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula V

20



V

en la que L² es un grupo saliente, con un compuesto que presenta la fórmula III



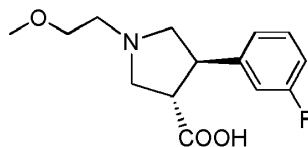
III

25

en presencia de una base, o

(d) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula VI

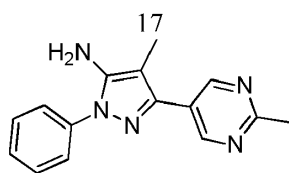
5



VI

con azida de difenilfosforilo para formar un producto intermedio, seguido de la reacción del producto intermedio con un compuesto que presenta la fórmula III

10

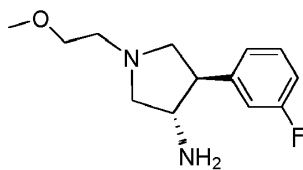


III

en presencia de una base, o

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-A

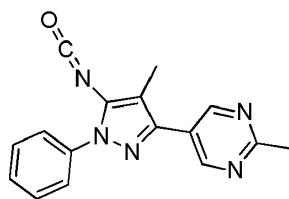
15



II-A

con un compuesto que presenta la fórmula VII

20



VII

en presencia de una base, y eliminar grupos protectores en su caso, y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En referencia al método (a), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Entre los solventes adecuados se incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

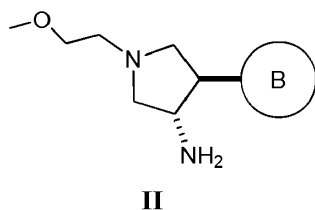
30 En referencia al método (b), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Entre los solventes adecuados se incluyen DMA, DMF y DCE. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

35 En referencia al método (c), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Entre los solventes adecuados se incluyen DCE, DMA y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

En referencia al método (d), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Entre los solventes adecuados se incluyen tolueno y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, la temperatura de reflujo del solvente.

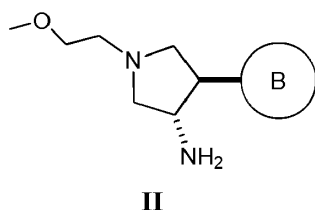
5 En referencia al método (e), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Entre los solventes adecuados se incluyen DCM, DCE, DMF y THF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente.

10 En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II,



15 en la que el anillo B y la fracción NH₂ se encuentran en la configuración *trans*. Los compuestos de fórmula II (tales como los compuestos de fórmula II-A) resultan útiles para preparar compuestos tales como los compuestos inhibidores de TrkA, tales como el compuesto 1.

20 De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describe un procedimiento para preparar una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II,



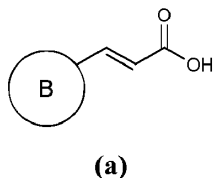
en la que:

25 el anillo B es Ar¹ o hetAr¹,

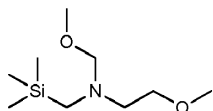
Ar¹ es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxi-alquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN, y

30 hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 elementos que presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de entre alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxi-alquilo(1-2C), comprendiendo dicho procedimiento:

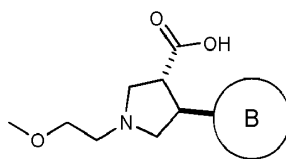
35 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (a):



40 en la que el anillo B se define mediante la fórmula II, en donde 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina presenta la fórmula:



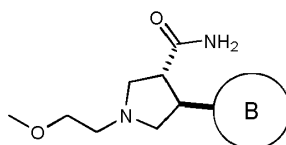
45 en presencia de una cantidad catalítica de ácido, proporcionando un compuesto de fórmula (b)



(b)

en la que el anillo B es tal como se define para la fórmula II,

- 5 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (b) con carbonil diimidazol en presencia de una cantidad catalítica de hidrócloruro de imidazol, seguido del tratamiento con amonio, proporcionando un compuesto que presenta la fórmula (c),



(c)

- 10 en la que el anillo B es tal como se define para la fórmula II, y

- 15 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (c) con hipoclorito sódico, seguido del tratamiento con KOH, seguido del tratamiento con HCl, proporcionando dicho compuesto de fórmula II en forma de mezcla racémica de fórmula II *trans*.

En referencia a la etapa (a), el ácido puede ser un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.

- 20 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN.

- 25 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno

En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

- 30 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es 3-fluorofenilo.

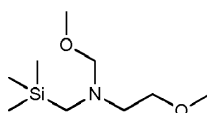
- 35 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es 3,4-difluorofenilo.

- 40 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de n compuesto de fórmula II, el anillo B es un heteroarilo de 5-6 elementos que presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C).

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

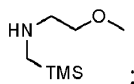
- 45 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, el anillo B es un anillo piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo(1-6C).

- 50 En una forma de realización del procedimiento anterior de preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II, puede prepararse 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina que presenta la fórmula:



mediante un procedimiento que comprende:

- 5 (i) hacer reaccionar (clorometil)trimetilsilano con 2-metoxietanamina, proporcionando (2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina que presenta la estructura:



10 y

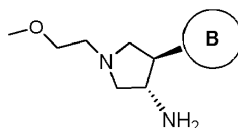
- (ii) tratar dicha (2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina con formaldehído en metanol, proporcionando dicha 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina.

15 en la presente memoria se describe además un procedimiento para aislar el enantiómero 1 de fórmula II *trans*, como la base libre o como la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico, que comprende:

tratar la fórmula II *trans* racémica con ácido di-p-toluoil-D-tartárico, proporcionando la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico de II *trans* racémico:

20 recristalizar la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico de II *trans*, proporcionando la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de II *trans*, y

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



II

30 En una forma de realización, la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de II *trans* se utiliza para preparar compuestos tales como compuestos inhibidores de TrkA, tales como el compuesto 1. Por ejemplo, en una forma de realización, la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de fórmula II *trans* se utiliza para preparar compuestos tales como compuestos inhibidores de TrkA, tales como el compuesto 1 bajo condiciones de Shotten-Bauman, en el que la base libre de la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de fórmula II *trans* se genera bajo un sistema de solventes de dos fases, que consiste en agua y un solvente orgánico (tal como diclorometano), en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, y se hace reaccionar con un compuesto que presenta la fórmula IV.

40 En una forma de realización, la base libre del enantiómero 1 de fórmula II *trans* se utiliza para preparar compuestos tales como compuestos inhibidores de TrkA, tales como el compuesto 1.

45 En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar enantiómero 1 de fórmula II *trans*, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi (1-4C), hidroxi-alquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN.

En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar enantiómero 1 de fórmula II *trans*, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

50 En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II *trans*, el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II *trans*, el anillo B es 3-fluorofenilo.

En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II trans, el anillo B es 3,4-difluorofenilo.

5 En una forma de realización, el procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II trans proporciona un método para preparar (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina.

10 En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II trans, el anillo B es un heteroarilo de 5-6 elementos que presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C).

15 En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II trans, el anillo B es un anillo piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C).

En una forma de realización del procedimiento anterior para aislar el enantiómero 1 de fórmula II trans, el anillo B es un anillo piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo(1-6C).

20 El procedimiento anterior para preparar una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II ofrece varias ventajas respecto al procedimiento descrito en la solicitud publicada de patente internacional nº WO 2012/158413. Por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento nº WO 2012/158413 incluye una reacción de nitro-aldol entre un reactivo benzaldehído y nitrometano. El producto intermedio 2-nitrovinilbenceno resultante se reduce, a
25 continuación, mediante hidrogenación a alta presión. Ambas etapas de reacción no permiten la síntesis a gran escala, ya que las reacciones de nitro-aldol y los productos intermedios nitro derivados de las mismas son inestables y pueden resultar peligrosos. En contraste, el procedimiento anterior para preparar una mezcla racémica de compuesto de fórmula II no utiliza ninguna reacción altamente peligrosa y evita los productos intermedios que contienen nitro y las hidrogenaciones. Además, todas las condiciones utilizadas en el procedimiento anterior para
30 preparar una mezcla racémica de un compuesto de fórmula II se encuentran dentro de los parámetros operativos estándares típicamente presentes en las plantas piloto para las síntesis a gran escala, por ejemplo, el procedimiento no utiliza temperaturas extremas y no requiere recipientes a alta presión.

35 La capacidad del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de actuar como un inhibidor de TrkA puede demostrarse mediante los ensayos indicados en los Ejemplos A y B.

40 El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos, entre ellos dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, determinadas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjögren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis, síndrome doloroso pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo, y enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio total o parcial de los síntomas asociados a un trastorno o condición, la reducción de la extensión de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de enfermedad, el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o mitigación del estado de la enfermedad y la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. El "tratamiento" asimismo puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento.

50 En determinadas formas de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil para evitar enfermedades y trastornos tal como se definen en la presente memoria. El término "evitar" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la evitación de la aparición, recurrencia o extensión, total o parcialmente, de la enfermedad o condición indicada en la presente memoria, e incluye la administración de
55 compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de la aparición de los síntomas.

El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que funcionan mediante un mecanismo de acción igual o diferente.

60 La expresión "combinación farmacéutica" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" se refiere a que el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional, se administran en el paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" se refiere a
65 que el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional, se administran en un paciente como entidades separadas simultánea, concurrente o secuencialmente

con límites intermedios variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Lo anterior se aplica además a las terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “coadministrar” pretende comprender la administración de los agentes terapéuticos seleccionados en un único paciente, y pretende incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma o diferentes vías de administración o en el mismo o diferentes tiempos. El término comprende la administración de dos o más agentes en un mamífero de manera que
10 ambos agentes y/o sus metabolitos se encuentran presentes en el mamífero simultáneamente. Incluye la administración simultánea en composiciones separadas; la administración en tiempos diferentes en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que se encuentran presentes ambos agentes. En una forma de realización, el compuesto o compuestos de la invención y el otro u otros agentes terapéuticos se administran en una única composición. En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente o agentes se mezclan en la composición.

15 En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil para tratar el dolor, incluyendo el dolor crónico y el dolor agudo. Por ejemplo, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, el dolor de espalda y el dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

20 En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil para tratar el dolor agudo. El dolor agudo, tal como define la International Association for the Study of Pain, resulta de enfermedad, inflamación o lesión de los tejidos. Este tipo de dolor generalmente aparece abruptamente, por ejemplo tras un traumatismo o cirugía, y puede verse acompañado de ansiedad o estrés, y se limita a un periodo de tiempo y a una severidad dados En algunos casos, puede volverse crónico.

25 En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil para tratar el dolor crónico. El dolor crónico, tal como define la International Association for the Study of Pain, se cree en general que representa una enfermedad en sí misma. Puede verse muy agravado por factores medioambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un periodo más prolongado que el dolor agudo y es resistente a la mayoría de tratamientos médicos, generalmente durante 3 meses o más. Puede causar problemas graves para los pacientes, y ello ocurre con frecuencia.

30 De acuerdo con lo anterior, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a la utilización en un método de tratamiento del dolor en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho dolor. En una forma de realización, el dolor es dolor agudo. En una forma de realización, el dolor es dolor crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor de espalda crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor neuropático, tal como dolor asociado a neuropatía periférica diabética o neuropatía periférica no diabética
35 (por ejemplo, inducida por quimioterapia). En una forma de realización, el dolor es dolor inflamatorio, tal como dolor asociado a osteoartritis. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a cáncer. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a cirugía. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a fractura ósea.

40 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en la prevención del dolor en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para evitar dicho dolor. En una forma de realización, el dolor es dolor agudo. En una forma de realización, el dolor es dolor crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor de espalda crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor neuropático, tal como dolor asociado a neuropatía periférica diabética o neuropatía periférica no diabética
45 (por ejemplo, inducida por quimioterapia). En una forma de realización, el dolor es dolor inflamatorio, tal como dolor asociado a osteoartritis. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a cáncer. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a cirugía. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado a fractura ósea.

50 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de dolor en un mamífero, que comprende coadministrar en un mamífero que lo necesita, una cantidad eficaz de: (a) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos, tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), opioides (tales como morfina), antagonistas de receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, moduladores de canales iónicos selectivos de subtipo, anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina y gabapentina), inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (por ejemplo, duloxetine, venlaxina y milnaciprán), inhibidores de cinasa de la familia de JAK (por ejemplo, ruxolitinib o tofacitinib)
55 y antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina). Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como

parte de las mismas o diferentes formas de administración, mediante la misma o diferentes vías de administración, y en el mismo o diferentes programas de administración según la práctica farmacéutica estándar conocida por el experto en la materia.

5 De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se proporciona además una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de: (a) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como morfina), para la utilización en el tratamiento del dolor en un mamífero, en el que (a) y (b) pueden encontrarse en formas de administración separadas o en la misma forma de administración. En una forma de realización, en la presente memoria se proporciona una combinación farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de compuesto 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una cantidad eficaz de un analgésico, tal como un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno).

15 El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asimismo resulta útil para tratar el cáncer. Entre los ejemplos particulares se incluyen neuroblastoma, cáncer ovárico, pancreático, colorrectal y prostático.

20 De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho cáncer.

25 El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asimismo resulta útil para tratar un cáncer que presenta una desregulación de TrkA.

30 De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describe además un compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un paciente en el que se ha diagnosticado cáncer que presenta una desregulación de TrkA, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende la sobreexpresión de TrkA de tipo salvaje (activación autocrina/paracrina).

