Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOLICITUD DE P.

INVENCI

No. 13-199508- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:38:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA TRK

SOLICITANTE: IRM LLC.

DIRECCIÓN: 131 Front Street, PO Box HM 2899, Hamilton, HM LX, Bermuda.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 22 de Agosto de 2013

P2013/000157

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199508- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:38:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000157**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: IRM LLC
Dirección: 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM).
Nacionalidad o Domicilio: Bermuda
Lugar de Constitución: Bermuda
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/026377 Fecha Febrero 23, 2012

Publicación Internacional No. WO2012/116217 A1 Fecha Agosto 30, 2012

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA TRK**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 25,2011	61/446,572

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha**

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0083188

Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 15:53:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522598823	21/08/2013	14.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199508- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:38:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/026377

Valentina MOLTENI
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
United States of America
Nationality: United States of America

Yi FAN
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
United States of America
Nationality: China

Jon LOREN
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
United States of America
Nationality: United States of America

Jeffrey SMITH M.
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
United States of America
Nationality: United States of America

Brenton T. FLATT
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
United States of America
Nationality: United States of America

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 13 / 08 / 22 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		3

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-199508-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

ANEXA 1 CD

Ce

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

SEIS MIL VEINTICUATRO (6024)- - - - - - - -

FECHA DE OTORGAMIENTO:

TRECE (13) DE JULIO DE DOS MIL ONCE (2011)- - - -

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO.----------

CÓDIGO NOTARIAL 1100100038. ----------

FORMULARIO DE CALIFICACIÓN. ----------

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTOS.----------

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá.----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los TRECE ------(13-) días del mes de JULIO- - - de dos mil once (2011), ante mí EDUARDO DURAN GOMEZ- - - - - - - - - - - - -

NOTARIO(A) TREINTA Y OCHO (38) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.--------

Compareció: **CARLOS REINALDO OLARTE,** mayor de edad, domiciliado y residente en la ciudad de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio y manifestó:----------

PRIMERO.- Presenta para su protocolización los siguientes documentos: ----------

1. Diez (10) folios útiles, en los que consta El **Poder General** otorgado por IRM LLC. al señor CARLOS R. OLARTE, de fecha 15 de Junio de 2011 ante el Notario Público en San Diego, California, US, texto en ingles y español y su respectiva Apostilla.----------

SEGUNDO.- Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las prescripciones del artículo 56, 57 y 58 del Decreto 960 de 1970, los documentos mencionados, contenidos en diez (10) folios útiles, quedan legalmente protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo Bogotá, de manera que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las copias que de el solicite. ----------

IMPRESO EN JUNIO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830 029 959-5

--------------------------------**HASTA AQUÍ LA MINUTA**--

SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta escritura de la **obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto,** a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto.--------------

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento publico, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. --

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. ---

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Articulo 35 decreto ley 960 de 1.970).---

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995, LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades licitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales.--

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por el otorgante y advertido de la formalidad de Ley, estuvo de acuerdo con él lo aceptó en la forma como está redactado y en testimonio de que le da su asentimiento y aprobación lo firma por ante mí y conmigo el Notario que de todo lo expuesto doy fe lo autorizo.--

CONSTANCIA: El presente instrumento se extiende en la siguiente hoja de papel Notarial No. **

7 700133 020793/ 020762/ -

- - - - - --------- -

Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés presentado ante mí.
ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Ministerio de Justicia
Licencia 0041/1996

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

La presente Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y del cargo del funcionario público quien suscribió este documento público, y, donde fuera el caso, la identidad del sello que llevara el documento público.
La presente Apostilla no certifica la autenticidad del documento anexo para lo cual fue otorgada.
La presente Apostilla no es válida en ningún sitio dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Para verificar la veracidad de esta Apostilla, diríjase a www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **Pamela M. Stone**
3. actuando en calidad de **Notario Público, Estado de California**
4. lleva el sello del **Pamela M. Stone, Notario Público, Estado de California**

   CERTIFICA
5. en Sacramento, California
6. el **5 de julio de 2011**
7. por Secretario de Estado encargado, Estado de California
8. **No. 30327**
9. Sello: (ilegible)
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    POR (firma ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2011 JUL -8 A 8:01