35 En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende la amplificación génica o una o más traslocaciones o inversiones cromosómicas que resultan en fusiones génicas de TrkA. En una forma de realización, la desregulación es un resultado de traslocaciones genéticas en las que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene residuos de proteínas no TrkA y TrkA y como mínimo el dominio de cinasa de TrkA. En una forma de realización, la proteína de fusión de TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, o TPR-TrkA. En una forma de realización, la proteína de fusión de TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, TP53-TrkA, RNF213-TrkA, RABGAP1L-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, o TPR-TrkA, donde:

LMNA	=	prelamina-A/C;
TFG	=	proteína de gen fusionado con TRK,
TPM3	=	tropomiosina alfa-3,
CD74	=	cadena gamma del antígeno de histocompatibilidad de clase II HLA
NFASC	=	neurofascina,
MPRIP	=	proteína MPRIP,
BCAN	=	proteína nuclear brevicano, y
TP53	=	antígeno de células tumorales p53
RNF213	=	ubiquitin E3 ligasa proteína ligase RNF213
RABGAP 1L	=	factor similar a proteína 1 activadora de GTPasa Rab
IRF2BP2	=	proteína 2 ligante de factor regulador 2 del interferón
SQSTM1	=	secuestrosoma-1
SSBP2	=	proteína 2 de unión a ADN de cadena sencilla
TPR	=	nucleoproteína TPR

45 En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende una o más eliminaciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA. En una forma de realización, la desregulación comprende una eliminación de uno o más residuos de la proteína TrkA, dando como resultado actividad constitutiva de la cinasa de TrkA. En una forma de realización, la eliminación incluye la eliminación de los residuos 303 a 377 en la isoforma 2 de TrkA.

50 En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende una variación de corte y empalme en la que la proteína expresada es una variante de corte y empalme alternativa de TrkA que presenta uno o más residuos

eliminados, dando como resultado actividad constitutiva de la cinasa de TrkA. En una forma de realización, una forma de corte y empalme alternativa de TrkA con actividad constitutiva presenta eliminaciones de los exones 8, 9 y 11, dando como resultado una proteína expresada en la que faltan los residuos 192 a 284 y 393 a 398 respecto a la isoforma 2 de TrkA.

5

Entre los cánceres en los que se ha identificado la desregulación de TrkA (ver las referencias de la literatura, a continuación; ver asimismo www.cancer.gov and www.nccn.org) se incluyen:

10

(A) Cánceres en los que la desregulación de TrkA comprende la amplificación génica o una o más traslocaciones o inversiones cromosómicas que resultan en fusiones génicas de TrkA, incluyendo:

Cáncer:	Referencias de la literatura	Estándar de cuidado
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Vaishnavi et al., Nature Medicine, 19, 1469-1472, 2013,	Radioterapia (por ejemplo, terapia de radioyodo, radiación de haz externo, terapia de radio-223), quimioterápicos en forma de agentes individuales (por ejemplo, dimaleato de afatinib, bevacizumab, carboplatino, cetuximab, cisplatino, crizotinib, erlotinib, gefitinib, gemcitabina, metotrexato, paclitaxel, pemetrexed) o combinaciones (por ejemplo, carboplatino-paclitaxel, gemcitabina-paclitaxel, quimiorradiación).
Carcinoma papilar tiroideo:	Caria P., et al., Cancer Genetics and Cytogenetics, 203:21-29, 2010.	Radioterapias (por ejemplo, terapia de radioyodo, radiación de haz externo) y quimioterápicos (por ejemplo, sorafenib, sunitinib y pazopanib).
Glioblastoma Multiforme	Frattini, V. et al., Nature Genet., 45(10):1141-1149, 2013.	Quimioterápicos (por ejemplo, bevacizumab, everolimus, lomustina y temozolomida).
Carcinoma colorrectal	Martin-Zanca, D. et al., Nature, 319:743-748, 1986.	Quimioterápicos en forma de agentes individuales (aflibercept, bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, regorafenib) o combinaciones (por ejemplo, folfox, folfiri, capox, folfiri-bevacizumab, folfiri-cetuximab, xelox).
Melanoma	Documento nº WO 2013/059740 A1	Quimioterápicos (por ejemplo, aldesleuquina, dabrafenib, dacarbacina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib).
Colangiocarcinoma	Ross, J. S. et al., Oncologist, 19, 235-242, 2014.	Quimioterápicos (por ejemplo, gemcitabina/cisplatino, fluoropirimidinas).
Sarcoma	Stransky, N. et al., Nat. Comm., 1-10, sept. 2014.	Terapia de radiación, quimioterápicos (por ejemplo, doxorubicina, ifosfamida, epirrubicina, gemcitabina, dacarbacina, temozolomida, vinorelbina, pazopanib).

15

(B) Cánceres en los que la desregulación de TrkA comprende una o más eliminaciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA, incluyendo:

Cáncer	Referencias de la literatura	Estándar de cuidado
Leucemia mieloide aguda	Meyer, J. et al., Leukemia 21: 2171-2180, 2007,	Quimioterápicos en forma de agentes individuales (por ejemplo, trióxido de arsénico, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, doxorubicina, vincristina) o combinaciones (por ejemplo, ADE).
	Reuther et al., Mol. Cell Biol. 20:8655-8666, 2000.	
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Marchetti et al., Human Mutation 29(5): 609-616, 2008.	Radioterapia (por ejemplo, terapia de radioyodo, radiación de haz externo, terapia de radio-223) y/o quimioterápicos (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, etopósido).
Neuroblastoma	Tacconelli et al., Cancer Cell 6: 347-360, 2004.	Quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfoamida, doxorubicina, vincristina).

(C) Cánceres regulados por la sobreexpresión de TrkA de tipo salvaje (activación autocrina), incluyendo:

Cáncer	Referencias de la literatura	Estándar de cuidado
Carcinoma de próstata	Walch, E.T., et al., <i>Clinical & Experimental Metastasis</i> 17: 307-314, 1999, Papatsoris, A. G., et al., <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 16(3): 303-309, 2007.	Radioterapia (por ejemplo, terapia de radio-223) o quimioterápicos (por ejemplo, abiraterona, cabazitaxel, degarelix, denosumab, docetaxel, enzalutamida, leuprólido, prednisona, sipuleucel-T).
Neuroblastoma	Van Noesel, M.M. et al., <i>Gene</i> 325: 1-15, 2004.	Quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfoamida, doxorubicina, vincristina).
Carcinoma pancreático	Zhang, Y., et al., <i>Oncology Reports</i> 14: 161-171, 2005.	Quimioterápicos en forma de agentes individuales (por ejemplo, erlotinib, fluorouracilo, gemcitabina, mitomicina C) o combinaciones (por ejemplo, gemcitabina-oxaliplatino).
Melanoma	Truzzi, F., et al., <i>Journal of Investigative Dermatology</i> 128(8): 2031-2040, 2008.	Quimioterápicos (por ejemplo, aldesleuquina, dabrafenib, dacarbacina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib).
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	Kolokythas, D., et al., <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> 68(6):1290-1295, 2010.	Radioterapia y/o quimioterápicos (por ejemplo, bleomicina, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, metotrexato)
Carcinoma gástrico	Ni, S-Z., et al., <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i> 13: 1511-1514, 2012.	Quimioterápicos (por ejemplo, docetaxel, doxorubicina, fluorouracilo, mitomicina C, trastuzumab)

5 En una forma de realización, en la presente memoria se describe un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un paciente en el que se ha diagnosticado cáncer que presenta una desregulación de TrkA, que comprende administrar en el paciente, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho cáncer, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide agudo, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma gástrico. En una forma de realización, en la presente memoria se describe un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un paciente en el que se ha diagnosticado un cáncer que presenta una desregulación de TrkA, que comprende administrar en el paciente compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho cáncer, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma tiroideo papilar, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, colangiocarcinoma y sarcoma.

20 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de cáncer en un mamífero, comprendiendo el método: (a) determinar si el cáncer está asociado a una desregulación de la cinasa de TrkA, y (b) si se determina que el cáncer está asociado a una desregulación de la cinasa de TrkA, administrar en el mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el compuesto 1 es una sal dihidrocloruro.

25 En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende una o más traslocaciones o inversiones cromosómicas que resultan en fusiones génicas de TrkA. En una forma de realización, la fusión génica de TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, TP53-TrkA, RNF213-TrkA, RABGAP1L-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, o TPR-TrkA. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, carcinoma colorrectal, melanoma, colangiocarcinoma o sarcoma.

35 En una forma de realización, la desregulación de TrkA comprende una o más eliminaciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA. En una forma de realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda, carcinoma neuroendocrino de células grandes o neuroblastoma.

En una forma de realización, la desregulación de TrkA es sobreexpresión de TrkA de tipo salvaje (activación autocrina). En una forma de realización, el cáncer es carcinoma de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello o carcinoma gástrico.

- 5 En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de cáncer en un mamífero que lo necesita, comprende además administrar una cantidad eficaz de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de una o más terapias adicionales o agentes quimioterápicos.
- 10 En una forma de realización, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes quimioterápicos adicionales.
- 15 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos se seleccionan de agentes terapéuticos dirigidos a ("targeted") receptor tirosina cinasa, incluyendo cabozantinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, pertuzumab, regorafenib, sunitinib y trastuzumab.
- 20 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos adicionales se seleccionan de inhibidores de la ruta de transducción de señales, incluyendo inhibidores de la ruta de Ras-Raf-MEK-ERK (por ejemplo, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib, vemurafenib), inhibidores de la ruta de PI3K-Akt-mTOR-S6K (por ejemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus) y moduladores de la ruta de apoptosis (por ejemplo, obataclax).
- 25 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos adicionales se seleccionan de quimioterápicos citotóxicos, incluyendo trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.
- 30 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos adicionales se seleccionan de terapias dirigidas a angiogénesis, incluyendo aflibercept y bevacizumab.
- 35 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos adicionales se seleccionan de agentes inmunodirigidos, incluyendo aldesleuquina, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab y sipuleucel-T.
- 40 En una forma de realización, el agente o agentes quimioterápicos adicionales se seleccionan de agentes activos contra la ruta de TrkA, incluyendo biofarmacéuticos dirigidos a NGF, tales como anticuerpos de NGF e inhibidores panTrk.
- 45 En una forma de realización, el agente terapéutico o terapia adicional es radioterapia, incluyendo terapia de radioyodo, radiación de haz externo y terapia de radio-223.
- 50 En una forma de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales incluyen cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos anteriormente listados que son estándares de cuidado en cánceres en los que el cáncer presenta una desregulación de TrkA.
- 55 En una forma de realización descrita en la presente memoria, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en el tratamiento de cáncer en un paciente que lo necesita, comprende administrar en dicho paciente compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos una terapia o agente quimioterápico adicional seleccionado de radioterapia (por ejemplo, terapia de radioyodo, radiación de haz externo, terapia de radio-223), quimioterápicos citotóxicos (por ejemplo, trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, vincristina), tratamiento dirigido a tirosina cinasa (por ejemplo, afatinib, cabozantini, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, trastuzumab), moduladores de la apoptosis e inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, everolimus, perifosina, rapamicina, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, temsirolimus, trametinib, vemurafenib), terapias inmunodirigidas (por ejemplo, aldesleuquina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona, sipuleucel-T) y terapias dirigidas a la angiogénesis (por ejemplo, aflibercept, bevacizumab), en el que la cantidad de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es, en combinación con la terapia o agente terapéutico adicional, eficaz en el tratamiento de dicho cáncer. Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como parte de las mismas o diferentes formas de administración, mediante la misma o diferentes vías de administración, y en el mismo o diferentes programas de administración según la práctica farmacéutica estándar conocida por el experto en la materia.
- 65 En la presente memoria se proporciona además: (i) una combinación farmacéutica para la utilización en el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende: (a) compuesto 1 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable para la utilización simultánea, separada o secuencial para el tratamiento del cáncer, en el que las cantidades de compuesto 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional resultan eficaces conjuntamente en el tratamiento de dicho cáncer, (ii) una composición farmacéutica que comprende dicha combinación, (iii) la utilización de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, y (iv) un paquete o producto comercial que comprende dicha combinación en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial, y a un método de tratamiento de cáncer en un paciente que lo necesita.

En una forma de realización, la terapia de combinación es para la utilización en el tratamiento de un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y carcinoma gástrico. En una forma de realización, la terapia de combinación es para el tratamiento de un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, colangiocarcinoma y sarcoma.

El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asimismo resulta útil para tratar la inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio.

De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describe un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatoria en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha inflamación. En una forma de realización, la enfermedad inflamatoria se selecciona de enfermedades pulmonares inflamatorias (tales como asma), cistitis intersticial (CI), síndrome doloroso vesicular (SDV), enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) y enfermedades inflamatorias de la piel, tales como la dermatitis atópica y la soriasis.

En una forma de realización, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de la inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio comprende administrar en un mamífero que lo necesita compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes adicionales. Entre los ejemplos de agentes adicionales se incluyen agentes anti-TNF (por ejemplo, anticuerpo monoclonal, tal como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), y golimumab (Simponi), o una proteína de fusión de receptor circulante, tal como etanercept (Enbrel), un antimetabolito y fármacos antifolato (por ejemplo, metotrexato) o inhibidores de cinasa dirigidos (por ejemplo, inhibidores de la familia JAK, tales como ruxolitinib, tofacitinib, CYT387, lestaurtinib, pacritinib y TG101348). Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como parte de las mismas o diferentes formas de administración, mediante la misma o diferentes vías de administración, y en el mismo o diferentes programas de administración según la práctica farmacéutica estándar conocida por el experto en la materia.

El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asimismo resulta útil para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una forma de realización, el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asimismo puede utilizarse para tratar la desmielinización y la desmielinización mediante la estimulación de la mielinización, supervivencia neuronal y diferenciación de los oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción Sp35-TrkA.

De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es la esclerosis múltiple. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de determinadas enfermedades infecciosas, tales como la infección por *Trypanosoma cruzi* en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha infección por *Trypanosoma cruzi*.

En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del síndrome de Sjögren en un mamífero, que comprende administrar en dicho

mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho síndrome.

5 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de la endometriosis en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha endometriosis.

10 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha neuropatía periférica diabética.

15 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de la prostatitis en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha prostatitis.

20 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del síndrome doloroso pélvico en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicho síndrome doloroso pélvico.

25 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero que lo necesita, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. En una forma de realización, la enfermedad es osteoporosis, artritis reumatoide o metástasis óseas.

30 En una forma de realización, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio en la regulación del remodelado óseo en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. Entre los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales se incluyen tratamientos anti-TNF (por ejemplo, anticuerpo monoclonal, tal como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), y golimumab (Simponi), o una proteína de fusión de receptor circulante, tal como etanercept (Enbrel), un antimetabolito y fármacos antifolato (por ejemplo, metotrexato) o inhibidores de cinasa dirigidos (por ejemplo, inhibidores de la familia JAK, tales como ruxolitinib, tofacitinib, CYT387, lestaurtinib, pacritinib y TG101348). Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como parte de las mismas o diferentes formas de administración, mediante la misma o diferentes vías de administración, y en el mismo o diferentes programas de administración según la práctica farmacéutica estándar conocida por el experto en la materia.

45 En la presente memoria se describe además un compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades que resulta de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar en dicho mamífero, compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. En una forma de realización, la enfermedad que resulta de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo es el síndrome de Raynaud, la fibrosis pulmonar idiopática, la cicatrización (hipertrófica, queloide y otros), la cirrosis, la fibrosis endomiocárdica, la fibrosis auricular, la mielofibrosis, la fibrosis masiva progresiva (pulmón), la fibrosis sistémica nefrogénica, el escleroderma, la esclerosis sistémica, la artrofibrosis y la fibrosis ocular.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto que, al administrarla en un mamífero que necesita dicho tratamiento, resulta suficiente para (i) tratar una enfermedad, condición o trastorno particular que puede tratarse con compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (ii) atenuar, aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. La cantidad de compuesto 1 que se corresponderá con dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como la condición de la enfermedad y su severidad, y la identidad (por ejemplo, el peso) de mamífero que requiere tratamiento, aunque, sin embargo, puede ser rutinariamente determinada por el experto en la materia.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, aunque sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.

El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura, irrigación de heridas, o transdérmica o dérmicamente. El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Puede prepararse otra formulación mediante la mezcla de compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidas por el experto en la materia. Las formulaciones asimismo pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente memoria o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se proporciona además una composición farmacéutica que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, una composición farmacéutica que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para la administración oral. En una forma de realización, una composición farmacéutica que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del dolor en un mamífero. En una forma de realización, el dolor es dolor crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor agudo. En una forma de realización, el dolor es dolor de espalda crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero. En una forma de realización, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendocrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, colangiocarcinoma y sarcoma.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de inflamación o una enfermedad o trastorno inflamatorio en un mamífero. En una forma de realización, la enfermedad inflamatoria es enfermedad pulmonar inflamatoria (tal como asma), cistitis intersticial, síndrome doloroso vesicular, enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y enfermedades inflamatorias de la piel, tales como dermatitis atópica.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo la infección por *Trypanosoma cruzi*, en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de síndrome de Sjögren en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de endometriosis en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de neuropatía periférica diabética en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de prostatitis en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de síndrome doloroso pélvico en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad relacionada con un desequilibrio en la regulación del remodelado óseo.

5

En la presente memoria se proporciona además compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

En la presente memoria se describe además la utilización de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición seleccionada de dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, infección por *Trypanosoma cruzi*, y enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo. En una forma de realización, el dolor es dolor crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor agudo. En una forma de realización, el dolor es dolor de espalda crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea. En una forma de realización, la condición es cáncer. En una forma de realización, la condición es inflamación. En una forma de realización, la condición es una enfermedad neurodegenerativa. En una forma de realización, la condición es infección por *Trypanosoma cruzi*. En una forma de realización, la condición es síndrome de Sjögren. En una forma de realización, la condición es endometriosis. En una forma de realización, la condición es neuropatía periférica diabética. En una forma de realización, la condición es prostatitis. En una forma de realización, la condición es síndrome doloroso pélvico. En una forma de realización, la enfermedad es una enfermedad relacionada con un desequilibrio en la regulación del remodelado óseo. En una forma de realización, la enfermedad es una enfermedad que resulta de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

25

En la presente memoria se proporciona además un medicamento que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del dolor en un mamífero, en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado de compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos, tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), opioides (tales como morfina), antagonistas de receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, moduladores de canales iónicos selectivos de subtipo, anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina y gabapentina), inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (por ejemplo, duloxetina, venlaxina y milnaciprán), inhibidores de cinasa de la familia de JAK (por ejemplo, ruxolitinib o tofacitinib) y antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina). En una forma de realización, en la presente memoria se proporciona un medicamento que comprende compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del dolor en un mamífero en combinación con un AINE.

30

En la presente memoria se proporciona además un medicamento que comprende un agente terapéutico seleccionado de compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como morfina) para el tratamiento del dolor en un mamífero en combinación con compuesto 1 y o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

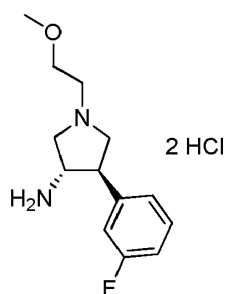
40

Ejemplos

45

Preparación de productos intermedios sintéticos

Preparación A



50

Dihidrocloruro de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3 -amina

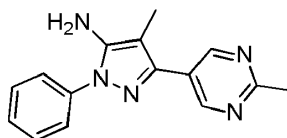
Etapa A: preparación de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-ilcarbamato de terc-butilo: una solución de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (250 mg, 0.89 mmoles, disponible comercialmente), DIEA (0,48 ml, 2,68 mmoles) y 1-bromo-2-metoxietano (149 mg, 1.07 mmoles) en DMF (3

55

ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 60°C durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. Tras dividir entre EtOAc y NaHCO₃ saturado (10 ml cada uno), la capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina (2 x 10 ml cada uno), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, rindiendo (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (250 mg, rendimiento: 83%) en forma de un aceite naranja viscoso. CL-EM (apci) m/z = 339,1 (M+H).

Etapa B: preparación de dihidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina: una solución de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (250 mg, 0.74 mmoles) en HCl 5-6 N en alcohol isopropílico (14.8 ml, 73.9 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo vacío y se trituró con Et₂O, proporcionando el compuesto del título (230 mg, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color beige. CL-EM (apci) m/z = 239.1 (M+H).

Preparación B



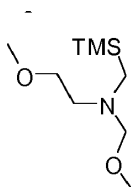
4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (50.5 g, 397.2 mmoles) y fenilhidrazina (39 ml, 397.2 mmoles) en dioxano (100 ml) se calentó a 110°C durante 5 días. La mezcla enfriada se concentró a 1/2 volumen y después se enfrió en hielo y se trituró con Et₂O frío. Se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron extensamente con EtO y se secaron bajo vacío, proporcionando 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (34.69 g, rendimiento: 46%) en forma de unos polvos blancos esponjosos. EM (apci) m/z = 190.1 (M+H).

Etapa B: preparación de sulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluorometano: una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (13,72 g, 72,5 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometilsulfonamida) (27.2 g, 76.1 mmoles) en DMF (100 ml) se trató con DIEA (37.9 ml, 217.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se dividió entre NaHCO₃ saturado (400 ml) y EtOAc (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua (5 x 50 ml) y solución hipersalina (50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc 4:1, proporcionando sulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluorometano (23.1 g, rendimiento: 99%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (apci) m/z = 322.0 (M+H).

Etapa C: preparación de 4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: se agruparon en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2.5 ml), sulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluorometano (900 mg, 2.8 mmoles), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (925 mg, 4.2 mmoles), K₂CO₃ (1.55 g, 11.2 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (324 mg, 0.28 mmoles) y se calentaron a 95°C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla fría se filtró y el filtrado se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2%/DCM, proporcionando el compuesto del título (533 mg, rendimiento: 72%) en forma de un sólido rosa. EM (apci) m/z = 266.1 (M+H).

Preparación C



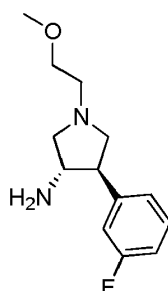
2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina

Etapa A: preparación de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: a una solución en DMSO (15 ml) de 2-metoxietanamina (14.2 ml, 163 mmoles) a 90°C se le añadió una solución en DMSO (10 ml) de (clorometil)trimetilsilano (11.4 ml, 81.5 mmoles) mediante embudo de adición durante 40 minutos. La mezcla se calentó a 90°C durante 3,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos agrupados se

lavaron con solución hipersalina (150 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, proporcionando 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (8.14 g, rendimiento 62%) en forma de un aceite amarillo. EM (apci) m/z = 162.0 (M+H).

5 Etapa B: preparación de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: Una solución en MeOH (2.45 ml) de formaldehído (acuoso al 37%, 4.91 g, 60.6 mmoles) se enfrió a 0°C y se trató con una adición gota a gota de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (8.14 g, 50.5 mmoles). La mezcla bifásica se agitó a 0°C durante 3 horas, después se añadió K_2CO_3 (6.97 g, 50.5 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El aceite amarillo se decantó sobre K_2CO_3 (2.00 g, 14.4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras decantar el aceite amarillo, el K_2CO_3 sólido se lavó con Et_2O (2 x 10 ml) y se agruparon los lavados de Et_2O con el aceite amarillo decantado y se concentraron en un evaporador rotatorio, rindiendo el compuesto del título (9,92 g, rendimiento: 96%) en forma de un aceite amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4.00 (s, 2H). 3.37-3.43 (m, 2H). 3.29 (s, 3H). 3.19 (s, 3H). 2.77-2.82 (m, 2H). 2.18 (s, 2H). 0.00 (s, 9H) ppm.

15 Preparación D



20 (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina

20 Etapa A: preparación de ácido (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico: se trató el ácido (E)-3-(3-fluorofenil)acrílico (25.20 g, 151.7 mmoles) secuencialmente con EtOAc (75 ml) y heptano (75 ml) seguido de TFA (1.17 ml, 15.17 mmoles). La mezcla se introdujo en un baño de agua fría (temperatura interna: 15°C) y se añadió gota a gota 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina [Preparación C] (69.82 g, 197.2 mmoles) desde un embudo de adición durante 20 minutos, añadiendo hielo al baño de agua para mantener la temperatura interna entre 13°C y 19°C durante la adición. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se enfrió (temperatura interna: 13°C) y se añadió gota a gota 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina adicional (Preparación C, 34 g) desde un embudo de adición durante 6 minutos. Se retiró el baño y tras agitar durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta la mitad del volumen. Se añadió heptano (100 ml) y la mezcla se concentró parcialmente, eliminando aproximadamente 150 ml de solvente. Se repitió lo anterior dos veces, eliminando 100 ml de solvente cada vez. La suspensión residual se enjuagó en el fondo del matraz con heptano (50 ml), después se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se filtraron los sólidos, se enjuagaron con heptano (2 x 50 ml) y se secaron al vacío, proporcionando ácido (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico (44.99 g, rendimiento: 111%) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó directamente en la etapa siguiente, asumiendo un rendimiento de 100%. EM (apci) m/z = 268.1 (M+H).

40 Etapa B: preparación de (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamida: a una suspensión de ácido (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico (40.54 g, 151.7 mmoles) en THF (440 ml) se añadieron CDI (31.97 g, 197.2 mmoles) seguido de hidrocloreuro de imidazol (3.171 g, 30.33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se añadió amonio (135.0 ml, 2 M en iPrOH, 270.0 mmoles) mediante el embudo de adición durante 30 minutos. Tras agitar durante 3 horas adicionales, se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron con EtOAc y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml) y se lavó con 25/75 de agua:solución hipersalina (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se secó al vacío, proporcionando (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamide (54.97 g, rendimiento: 136%) en forma de un sólido amarillo que se utilizó asumiendo un rendimiento de 100%. EM (apci) m/z = 267.2 (M+H).