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA APARECE EN EL PRESENTE DOCUMENTO DESCARGADA

Poder General

Firma: (ilegible)

Nombre: Timothy L. Smith, J.D., Ph.D.
Firma autorizada y con poder para IRM LLC

Fecha: 15 de junio de 2011

Ciudad, País: San Diego, California, Estados Unidos de América

RECONOCIMIENTO TODO-PROPÓSITO – CALIFORNIA

Estado de California
Condado de San Diego

El 15 de junio de 2011 ante mi, Pamela M. Stone, Notario Público, compareció Timothy L. Smith, quien con base en evidencia satisfactoria demostró ser la persona quien suscribió el anterior documento y reconoció que él firmó el mismo debidamente autorizado, y que mediante su firma sobre el instrumento, la persona o sociedad en nombre de quien actuó, suscribió dicho instrumento.

Certifico bajo sanción por perjurio según las leyes del Estado de California, que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco el sello oficial.

Firma: (ilegible)

Sello:

PAMELA M. STONE
Comisión No. 1870231
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 2 de noviembre de 2013

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no es legalmente requerida, podrá ser útil para aquellas personas que dependan del documento y podría prevenir la remoción o re-adición fraudulenta de este formulario a otro documento.

Descripción del documento adjunto
Título o Tipo de Documento: Poder General – OlarteMoure y Asociados, Ltda.
Fecha del documento: 15 de junio de 2011
Número de páginas: 2

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

La presente Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y del cargo del funcionario público quien suscribió este documento público, y, donde fuera el caso, la identidad del sello que llevara el documento público.
La presente Apostilla no certifica la autenticidad del documento anexo para lo cual fue otorgada.
La presente Apostilla no es válida en ningún sitio dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Para verificar la veracidad de esta Apostilla, diríjase a www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **Pamela M. Stone**
3. actuando en calidad de **Notario Público, Estado de California**
4. lleva el sello del **Pamela M. Stone, Notario Público, Estado de California**

   CERTIFICA
5. en Sacramento, California
6. el **5 de julio de 2011**
7. por Secretario de Estado encargado, Estado de California
8. **No. 30123**
9. Sello: (ilegible)
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    POR (firma ilegible)

6024

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

General Power of Attorney

The undersigned,

IRM LLC

domiciled in

131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda.

hereby appoint to **Carlos R. Olarte** as legal representative with authority to appoint judicial or extrajudicial agents for matters related to **Patents for Inventions and Industrial Designs** in the Republics of Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Oriental Republic of Uruguay and the Bolivarian Republic of Venezuela, in order to initiate before any authorities all the necessary actions to accomplish these purposes and to intervene in all instances, steps and procedural levels; to file and prosecute applications, receive notifications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which he may deem fit for the protection of our interests.

Signature/Firma: T. L. Smith

Name/Nombre: Timothy L. Smith, J.D., Ph.D.
Authorized Signatory and
Power of Attorney for IRM LLC

Date/Fecha: 15 June 2011

City,Country/
Ciudad,País: San Diego, California, US

Poder General

Los suscritos,

IRM LLC

domiciliados en

131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte** como nuestro representante legal con facultades para nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales para asuntos de **Patentes de Invención y Diseños Industriales** en las Repúblicas de Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Oriental del Uruguay y la República Bolivariana de Venezuela, para iniciar ante cualquier autoridad todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, recibir notificaciones, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que crea conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

6024

Date/Fecha:

City,Country/
Ciudad,País:

Diagonal 34 No. 5 - 28 Bogotá D.C., Colombia.
Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799 e-mail: office@olartemoure.com
www.olartemoure.com



Certificación Notarial

En esta fecha
15 de junio de 2011

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Timothy L. Smith

mayor de edad y domiciliado en
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, Estados Unidos de América

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Firma Autorizada y con poder para IRM LLC

3. Que IRM LLC,
con sede principal ubicada en
131 Front Street, P.O. Box HM 2899,
Hamilton HM LX, Bermuda

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que está es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

Poder
de IRM LLC a Timothy Smith
suscrito el 10 de noviembre de 2010

Certificado de constitución de IRM LLC
suscrito el 2 de junio de 1998

NOTARIO PÚBLICO (firma): ilegible
Pamela M. Stone, Notario Público

SELLO (opcional):