50 Etapa C: preparación de (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina: a una solución de (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamide (29.33 g, 85.90 mmoles) en MeOH (345 ml), en un matraz de fondo redondo de 1 l de 3 cuellos, dotado de sonda de temperatura, enfriado en un baño de hielo, se añadió NaOCl (solución acuosa con 10-15% Cl disponible) (116.3 ml, 189.0 mmoles) desde un embudo de adición durante 20 minutos [la temperatura interna era de entre 7°C y 13°C]. Se retiró el baño de hielo y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, seguido de a 55°C durante 3 horas. Se añadió una solución de KOH (67,48 g, 1203 mmoles) en H_2O (225.9 ml, 12.542 mmoles) y la solución se agitó a 75°C durante 19 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente HCl concentrado (147.1 ml,

4.802 mmoles) durante 30 minutos. Se ajustó el pH a 6 mediante la adición de K_3PO_4 acuoso (al 30% en peso, 155 ml) y la mezcla se concentró parcialmente para eliminar los solventes orgánicos. Se añadió K_3PO_4 acuoso (al 30% en peso, 280 ml) hasta pH 10 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 450 ml). Se concentraron los extractos orgánicos agrupados y se secaron al vacío, proporcionando (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (28.08 g, rendimiento: 91%) en forma de un jarabe de color ámbar oscuro. EM (apci) $m/z = 239.2$ (M+H).

Etapa D: preparación de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina(2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato: se pesó (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (125 mg, 0.52 mmoles) y ácido (2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (222,9 mg, 0,58 mmoles) en un vial de 4 ml, y después se trató con MeOH (1,57 ml), seguido de agua (0,175 ml). Se tapó el vial y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 minutos, después se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 17 horas. Se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron con Et₂O (4 x 0,2 ml) y se secaron al vacío, proporcionando (*3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina(2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato (131.6 mg, rendimiento: 40%) en forma de un sólido blanco. El análisis de SFC quiral de una muestra libre indicó >95% ee. Se utilizó este material como cristales de inóculo en la etapa siguiente:*

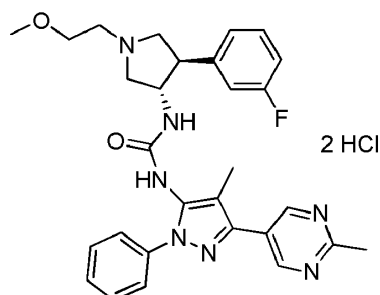
se disolvió (*trans*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (7,39 g, 18,61 mmoles) en MeOH (52.7 ml) y se trató con ácido (2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (10,78 g, 27,91 mmoles) seguido de H₂O (9.3 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 minutos. Se añadieron cristales de inóculo (90 mg) a la solución y la mezcla se dejó que se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtraron los sólidos resultantes, se enjuagaron con Et₂O (4 x 5 ml) y se secaron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (15 ml) y H₂O (2.7 ml), se agitó a 50°C durante 15 minutos, después se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 19 horas. Se filtraron los sólidos, se lavaron con Et₂O (ml) y se secaron al vacío, proporcionando (*3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina(2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato (3.12 g, rendimiento: 27%) en forma de un sólido blanco. El análisis quiral de una muestra libre indicó >99.7% ee.*

Etapa E: preparación de (3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina: una suspensión de (*3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina(2*S*,3*S*)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato (2.89 g, 4.63 mmol) en DCM (25 ml) se lavó con solución acuosa 1 M de NaOH (2 x 15 ml). Las fases acuosas agrupadas se extrajeron con DCM (25 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío, proporcionando (*3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (998 mg, rendimiento: 90%) en forma de un aceite de color beige amarillo. EM (apci) $m/z = 239.2$ (M+H).**

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

Dihidrocloruro de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea

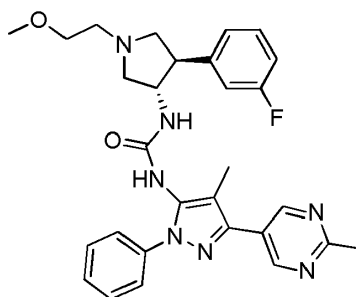


Etapa A: preparación de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea: a una solución de 4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (Preparación B; 61 mg, 0.16 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió trifosgeno (24 mg, 0.08 mmoles) seguido de DIEA (84 μ l, 0.48 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se trató con dihidrocloruro de (*3*S*,4*R*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (Preparación A; 50 mg, 0.16 mmoles) y DIEA (84 μ l, 0.48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla se dividió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH al 2,5-5%/DCM. Las fracciones que contenían el producto se purificaron adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (ACN al 5-*

95%/agua/TFA al 0.1%), proporcionando el compuesto del título tras el tratamiento acuoso básico final (28 mg, rendimiento: 33%) en forma de un sólido blanco. EM (apci) m/z = 530.3 (M+H).

5 Etapa B: preparación de dihidrocloruro de 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: a una solución de 4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Preparación B; 2,56 g, 9,64 mmoles) en DCM (96 ml) enfriada a 0°C se le añadió trifosgeno (1.72 g, 5.78 mmoles) en una porción, seguido de la adición gota a gota de DIEA (8.40 ml, 48.20 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió dihidrocloruro de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (Preparación A; 3.0 g, 9.64 mmoles) a la mezcla en porciones pequeñas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se vertió en agua (100 ml). Tras la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (SNAP, 120 g C18, MeOH al 5 a 75%/agua con HCl al 0,1%) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (3.33 g, rendimiento: 57%) en forma de una espuma de color crema. EM (apci) m/z = 530.3 (M+H).

Ejemplo 2



20 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

25 A una suspensión de 4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Preparación B; 800 mg, 3.02 mmoles) en DCM (15 ml) se le añadió trietilamina (2.1 ml, 15.1 mmoles) seguido de CDI (587 mg, 3.62 mmoles). La mezcla se selló bajo N₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, después se trató con (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (Preparación D; 826 mg, 3.47 mmoles) en DCM (4 ml). Se continuó la agitación durante 100 minutos. La mezcla se dividió entre DCM (60 ml) y agua (100 ml). Tras la separación de fases, la capa de DCM se extrajo con HCl 0,5 N (50 ml) seguido de HCl 0,2 N (2 x 25 ml). Se agruparon los extractos ácidos, se decantaron a un matraz limpio, se introdujeron en un baño de agua a temperatura ambiente y se basificaron con NaOH(aq.) 6 N y después con NaOH(aq.) 1 N a pH 9-10 bajo agitación. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos. Se filtraron los sólidos resultantes, se enjuagaron con agua y éter (3 x 20 ml, cada uno) y se secaron al vacío, proporcionando el compuesto del título (1.44 g, rendimiento: 90%) en forma de un sólido blanco. EM (apci) m/z = 530.3 (M+H).

Ejemplo 3

40 Preparación de (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina

45 Etapa A: preparación de (2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: un matraz se cargó con (clorometil)trimetilsilano (3330.0 g, 1,0 eq.), acetonitrilo (5,28 l) y 2-metoxietanamina (4041.0 g, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 74°C durante 16 horas y después se dejó que la reacción se enfriase hasta 25°C. Se añadió pentano (16 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 minuto. Se separaron las capas. Se añadió de vuelta la capa del fondo (capa de acetonitrilo) al embudo de separación y se añadió pentano (16 l) al embudo de separación. Tras la agitación, se separaron las capas. Se repitió la extracción con pentano (16 l). Las capas de pentano agrupadas se añadieron al embudo de separación y se añadió agua (3.3 l). Tras la agitación, se separaron las capas. Se añadió MeOH (3.0 l) a un reactor de 22 l dotado de vapor, agitación mecánica, condensador, sonda de temperatura de J-Kem y embudo de adición. Se llevó a cabo la destilación atmosférica a 25°C-45°C. Durante la destilación, se añadió solución de pentano al matraz de destilación mediante embudo de adición a una tasa que mantuvo el volumen en aproximadamente 6.6 l hasta que toda la solución de pentano se encontraba en el matraz de destilación. Se continuó la destilación hasta que el volumen total en el matraz era de aproximadamente 6,6 l. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, proporcionando (2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (rendimiento: 72%).

55

Etapa B: preparación de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: se cargó un matraz con (2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (380.0 g, 1.0 eq.), metanol (332 ml) y pentano (193 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo-agua a menos de 5°C. Se añadió solución acuosa al 37% de formaldehído (97.9 ml, 1.2 eq.) a la mezcla de reacción a una tasa que mantenía una temperatura interna inferior a 10°C y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura inferior a 10°C durante 2 horas. Se añadió éter terc-butil-metilíco (700 ml, 5.2 eq.) y agua (300.0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 minuto. Se separaron las capas y se añadió la capa orgánica de vuelta al embudo de separación. Se añadió solución hipersalina (300 ml) al embudo de separación. Se agitó la mezcla y se separaron las capas. Se añadió carbonato potásico, K₂CO₃ (10.0 g) a la capa orgánica, y tras mezclar la capa orgánica, se filtró por un papel de filtro. La torta se enjuagó con éter terc-butil-metilíco. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron, proporcionando 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina en forma de un aceite (rendimiento: 75%).

Etapa C: preparación de ácido *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico: se cargó un matraz con ácido (E)-3-(3,4-difluorofenil)acrílico (57.0 g, 1.0 eq.), acetato de etilo (143 ml) y heptano (143 ml) y la mezcla se agitó. Se añadió ácido trifluoroacético (2.4 ml, 0.1 eq.) y la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura inferior a 20°C. Se añadió 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina mediante embudo de adición a una tasa que mantenía una temperatura interna entre 20°C y 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a una temperatura de entre 10°C y 27°C. Se añadió acetato de etilo (200 ml) al residuo y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó durante la noche a 20°C. Se llevó a cabo la eliminación azeotrópica de impurezas mediante destilación al vacío mediante la adición de heptano en porciones (volumen total: 1200 ml). La suspensión resultante se dejó en reposo durante la noche a 20°C y después se filtró sobre papel de filtro. La torta se enjuagó con heptano y se secó en un horno de vacío a 45°C durante aproximadamente 4 horas, proporcionando ácido *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico (rendimiento: 90%).

Etapa D: preparación de *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamide: un matraz se cargó con ácido *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxílico (98,3 g, 1,0 eq.), carbonil diimidazol (69.8 g, 1.3 eq.), imidazol HCl (7.2 g, 0.2 eq.) y tetrahidrofurano (1000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C y después durante la noche a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) bajo nitrógeno. Se añadió amonio (2,0 M en alcohol isopropílico) (307 ml, 1.8 eq.) a la mezcla de reacción durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró por papel de filtro y los sólidos filtrados se enjuagaron con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida a 37°C. Se añadió acetato de etilo (200 ml) al aceite en bruto resultante y la mezcla se concentró bajo presión reducida a 37°C. Se añadió acetato de etilo (200 ml), agua (500 ml) y NaCl (82.0 g, 4.1 eq.) al residuo y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 minutos a temperatura ambiente. Se separaron las capas y las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida a 37°C, proporcionando *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamide (rendimiento: 99%).

Etapa E: preparación de *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina: se cargó un matraz con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-carboxamide (96,8 g, 1,0 eq.) y metanol (1,450 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Se añadió una solución al 10% de hipoclorito sódico (462.2 ml, 2.2 eq.) mediante embudo de adición a una tasa que mantuviese una temperatura interna inferior a 20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 20°C y después a 55°C durante 1 hora. Se añadió hidróxido potásico (314.6 g, 14.0 eq.) en forma de una solución en agua (100 ml) a la mezcla de reacción durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 72°C-75°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 55°C y se añadió HCl al 37% en peso (583.8 ml, 55.9 eq.) durante 10 minutos para ajustar el pH a un nivel inferior a 2. Se añadió K₃PO₄ tribásico (al 30% en peso, 100,0 ml) para ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 6 y 7. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a 37°C. La mezcla acuosa resultante se transfirió a un embudo de separación y se añadió K₃PO₄ tribásico al 30% en peso (540.0 ml) y K₃PO₄ tribásico al 37% en peso para ajustar el pH a ≥10. Se añadió EtOAc (1000 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 minutos a temperatura ambiente. Se separaron las capas y la capa acuosa se añadió de vuelta al embudo de separación. Se añadió EtOAc (500 ml) al embudo de separación y se agitó la mezcla. Se separaron las capas y las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida a 37°C, proporcionando *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (rendimiento: 99%).

Etapa F: preparación de (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina: se cargó un matraz con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (123.3 g, 1.0 eq.) y metanol (1.603 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido (2S,3S)-2,3-Bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (145.0 g, 1.5 eq.) y agua (295 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. La mezcla de reacción se sembró con (3S,4R)-4-(2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato de (3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (0.5 g, 0.7 eq.). (se prepararon inóculos llevando a cabo la reacción a pequeña escala, lo que proporcionó el producto en forma de un sólido), y la mezcla de reacción se enfrió lentamente a 25°C durante 16 horas. La suspensión se filtró por un papel de filtro. La torta se enjuagó con éter terc-butil metílico (700 ml) y después se secó en un horno de vacío a 45°C durante aproximadamente

4 horas, proporcionando (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-amina (rendimiento de 35% en dos etapas).

Ensayos biológicos

En los ensayos biológicos, el compuesto 1 se refiere a 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea; el compuesto 2 se refiere a 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (dado a conocer en el documento nº WO 2012/158413), y el compuesto 3 se refiere a 1-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)urea (dado a conocer en el documento nº WO 2012/158413).