PAMELA M. STONE
Comisión No. 1870231
Notario Público – California
Condado de San Diego

ROBERTO OLARTE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Pamela M. Stone*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pamela M. Stone, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 5th day of July 2011*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 30327*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY

OSP 07 104060

NP-24 A (REV 1-07)

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

On June 15, 2011 (Date) before me, Pamela M. Stone, Notary Public (Here Insert Name and Title of the Officer),

personally appeared Timothy K. Smith (Name(s) of Signer(s)),

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument, the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

PAMELA M. STONE
Commission # 1870231
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Nov 2, 2013

Signature: Pamela M. Stone
Signature of Notary Public

Place Notary Seal and/or Stamp Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: General Power of Attorney - Olarte Moure + Asociados Ltda.

Document Date: June 15, 2011 Number of Pages: 2

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Individual

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Individual

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 2008 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P O Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www NationalNotary org Item #5907 Reorder Call Toll-Free 1-800-876-6827

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Pamela M. Stone*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pamela M. Stone, Notary Public, State of California*
   CERTIFIED
5. *At Sacramento, California*
6. *the 5th day of July 2011*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 30123*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV 1-07)

OSP 07 104060

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Notarial Certification

On this date,
15 June 2011
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Timothy L. Smith
of legal age and domiciled in
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as
Authorized Signatory and Power of Attorney
for **IRM LLC**

3. That **IRM LLC,**
having its principal place of business located in
131 Front Street, P.O. Box HM 2899,
Hamilton HM LX, Bermuda
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney
of IRM LLC to Timothy Smith
executed on 10 November 2010

Certificate of Formation of IRM LLC
executed on 02 June 1998

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Timothy L. Smith
mayor de edad y domiciliado
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature): Pamela M. Stone

Pamela M. Stone, Notary Public

SEAL (optional)

6024

PAMELA M. STONE
Commission # 1870231
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Nov 2, 2013

(See attached All-Purpose Acknowledgement)

6024

FOLIO ANTERIOR

7 700133 020793--- - - - - - - - - - - - - - - - - -

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

SEIS MIL VEINTICUATRO (6024)- - - - - - - - - - -

FECHA DE OTORGAMIENTO:

TRECE (13) DE JULIO DE DOS MIL ONCE (2011)--- - -

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

RETENCION EN LA FUENTE. ARTICULO 20 Y 64 LEY 0075 DE 1986.....$ EXENTO -- - -

DERECHOS NOTARIALES.....$ 44.000 - - - - - - - - - - - - - - - - -

SUPERINTENDENCIA.....$3.700.oo.----------

FONDO NACIONAL DEL NOTARIADO.....$3.700.oo.----------

IVA .....$ 14.400- - - - - - - - - - - - - - - - -

DECRETO 1681 DE SEPTIEMBRE 16 DE 1996 Y RESOLUCION 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010 Y MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010. ---------- --------

CARLOS REINALDO OLARTE

C.C.

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

DIRECCIÓN OFICINA:

TELEFONO RESIDENCIA:

TELEFONO OFICINA:

CELULAR:

ESTADO CIVIL:

EL NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

EDUARDO DURAN GOMEZ

REPUBLICA DE COLOMBIA
EDUARDO DURAN GOMEZ
NOTARIO
NOTARIA 38
NOTARIA TREINTA Y OCHO DE BOGOTA D.C.

JOHANNA V.

Z. HDEZ

201106136-PROTOCOLIZACIONES

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN JUNIO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA - NIT 830.026.959-5

OCR TAB

ES LA COPIA **(FOTOCOPIA)** NÙMERO =4= DE LA ESCRITURA PÚBLICA =6024= FECHA =13= DE =JULIO= DEL AÑO =2011= TOMADA DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE CONFORME AL ARTÍCULO DEL DECRETO 2148 DE 1983, EN =7= HOJAS ÚTILES CON DESTINO AL *= INTERESADO=*

DADO EN BOGOTA, D.C. 02 DE SEPTIEMBRE DE 2011

MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO

NOTARIA (38E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application IRM LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from MOLTENI, Valentina to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 02 January 2012 (02.01.2012)
VIII-2-1(iii)		an agreement between FAN, Yi and Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 02 January 2012 (02.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LOREN, Jon to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 02 January 2012 (02.01.2012)
VIII-2-1(iii)		an agreement between SMITH, Jeffrey M. and Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 04 January 2012 (04.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from FLATT, Brenton T. to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 03 January 2012 (03.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation to IRM LLC, dated 22 February 2012 (22.02.2012)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 August 2012 (30.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/116217 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/026377

(22) International Filing Date:
23 February 2012 (23.02.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/446,572 25 February 2011 (25.02.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **IRM LLC** [US/US]; 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MOLTENI, Valentina** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **FAN, Yi** [CN/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **LOREN, Jon** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **SMITH, Jeffrey M.** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **FLATT, Brenton T.** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).