Ejemplo A

Ensayo de unión de TrkA cinasa

Se determinó la actividad de unión de TrkA en un ensayo de unión a Eu de cinasa TrkA LanthaScreen™. Se incubó TrkA humano recombinante etiquetado con His 5 nM (dominio citoplasmático etiquetado con 6HIS de Invitrogen, nº de catálogo PV3144) con trazador Alexa-Fluor® 236, 4 nM (Invitrogen, nº de catálogo PV5592), anti-His biotinilado 2 nM (Invitrogen, nº de cat. PV6090) y estreptavidina marcada con europio 2 nM (Invitrogen, nº de cat. PV5899), en tampón (MOPS 25 mM, pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, Triton X-100 al 0.005%). Se añadieron diluciones en serie de tres veces del compuesto 1, compuesto 2 o compuesto 3 en DMSO a un porcentaje final de 2% de DMSO. Tras 60 minutos de incubación a 22°C, se midió la reacción utilizando el lector de placas multimodo EnVision (PerkinElmer) mediante detección dual de longitudes de onda TR-FRET a 615 nM y 665 nM. Se calculó el porcentaje de control utilizando un factor de emisión ratiométrico. Se determinó el valor de IC₅₀ mediante el ajuste de un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control.

El compuesto 1 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 1.1 nM al someterlo a ensayo en el ensayo de Ejemplo A. El compuesto 2 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 1.5 nM al someterlo a ensayo en el ensayo del Ejemplo A. El compuesto 3 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 1.7 nM al someterlo a ensayo en el ensayo del Ejemplo A.

Ejemplo B

Ensayo celular de TrkA

Se sembraron células CHO-K1 transfectadas con TrkA de tipo salvaje humano en una placa de fondo plano de 96 pocillos a razón de 3x10⁵ células/pocillo en medio DMEM completo que contenía FBS al 10% y se dejó que se adhiciesen durante 24 horas a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, se sustituyó el medio por medio de ensayo libre de suero completo y las células se sometieron a ayuno de suero durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. Las células se trataron con compuesto 1, 2 o 3 utilizando diluciones en serie 1:3 con concentraciones finales comprendidas entre 1 µM y 152 pM. El compuesto se incubó sobre las células durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, las células se estimularon con una concentración final de 30 ng/ml de NGF humano durante 7 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Se eliminó el medio y las células se lisaron con tampón de lisis que contenía inhibidores de fosfatasa y de proteasa. Se midió fosfo-TrkA mediante ELISA (R&D, nº de catálogo DYC2578). El ELISA capturó el TrkA total y detectó el total de fosfo-tirosina. Se midió la densidad óptica en cada pocillo utilizando un lector Versamax a una longitud de onda de 450 nm. Se determinaron los valores de IC₅₀ mediante ajuste de un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control.

El compuesto 1 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 1.9 nM al someterlo a ensayo en el ensayo de Ejemplo B. El compuesto 2 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 1.3 nM al someterlo a ensayo en el ensayo del Ejemplo B. El compuesto 3 presentaba un valor medio de IC₅₀ de 6.1 nM al someterlo a ensayo en el ensayo del Ejemplo B.

Ejemplo C

Lavado de microsomas humanos y de hepatocitos humanos de los compuestos 1, 2 y 3

Incubaciones de microsomas hepáticos

Se preparó una solución tampón de ensayo de fosfato potásico (KPB) 100 mM de la manera siguiente: Se disolvió tanto KH₂PO₄ como K₂HPO₄ separadamente en agua de grado reactivo, resultando en concentraciones finales de 100 mM. Se preparó una mezcla 75:25 v/v de K₂HPO₄:KH₂PO₄ y se ajustó el pH de la solución a 7.4 utilizando soluciones diluidas de HCl o NaOH. Se prepararon soluciones madre de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 a una concentración de 10 mM (compuesto activo) en DMSO. La solución madre se diluyó inmediatamente antes de la utilización a 2.5 µM utilizando la solución de KPB para crear el estándar de trabajo. Todos los compuestos de ensayo eran completamente solubles en DMSO según la inspección visual a temperatura ambiente. Se preparó solución de regeneración de NADPH (NRS) el día del análisis mediante la dilución e un volumen de NADP⁺ 17

mg/ml con un volumen de glucosa-6-fosfato 78 mg/ml (ambos preparados en KPB, pH 7.4) y 7.9 volúmenes de MgCl₂ 20 mM. Las concentraciones finales de NADP⁺ y glucosa-6-fosfato eran de 1.7 mg/ml y 7.8 mg/ml, respectivamente. Inmediatamente antes de la utilización, se activó el NRS mediante la adición de 10 µl de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (150 unidades/ml en KPB, pH 7.4) por ml de solución madre de NRS. Se diluyeron microsomas hepáticos a una concentración de 2.5 mg de proteína/ml utilizando KPB.

Para los compuestos 1, 2 y 3, y cada control positivo (es decir, dextrometorfano, diazepam, diltiazem, fenacetina, tolbutamida y verapamilo), se añadieron 20 µl de solución estándar de trabajo 2.5 µM de compuesto de ensayo y 20 µl de microsomas (2.5 mg de proteína/ml) a cada pocillo de una placa de polipropileno de 96 pocillos (Costar, VWR, West Chester, PA) por duplicado. Las placas se introdujeron en un incubador a 37°C durante 5 minutos antes de añadir la solución inicial. Se añadió una alícuota de 10 µl de la solución de NRS a cada pocillo original para iniciar el metabolismo. La concentración del compuesto de ensayo al inicio de la incubación era de 1 µM. Se preparó una placa de incubación para cada punto temporal (es decir, 0 y 20 minutos). Las incubaciones se llevaron a cabo a 37°C y con 100% de humedad relativa. En cada punto temporal, se sacó la placa de incubación apropiada del incubador y se añadió a cada pocillo una solución que contenía estándar interno (150 µl, 0,25 µM marcado en acetonitrilo al 60%). La placa se centrifugó inmediatamente en una centrifuga a 2.095 x g durante 7 minutos a temperatura ambiente utilizando una centrifuga de laboratorio Allegra (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Se transfirió una alícuota de 200 µl del sobrenadante a cada pocillo de una placa poco profunda de 96 pocillos (Costar). Las placas se sellaron utilizando alfombrillas de placas reutilizables.

Incubaciones de hepatocitos

Se prepararon soluciones madre de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 a una concentración de 10 mM (compuesto activo) en DMSO. Se evaluaron las estabildades in vitro de los compuestos 1, 2 y 3 (1 µM) en presencia de hepatocitos de la manera siguiente. Los hepatocitos crioconservados se descongelaron, se aislaron de los medios utilizados para el transporte y se diluyeron a una densidad de 1 x 10⁶ células viables/ml, siguiendo las directrices del proveedor, utilizando medio de Eagle modificado por Dulbecco, IX, rico en glucosa (DMEM, Invitrogen, Carlsbad, CA). Se determinó la viabilidad mediante exclusión de azul tripán utilizando un hemocitómetro (3500 Hausser, VWR, West Chester, PA). Las soluciones madre 10 mM de los compuestos 1, 2 y 3 se diluyeron a 2 µM utilizando DMEM complementado para crear el estándar de trabajo. Se añadió una alícuota de 20 µE de compuesto de ensayo o de control (es decir, antipirina, diazepam, diltiazem, lorazepam, propanolol, verapamilo y 7-etil-10-hidroxycampotetcina [SN-38]) a cada pocillo de ensayo de una placa de polipropileno de 96 pocillos (Costar, VWR, West Chester, PA) inmediatamente seguida de la adición de 20 µl de la suspensión de hepatocitos. Se preparó una placa de incubación para cada punto temporal (es decir, 0, 60 y 120 minutos), preparando las muestras por duplicado. Las incubaciones se llevaron a cabo a 37°C y con 100% de humedad relativa. En cada punto temporal, se sacó la placa de incubación apropiada del incubador y se añadió a cada pocillo una solución que contenía estándar interno (200 µl, labetalol 0.25 µM en acetonitrilo al 60%). La placa se mezcló a 700 rpm durante 1 minuto en un agitador de placas (agitador de microtitulación Digital IKA MTS 2/4, VWR) y se centrifugó inmediatamente en una centrifuga a 2,095 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente utilizando una centrifuga de laboratorio Allegra (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Se transfirió una alícuota de 200 µl del sobrenadante a cada pocillo de una placa poco profunda de 96 pocillos (Costar). Las placas se sellaron utilizando alfombrillas de placas reutilizables.

Cálculos

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando BioAssay Enterprise. Las proporciones de superficies medias de los picos se calcularon promediando las proporciones de superficies de pico (n=2) de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3, y el estándar interno para cada muestra. Se calculó el porcentaje remanente mediante la determinación de la proporción de la superficie de pico en cada punto temporal a la proporción de superficie de pico de las muestras de tiempo cero. Se determinó la tasa de pérdida de compuesto de ensayo (k_m) mediante regresión lineal de -ln(f(t)) frente al tiempo. La regresión utilizó la forma "y = mx"; por lo tanto, el modelo forzó un corte de 100% remanente y asumía que el metabolismo seguía una cinética de primer orden. Se determinó el t_{1/2} dividiendo ln(2) por k_m. El lavado intrínseco predicho (CL_{int}) se calculó escalando la semivida in vitro para la estabilidad de cada uno de los compuestos 1, 2 y 3 utilizando los factores de escalado físicos y fisiológicos listados en la Tabla 5 y utilizados en la ecuación siguiente:

$$CL_{int} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \left(\frac{D \cdot W}{C} \right) \quad \text{Eq. 1}$$

donde D es el número de hepatocitos por unidad de masa de hígado para una especie particular. W es la masa media de hígado presente por unidad de peso de animal, y C es el número de hepatocitos presente durante las incubaciones por unidad de volumen. El lavado hepático predicho (CL_h) se calculó utilizando los factores de escalado físico y fisiológico listados en la Tabla 5 y utilizados en la ecuación a continuación:

$$CL_h = \frac{CL_{int} \cdot Q}{CL_{int} + Q}$$

5 donde Q es el flujo sanguíneo hepático dependiente de especie. No se realizó ningún ajuste para la fracción no unida del compuesto de ensayo (f_u). Se determinó la proporción de extracción hepática predicha (ER) mediante el cálculo de la proporción entre el CL_h predicho y el flujo sanguíneo hepático.

$$ER = \frac{CL_h}{Q}$$

10 Tabla 5

Especie	W ^a	Q ^b	D (mic.) ^c	D (hep.) ^d
Ratón	87.0	90	50	1.20E+08
Rata	45.0	70	45	1.35E+08
Conejo	30.8	71	78	1.20E+08
Perro	32.0	35	55	1.20E+08
Mono	32.0	44	60	1.20E+08
Ser humano	25.7	20	53	1.20E+08

a) W = masa media de hígado (g) por unidad de masa de animal (kg).
 b) Q = flujo sanguíneo hepático medio (ml/min/kg).
 c) D (mic.) = cantidad de proteína relacionada con citocromo P450 (mg) por unidad de masa de hígado (g). d) D (hep.) = número de hepatocitos por unidad de masa de hígado (g).

Ejemplo D

Farmacocinética en ratas Sprague-Dawley macho

15 Se formuló cada uno de los compuestos 1, 2 y 3 mediante la adición de compuesto (seco) a Trappsol® al 20% (hidroxipropil-beta-ciclodextrina, CDT, Inc.) (aq.), pH 5.0, y se agitó con vórtex hasta conseguir una suspensión (PO) o solución (IV) homogénea.

20 Para la administración intravenosa, los animales fueron anestesiados con isoflurano al 3%, O₂ equilibrado. Se administró 1 mg/kg de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 a un volumen de dosis de 1 ml/kg en la vena lateral de la cola. Se extrajo sangre de la vena lateral opuesta de la cola mientras el animal se encontraba bajo anestesia (isoflurano al 3% equilibrado con O₂, 0.2 ml/punto temporal) en tubos con Na-EDTA (al 1.5% v/v) en los puntos temporales siguientes: 1, 5, 15, 30 minutos y 1, 2, 4, 8 y 24 horas, y se mezclaron a fondo.

25 Para la administración oral, las ratas recibieron una única dosis oral tras ayuno durante la noche. Se extrajo sangre de la vena lateral de la cola mientras el animal se encontraba bajo anestesia de isoflurano al 3% equilibrado con O₂ (0.2 ml/punto temporal) en tubos con Na-EDTA (al 1.5% v/v) en los puntos temporales siguientes: 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 24 y 26 horas, y se mezclaron a fondo. Tras la recolección de sangre de las 24 horas, los animales recibieron nuevamente dosis orales y se recogió plasma y cerebro 2 horas después de la dosis para el análisis de compuestos. Los cerebros se perfundieron con solución salina antes de la extracción, se pesaron y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido hasta el análisis mediante CLM/EM. Se separó el plasma mediante centrifugación a 14.000 rpm durante 10 minutos y se transfirieron las muestras de plasma a tubos de placa de 96 pocillos con tapones de goma y se almacenaron a 20 ± 5 °C hasta el análisis.

Análisis de plasma

35 Se preparó una única curva de calibración de 12 puntos en primer lugar diluyendo en serie (3 veces) una solución madre 40 µg/ml de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 en DMSO, proporcionando soluciones estándares. A continuación, se añadió plasma (20 µl) a la placa de extracción y se añadieron 2.5 µl de cada solución estándar al plasma no expuesto. A continuación, se añadió una solución madre de un estándar interno (10.0 µl de 2.5 µg/ml en acetonitrilo) a cada estándar y solución de muestra. El material proteico se precipitó a partir de 20 µl de plasma con la adición de 317.5 µl de acetonitrilo para un volumen total de 350 µl. Las muestras se agitaron con vórtex durante 5 minutos y se centrifugaron en una centrifuga Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA) durante 15 minutos a aproximadamente 1,500 x g a 4°C. Se transfirió una alícuota de 100 µl e cada sobrenadante mediante una pipeteadora Personal de 550 µl (Apricot Designs, Monrovia, CA) a placas de 96 pocillos y se diluyó 1:1 con agua de grado HPLC. Las placas resultantes se sellaron con alfombrillas de placas y se analizó la cantidad de compuesto en el plasma mediante CL-EM/EM.

50 El sistema de CL-EM/EM comprendía un automuestreador HTC-PAL (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC), una HPLC HP1100 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo

API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA). La retención cromatográfica del analito y el estándar interno se consiguió utilizando una columna Phenomenex® Synergi 4 μ Hydro-RP 80A (2.1 x 30 mm, tamaño de partícula: 4 μ m; Phenomenex, Torrance, CA) junto con condiciones de gradiente utilizando las fases móviles A (acetato amónico 10 mM en ácido fórmico acuoso al 0.1% y alcohol isopropílico al 1%) y B (acetato amónico 10 mM en 89.9% de acetonitrilo, 10% de metanol y 0.1% de ácido fórmico). El tiempo de migración total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 3.5 minutos y el caudal, de 0.8 ml/minuto. El solvente B se incrementó de 5% a 95% en 1.0 minuto, se mantuvo a 95% durante 1.0 minuto y después se redujo a 5% en 0.1 minutos.

Tiempo (min.)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
2.25	5	95
2.35	95	5
3.50	95	5

10

Análisis de cerebro

Se preparó una única curva de calibración de 12 puntos en primer lugar diluyendo en serie (3 veces) soluciones madre de 40 μ g/ml de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 en DMSO. Se preparó el homogeneizado de cerebro mediante la adición de 5.0 ml de agua a tubos cónicos de 50 ml que contenían los cerebros. El contenido de los tubos se homogeneizó utilizando un homogeneizador multimuestra Omni-Prep (Kennesaw, GA) a 22,000 rpm durante 180 segundos. Se añadió el homogeneizado (100 μ l) a la placa de extracción y se añadieron 2.5 μ l de cada solución estándar al homogeneizado cerebral no expuesto. A continuación, se añadió una solución madre de un estándar interno (10.0 μ l de 2.5 μ g/ml en acetonitrilo) a cada estándar y solución de muestra. El material proteico se precipitó a partir de 100 μ l de homogeneizado tumoral de ratón con la adición de 237.5 μ l de acetonitrilo para un volumen total de 350 μ l. Las muestras se agitaron con vórtex durante 5 minutos y se centrifugaron en una centrífuga Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA) durante 15 minutos a aproximadamente 1,500 x g a 4°C. Se transfirió una alícuota de 100 μ l e cada sobrenadante mediante una pipeteadora Personal de 550 μ l (Apricot Designs, Monrovia, CA) a placas de 96 pocillos y se diluyó 1:1 con agua de grado HPLC. Las placas resultantes se sellaron con alfombrillas de placas y se analizó la cantidad de compuesto en el cerebro mediante CL-EM/EM.

El sistema de CL-EM/EM comprendía un automuestreador HTC-PAL (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC), una HPLC HP1100 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA). La retención cromatográfica del analito y el estándar interno se consiguió utilizando una columna Phenomenex® Synergi 4 μ Hydro-RP 80A (2.1 x 30 mm, tamaño de partícula: 4 μ m; Phenomenex, Torrance, CA) junto con condiciones de gradiente utilizando las fases móviles A (acetato amónico 10 mM en ácido fórmico acuoso al 0.1% y alcohol isopropílico al 1%) y B (acetato amónico 10 mM en 89.9% de acetonitrilo, 10% de metanol y 0.1% de ácido fórmico).

Tiempo (min.)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
2.25	5	95
2.35	95	5
3.50	95	5

35

El tiempo de migración total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 3.5 minutos y el caudal, de 0.8 ml/minuto. El solvente B se incrementó de 5% a 95% en 1.0 minuto, se mantuvo a 95% durante 1.0 minuto y después se redujo a 5% en 0,1 minutos. La detección mediante espectrometría de masas de los analitos se llevó a cabo utilizando el modo de ionización ESI+. Se optimizó la corriente iónica durante la infusión de una solución madre de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3. Se midieron las respuestas de los analitos mediante la monitorización de múltiples reacciones (MRM) de las transiciones únicas a cada compuesto. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante el modelo no compartimentado establecido utilizando un software propietario del propio laboratorio (Sherlock, versión 2.1). Se calcularon las AUC utilizando integración trapezoidal lineal.

45

Ejemplo E

Farmacocinética en perros

Se preparó una formulación de dosis IV para la administración de una dosis de 1 mg/kg en un volumen de dosis de 1 ml/kg de la manera siguiente. El vehículo para la formulación era Trappsol® al 20% (hidroxipropil-beta-

50

ciclodextrina, CDT, Inc.) (aq.) en agua. Se añadió un volumen final del vehículo a cada uno de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 (en forma de compuestos secos) y la mezcla se agitó hasta obtener una solución homogénea. El pH final de la solución final era de 7. La solución se filtró utilizando un filtro de 0.2 µm antes de la administración en el animal.

5 Perros Beagle macho recibieron una única dosis oral tras ayuno durante la noche. Se recogió sangre/plasma (1.5 ml/punto temporal) en tubos de recolección de sangre con K₂EDTA en los puntos temporales posdosis siguientes: 0, 1, 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 48 horas, y se mezclaron a fondo. Se recogieron muestras de sangre de las venas yugular, cefálica o sáfena de animales conscientes. Las muestras de sangre se mantuvieron sobre
10 hielo hasta el procesamiento para plasma. Las muestras de sangre se centrifugaron a 3,200 rpm durante 10 minutos a aproximadamente 5°C. Las muestras de plasma se transfirieron directamente a tubos de placas de 96 pocillos (MatrixTech, 0.75 ml). Se colocaron tapas inyectables de goma en los tubos de placas de 96 pocillos. Las muestras de plasma se almacenaron a -20 ± 5°C hasta el análisis.

15 Análisis de plasma

Se preparó una única curva de calibración de 12 puntos en primer lugar diluyendo en serie (3 veces) una solución madre 40 µg/ml de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 en DMSO, proporcionando soluciones estándares. A continuación, se añadió plasma (20 µl) a la placa de extracción y se añadieron 2.5 µl de cada solución estándar al plasma no expuesto. A continuación, se añadió una solución madre de un estándar interno (10.0 µl de 2.5 µg/ml en acetonitrilo) a cada estándar y solución de muestra. El material proteico se precipitó a partir de 20 µl de plasma con la adición de 317.5 µl de acetonitrilo para un volumen total de 350 µl. Las muestras se agitaron con vórtex durante 5 minutos y se centrifugaron en una centrifuga Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA) durante 15 minutos a aproximadamente 1,500 x g a 4°C. Se transfirió una alícuota de 100 µl e cada sobrenadante mediante una pipeteadora Personal de 550 µl (Apricot Designs, Monrovia, CA) a placas de 96 pocillos y se diluyó 1:1 con agua de grado HPLC. Las placas resultantes se sellaron con alfombrillas de placas y se analizó la cantidad de compuesto en el plasma mediante CL-EM/EM.

El sistema de CL-EM/EM comprendía un automuestreador HTC-PAL (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC), una HPLC HP1100 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA). La retención cromatográfica del analito y el estándar interno se consiguió utilizando una columna Phenomenex® Synergi 4µ Hydro-RP 80A (2.1 x 30 mm, tamaño de partícula: 4 µm; Phenomenex, Torrance, CA) junto con condiciones de gradiente utilizando las fases móviles A (acetato amónico 10 mM en ácido fórmico acuoso al 0.1% y alcohol isopropílico al 1%) y B (acetato amónico 10 mM en 89.9% de acetonitrilo, 10% de metanol y 0.1% de ácido fórmico). El tiempo de migración total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 3,5 minutos y el caudal, de 0.8 ml/minuto. El solvente B se incrementó de 5% a 95% en 1.0 minuto, se mantuvo a 95% durante 1.0 minuto y después se redujo a 5% en 0.1 minutos.

Tiempo (min.)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
2.25	5	95
2.35	95	5
3.50	95	5

40 La detección mediante espectrometría de masas de los analitos se llevó a cabo utilizando el modo de ionización ESI+. Se optimizó la corriente iónica durante la infusión de una solución madre de compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3. Se midieron las respuestas de los analitos mediante la monitorización de múltiples reacciones (MRM) de las transiciones únicas a cada compuesto. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante el modelo no compartimentado establecido utilizando un software propietario del propio laboratorio (Sherlock, versión 2.1). Se calcularon las AUC utilizando integración trapezoidal lineal.

Ejemplo F

50 Ensayo de hERG FASTPatch®

Se utilizó este ensayo para medir los efectos del compuesto 1, el compuesto 2 y el compuesto 3 sobre canales de potasio de hERG clonados expresados en células renales embrionarias humanas (HEK293). Se evaluaron los efectos in vitro del compuesto 1, el compuesto 2 y el compuesto 3 sobre la corriente de los canales de potasio de hERG (gen Ether-à-go-go humano) (una variable sustitutiva de IKr, el componente de activación rápida de la corriente rectificadora retardada de potasio cardiaco) expresada en células de mamífero, a temperatura ambiente utilizando un QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca), un sistema automático paralelo de pinza de parche. Se evaluó el artículo de ensayo a 0.3, 1, 3, 10, 30 y 100 µM, sometiendo a ensayo cada concentración en

tres o más células ($n \geq 3$). La duración de la exposición a cada concentración de artículo de ensayo era de 3 minutos. Un control positivo confirmó la sensibilidad del sistema de ensayo a la inhibición de hERG.

Ejemplo G

5

Ensayo de unión de cinasa p38

Se determinó la actividad de unión de p38 α en un ensayo de unión a Eu de cinasa LanthaScreen™ de p38 α . Se incubaron 5 nM de p38 α humano recombinante etiquetado con GST inactivo (dominio citoplasmático etiquetado con GST de Invitrogen, n° de catálogo PV3305) con trazador 199 Alexa-Fluor® 5 nM (Invitrogen, n° de catálogo PV5830) y anticuerpo anti-GST marcado con europio 2 nM (Invitrogen, n° de cat. PV5594), en tampón ([Na⁺] HEPES 25 mM, pH 7.3, MgCl₂ 10 mM, TNaVO₄ 100 μ M). Se añadieron diluciones en serie de tres veces del compuesto 1 en DMSO a un porcentaje final de 2% de DMSO. Tras 60 minutos de incubación a 22°C, se midió la reacción utilizando el lector de placas multimodo EnVision (PerkinElmer) mediante detección dual de longitudes de onda TR-FRET a 615 nM y 665 nM. Se calculó el porcentaje de control utilizando un factor de emisión ratiométrico. Se determinó el valor de IC₅₀ mediante el ajuste de un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control. Se encontró que el compuesto 1 era 1000 más potente contra TrkA que p38 α .

Ejemplo H

20

Perfilado de cinasas fuera de diana

Se sometió a ensayo el compuesto 1 para actividad de cinasa fuera de diana a una concentración de 10 μ M en Millipore, Inc., en su servicio de KinaseProfiler™ contra todas las cinasas disponibles en su panel completo de cinasas. El compuesto 1 se sometió a ensayo por duplicado a una concentración de ATP próxima a la Km de cada cinasa individual según las especificaciones de Millipore. Se muestran los resultados en la tabla, a continuación. Los datos se expresan en porcentaje del control (POC) y son medias de dos réplicas.

En el KinaseProfiler™ el compuesto 1 mostró una notable e inesperada selectividad para la inhibición de TrkA frente a otras cinasas en el panel. De hecho, el compuesto 1 era en gran parte inactivo contra cinasas fuera de diana a una concentración de 10 μ M, de esta manera, no se esperaría que inhibiese las cinasas fuera de diana a dosis terapéuticas en mamíferos. La capacidad del compuesto 1 de inhibir selectivamente la ruta de Trk sin inhibir otras cinasas fuera de diana se traduciría en un perfil farmacológico esencialmente libre de efectos secundarios relacionados con la inhibición de las cinasas fuera de diana. Dicho perfil farmacológico representaría un enfoque más seguro en el tratamiento del dolor, la inflamación, el cáncer y determinadas enfermedades de la piel de lo informado anteriormente.