(74) Agents: **RAYMOND, Daniel E.** et al.; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

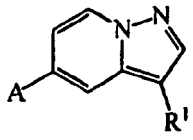
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

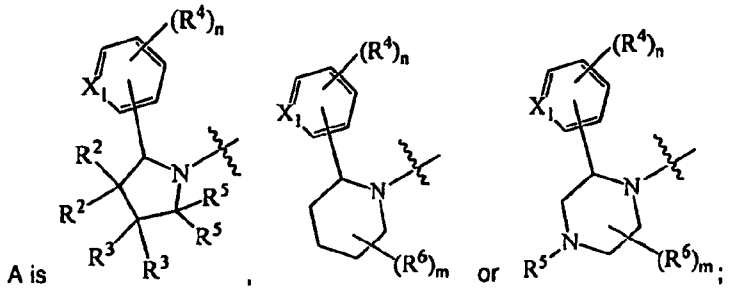
[Continued on next page]

(54) **Title**: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS TRK INHIBITORS



Formula (I)

wherein:



A is , , or ;

X_1 is CH or N;

(57) **Abstract**: The invention provides compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated TRK kinase activity.

WO 2012/116217 A1

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINES AS TRK INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The invention relates to protein kinase inhibitors, and methods of using such compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Protein kinases (PK) are a large set of structurally related phosphoryl transferases having highly conserved structures and catalytic functions. Protein kinases are enzymatic components of the signal transduction pathways which catalyze the transfer of the terminal phosphate from ATP to the hydroxy group of tyrosine, serine and/or threonine residues of proteins, and are therefore categorized into families by the substrates they phosphorylate: Protein Tyrosine Kinases (PTK), and Protein Serine/Threonine Kinases.

[0003] Protein kinases play a critical role in the control of cell growth and differentiation and are responsible for the control of a wide variety of cellular signal transduction processes, wherein protein kinases are key mediators of cellular signals leading to the production of growth factors and cytokines. The overexpression or inappropriate expression of normal or mutant protein kinases plays a significant role in the development of many diseases and disorders including, central nervous system disorders such as Alzheimer's, inflammatory disorders such as arthritis, bone diseases such as osteoporosis, metabolic disorders such as diabetes, blood vessel proliferative disorders such as angiogenesis, autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, ocular diseases, cardiovascular disease, atherosclerosis, cancer, thrombosis, psoriasis, restenosis, schizophrenia, pain sensation, transplant rejection and infectious diseases such as viral, and fungal infections.

[0004] Examples of protein-tyrosine kinases include, but are not limited to, Irk, IGFR-1, Syk, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (Csk homologous kinase), CSK (C-terminal Src Kinase), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Yes, Blk, Fgr and Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 and ErbB-4), FAK, FGF1R (also FGFR1 or FGR-1), FGF2R (also FGR-2), MET (also Met-I or c-MET), PDGFR (α and β), Tie-1, Tie-2 (also Tek-1 or Tek), VEGFR1 (also FLT-1), VEGFR2 (also KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Ros, Fes, Fer or EPHB4 (also EPHB4-1).

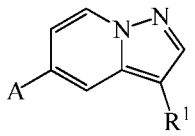
[0005] Examples of protein-serine/threonine kinases include, but are not limited to, Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 and 2 (Checkpoint kinases), CKI, CK2,

Erk, IKK-I (also IKK-α or CHUK), IKK-2 (also IKK-β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 and 2), MLK3Raf (A, B and C), CDK (1-10), PKC (including all PKC subtypes), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α and β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (including all PKB subtypes) (also AKT-1, AKT-2, AKT-3 or AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 or Tp1-2 (also COT).