Cinasa	Compuesto 1
	POC medio
AKT1	104
AKT2	104.5
AKT3	113.5
DMPK	98.5
GRK5	100
GRK6	98
GRK7	101
MRCKalfa	90.5
MRCKbeta	106.5
MSK1	129
MSK2	116.5
p70S6K	104
PDK1	104
PKAC-alfa	129.5
PKCalfa	98.5
PKCbetaI	102.5
PKCbetaII	99.5
PKCdelta	102
PKCepsilon	101.5
PKCeta	100
PKCgamma	98
PKCiota	91
PKCtheta	128.5
PKCzeta	97.5
PRK2	116

ES 2 746 530 T3

Cinasa	Compuesto 1
	POC medio
PRKG1alpha	109.5
PRKG1beta	95.5
PrkX	115.5
ROCK-I	98.5
ROCK-II	105.5
Rsk1	102
Rsk2	93
Rsk3	107.5
Rsk4	105.5
SGK1	105
SGK2	112
SGK3	112.5
eEF-2K	112.5
mTOR	97.5
mTOR/FKBP12	105.5
AMPK(A1/B1/G1)	102.5
ARK5	104.5
BrSK1	98
BrSK2	104
CAMK1	104.5
CAMK1d	130
CAMK2b	147.5
CAMK2d	97.5
CAMK2g	97
CAMK4	100
CHK1	109
CHK2	102.5
DAPK1	114
DAPK2	97
DAPK3	105.5
DCAMKL2	135
DRAK1	129.5
LKB1	104.5
MAPKAP-K2	115
MAPKAP-K3	99
MAPKAP-K5	89.5
MARK1	100
MARK2	109.5
MELK	105.5
MKNK2	111
MYLK	106.5
PASK	137.5
PhKgamma2	108
Pim-1	103.5
Pim-2	117.5
Pim-3	106.5
PKD1	94.5
PKD2	94.5
SIK	108
STK33	101
TSSK1	104
TSSK2	108.5
CK1 _γ	91.5
CK1 delta	104
CK1gamma1	78.5
CK1gamma2	61.5
CK1gamma3	104.5
VRK2	96
CDK1/ciclinaB	108
CDK2/ciclinaA	94.5
CDK2/ciclinaE	102

ES 2 746 530 T3

Cinasa	Compuesto 1
	POC medio
CDK3/ciclinaE	94.5
CDK5/p25	115
CDK5/p35	97
CDK6/cyclinD3	99.5
CDK7/ciclinaH/MAT1	99
CDK9/ciclinaT1	112
CLK2	102
CLK3	94.5
DYRK2	102
ERK1	94.5
ERK2	100
GSK3alfa	109.5
GSK3beta	112
HIPK1	98.5
HIPK2	101.5
HIPK3	90
JNK1alfa1	95
JNK2alfa2	98.5
JNK3	114.5
MSSK1	127.5
NLK	94.5
p38alfa	107.5
p38beta	102
p38delta	105
p38gamma	114.5
SRPK1	96
SRPK2	96.5
AURKA	115
CK2alfa2	106
Haspin	96.5
IKKalfa	101.5
IKKbeta	104.5
NEK11	94
NEK2	95
NEK3	104.5
NEK6	96
NEK7	104
Pik1	99.5
Pik2	101
Pik3	100.5
TBK1	114.5
TLK2	101.5
ULK2	106
ULK3	107.5
WNK2	92.5
WNK3	115.5
LOK	125.5
MAP3K5	101
MAP4K2	101
MEK1	103.5
MINK	105
MKK4 m	125
MKK6	107.5
MKK7	125
MST1	107.5
MST2	102
MST3	103.5
PAK2	105.5
PAK4	97
PAK5	111
PAK6	114.5

ES 2 746 530 T3

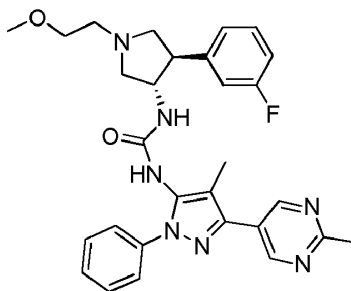
Cinasa	Compuesto 1
	POC medio
TAO1	96
TAO2	100
TAO3	103
Abl2	110.5
Abl-P	110.5
ALK	89
Axl	115.5
BLK	82.5
Bmx	91.5
BTK	114
CSK	100
DDR2	121.5
EGFR	95.5
EphA1	94.5
EphA2	92.5
EphA3	95.5
EphA4	98
EphA5	109.5
EphA7	109
EphA8	110
EphB1	105.5
EphB2	98
EphB3	89.5
EphB4	102
ErbB4	107.5
FAK	100.5
FAK2	92.5
Fer	103.5
Fes	102.5
FGFR1	117
FGFR2	99
FGFR3	108
FGFR4	105
Fgr	106
Flt1	97
Flt3	102
Flt4	98.5
Fms	103
Fyn	96.5
Hck	108.5
IGF-1R	80.5
IGF-1R Activado	105
IR	84.5
IR Activado	105.5
IRR	104.5
ITK	104
JAK2	126
JAK3	95.5
KDR	102.5
KIT	97.5
Lck	94
Lyn	104.5
Mer	147.5
Met	124.5
MuSK	95
PDGFRalfa	96
PDGFRbeta	96
PTK5	105
PTK6	106
Ret	111.5
Ron	100

ES 2 746 530 T3

Cinasa	Compuesto 1
	POC medio
Ros	112.5
Rse	102.5
Src	120
Syk	95.5
TEC Activado	97
Tie2	82
TNK2	93.5
TrkA	2.5
TrkB	1.5
Txk	67
Sí	98.5
ZAP-70	104.5
ALK4	106.5
c-RAF	101
IRAK1	103
IRAK4	98
LIMK1	98
MLK1	109.5
RIPK2	90.5
TAK1-TAB1	101.5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto



5

1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es una sal dihidrocloruro de 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidín-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidín-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea.

3. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicha composición farmacéutica se formula para la administración oral, preferentemente dicha composición farmacéutica se encuentra en la forma de un comprimido o una cápsula.

20 5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 para la utilización en terapia.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionada/o de entre el grupo que consiste en dolor, cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infección por *Trypanosoma cruzi*, síndrome de Sjögren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación del remodelado óseo, y enfermedades que resultan de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.

25

7. Compuesto para la utilización según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o el trastorno tratada/o es el dolor.

30

8. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en el que dicho dolor es el dolor crónico, preferentemente el dolor de espalda crónico.

35 9. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en el que dicho dolor es el dolor agudo.

10. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en el que dicho dolor se selecciona de entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor asociado al cáncer, dolor asociado a fractura ósea y dolor asociado a cirugía.

40

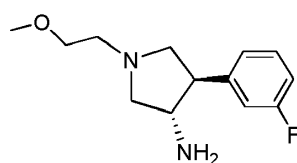
11. Compuesto para la utilización según la reivindicación 10, en el que dicho dolor neuropático es un dolor asociado a una neuropatía periférica diabética.

45 12. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en combinación con una cantidad eficaz de por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, esteroides, analgésicos, opioides, antagonistas de receptor de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, moduladores de canales iónicos selectivos de subtipo, anticonvulsivos, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina duales, inhibidores de cinasa de la familia JAK y antidepresivos tricíclicos.

50 13. Compuesto para la utilización según la reivindicación 12, en el que el analgésico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

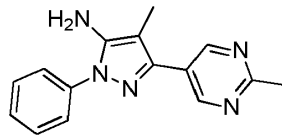
55 14. Compuesto para la utilización según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria, preferentemente seleccionada de entre el grupo que consiste en enfermedades pulmonares inflamatorias, cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa, enfermedades intestinales inflamatorias y enfermedades de la piel inflamatorias.

- 5 15. Compuesto para la utilización según la reivindicación 14, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes anti-TNF, fármacos antifolato y antimetabolito e inhibidores de cinasa dirigidos.
16. Compuesto para la utilización según la reivindicación 15, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept, metotrexato, ruxolitinib, tofacitinib, CYT387, lestauritinib, pacritinib y TG101348.
- 10 17. Compuesto para la utilización según la reivindicación 6, en el que la enfermedad es una enfermedad que resulta de la señalización aberrante del factor de crecimiento del tejido conectivo.
- 15 18. Compuesto para la utilización según la reivindicación 17, en el que la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en síndrome de Raynaud, fibrosis pulmonar idiopática, cicatrización (hipertrófica, queloides y otras), cirrosis, fibrosis endomiocárdica, fibrosis auricular, mielofibrosis, fibrosis masiva progresiva (pulmonar), fibrosis sistémica nefrótica, escleroderma, esclerosis sistémica, artrofibrosis y fibrosis ocular.
19. Compuesto para la utilización según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad es el cáncer.
- 20 20. Compuesto para la utilización según la reivindicación 19, en el que dicho cáncer es un cáncer que presenta una desregulación de TrkA.
21. Compuesto para la utilización según la reivindicación 20, en el que la desregulación de TrkA comprende una o más traslocaciones o inversiones cromosómicas que dan como resultado unas fusiones de gen de TrkA.
- 25 22. Compuesto para la utilización según la reivindicación 21, en el que la fusión de gen de TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, TP53-TrkA, RNF213-TrkA, RABGAP1L-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, o TPR-TrkA.
- 30 23. Compuesto para la utilización según la reivindicación 22, en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma papilar tiroideo, glioblastoma multiforme, carcinoma colorrectal, melanoma, colangiocarcinoma o sarcoma.
- 35 24. Compuesto para la utilización según la reivindicación 20, en el que la desregulación de TrkA comprende una o más eliminaciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA, siendo dicho cáncer preferentemente leucemia mieloide aguda, carcinoma neuroendocrino de células grandes o neuroblastoma.
- 40 25. Compuesto para la utilización según la reivindicación 20, en el que la desregulación de TrkA es la sobreexpresión de TrkA de tipo salvaje (activación autocrina), siendo dicho cáncer preferentemente carcinoma de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello o carcinoma gástrico.
- 45 26. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, en combinación con una cantidad eficaz de por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre uno o más terapias o agentes quimioterápicos adicionales, seleccionándose preferentemente dicha/o terapia o agente quimioterápico adicional de entre radioterapia, quimioterápicos citotóxicos, tratamiento dirigido a tirosina cinasa, moduladores de la apoptosis, inhibidores de la transducción de señales, terapias inmunodirigidas y terapias dirigidas a la angiogénesis.
- 50 27. Compuesto para la utilización según la reivindicación 26, en el que dicho agente quimioterápico se selecciona de entre tratamiento dirigido a tirosina cinasa.
28. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 o 2, que comprende:
- 55 (a) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula II-A



II-A

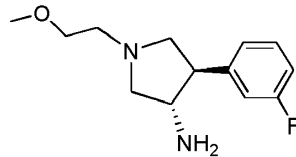
- 60 con un compuesto que presenta la fórmula III



III

en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base; o

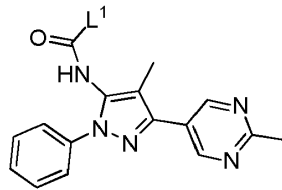
5 (b) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula II-A



II-A

con un compuesto que presenta la fórmula IV

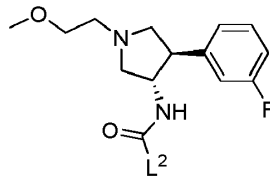
10



IV

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

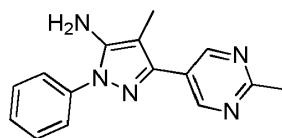
15 (c) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula V



V

en la que L² es un grupo saliente, con un compuesto que presenta la fórmula III

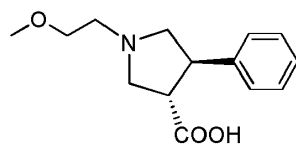
20



III

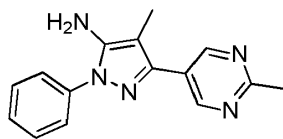
en presencia de una base; o

25 (d) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula VI



VI

con azida de difenilfosforilo para formar un producto intermedio, seguido de la reacción del producto intermedio con un compuesto que presenta la fórmula III



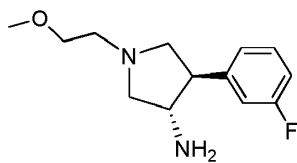
III

5

en presencia de una base; o

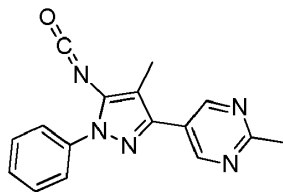
(e) hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula II-A

10



II-A

con un compuesto que presenta la fórmula VII



VII

15

en presencia de una base; y
eliminar los grupos protectores si están presentes y opcionalmente preparar su sal farmacéuticamente aceptable.

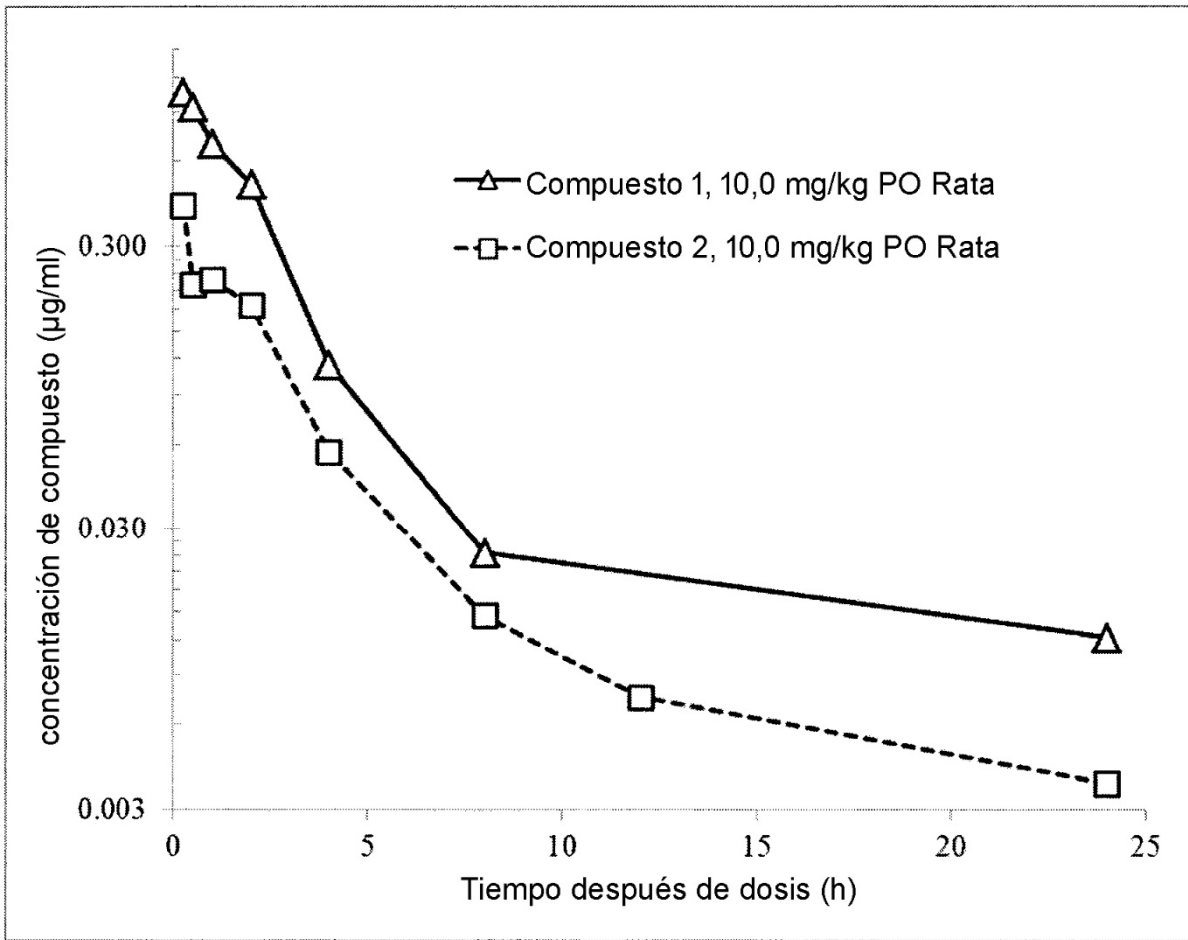


FIG. 1

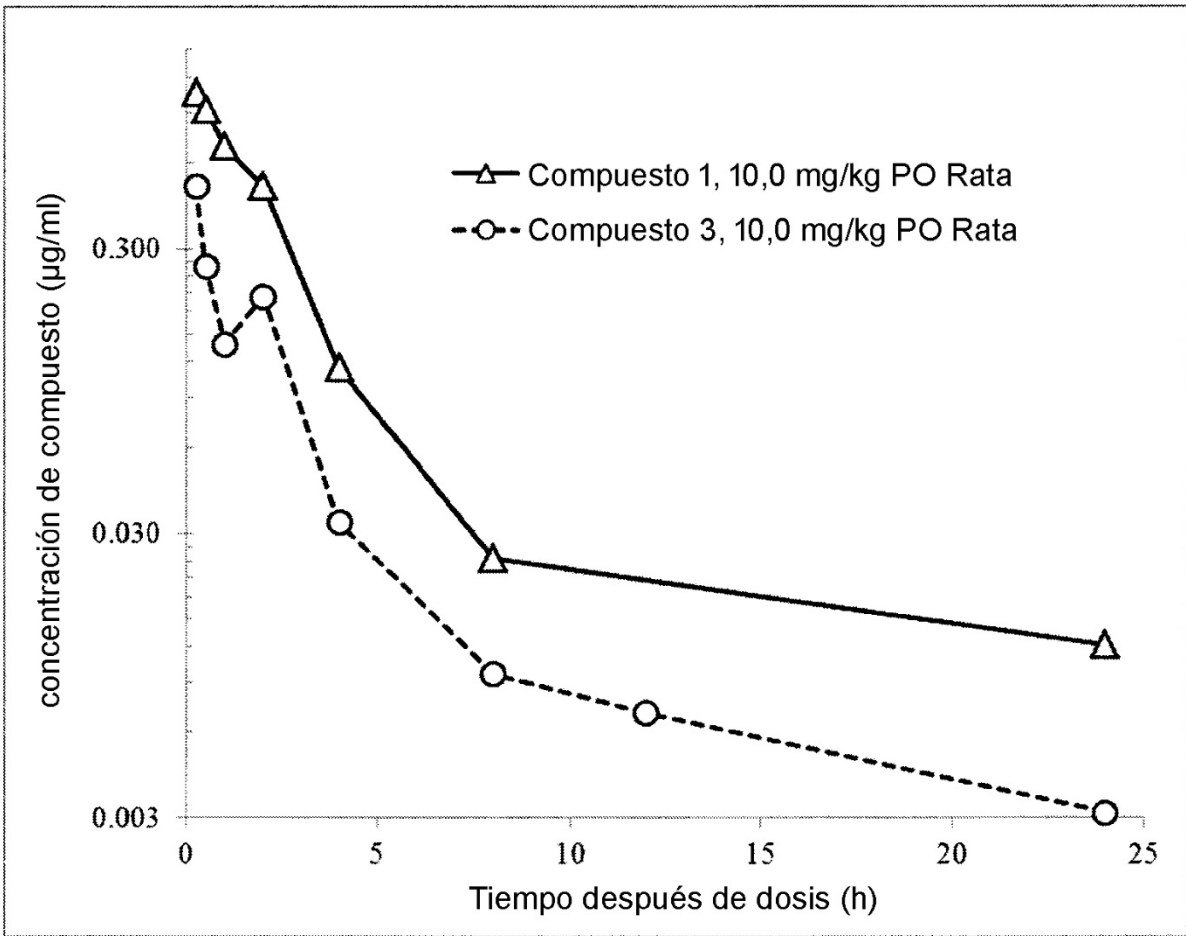


FIG. 2

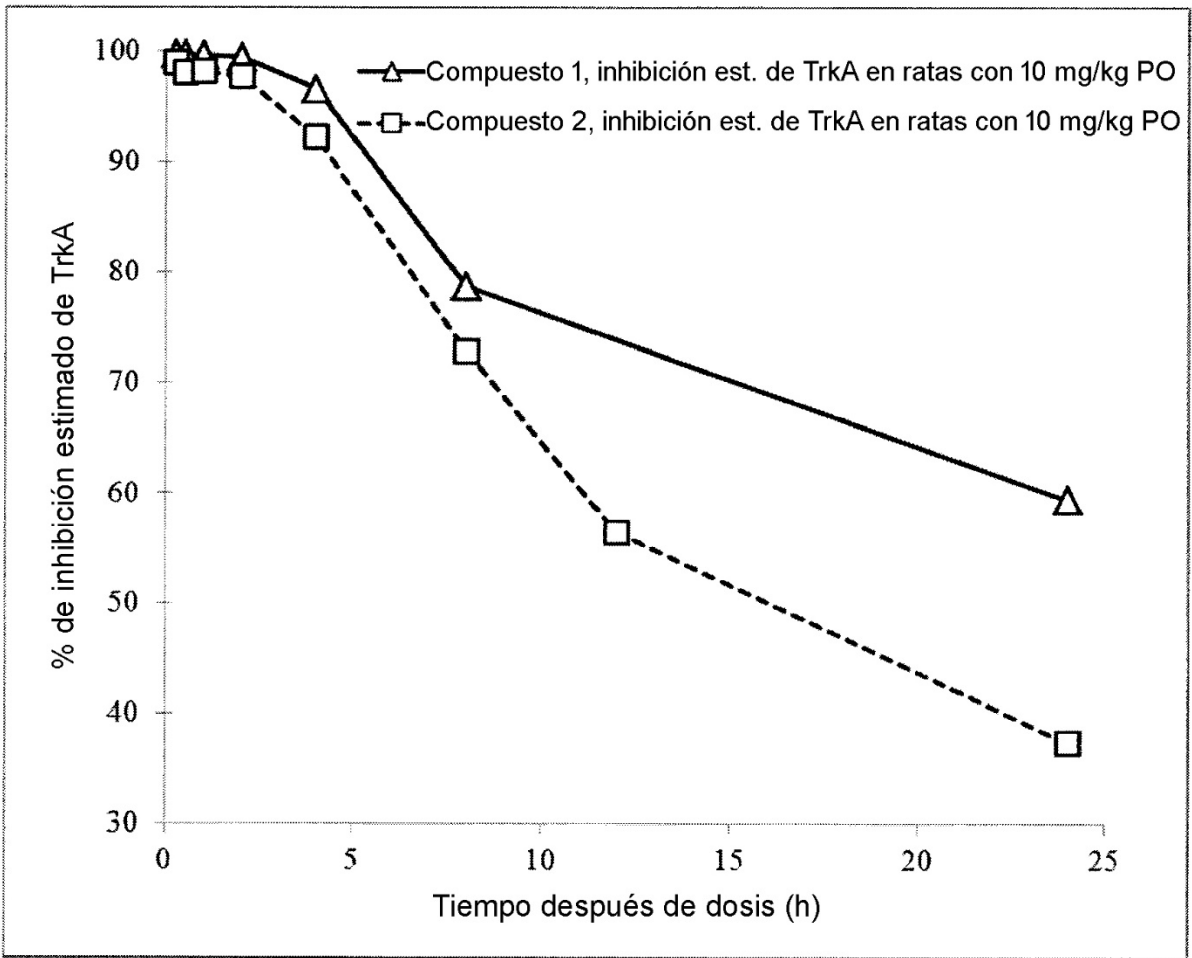


FIG. 3

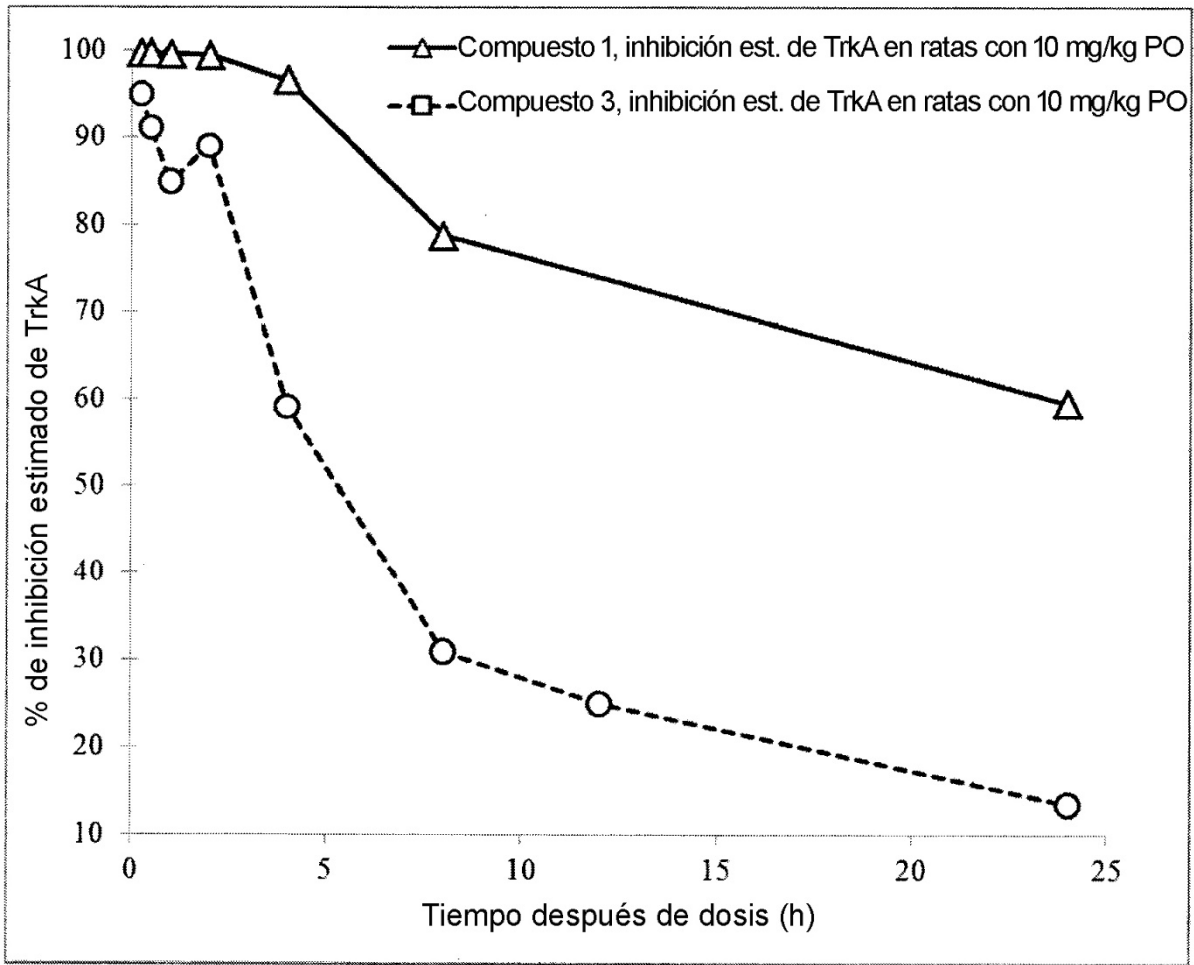


FIG. 4