SUMMARY OF THE INVENTION

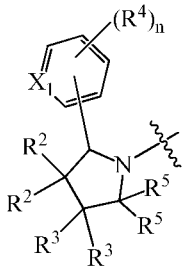
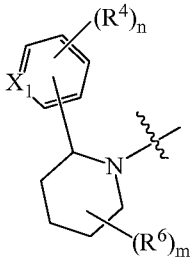
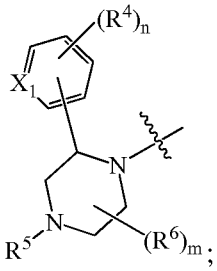
[0006] Provide herein are compounds and pharmaceutical compositions thereof, which are useful as inhibitors of TRKA, TRKB and/or TRKC kinases. Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

[0007] In one aspect, the present invention provides compounds having Formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual stereoisomers and mixture of stereoisomers thereof:



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

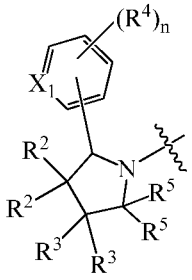
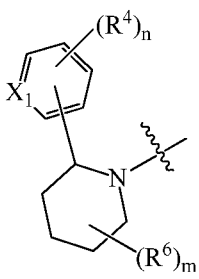
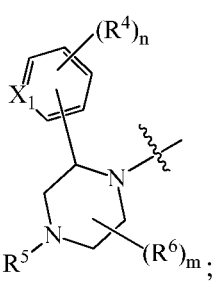
each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4, and

n is 0, 1 or 2.

[0008] In certain embodiments, such compounds of Formula (I)

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

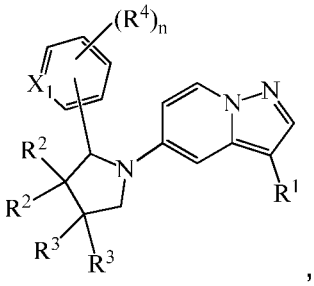
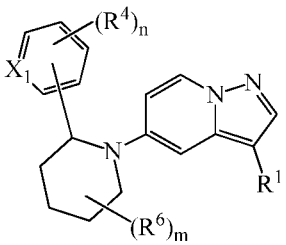
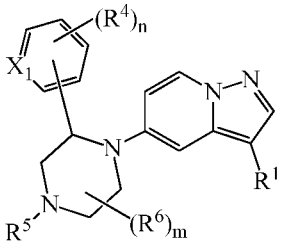
each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4, and

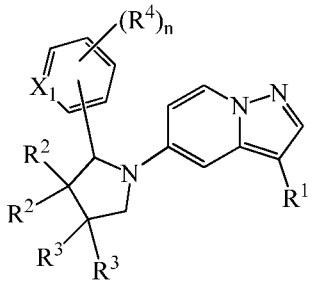
n is 0, 1 or 2.

[0009] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II), Formula (III) or Formula (IV):

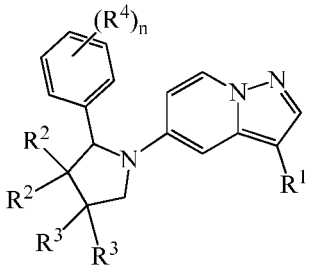
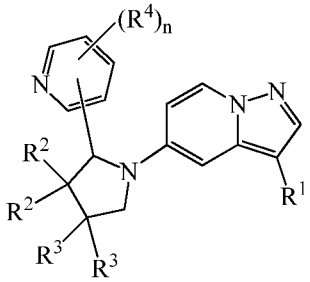
Formula (II) Formula (III) Formula (IV).

[00010] In certain embodiments, compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II):



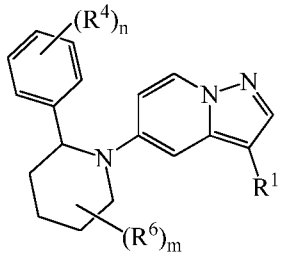
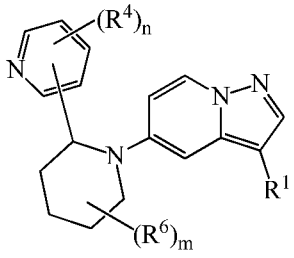
Formula (II).

[00011] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-a) or Formula (II-b):

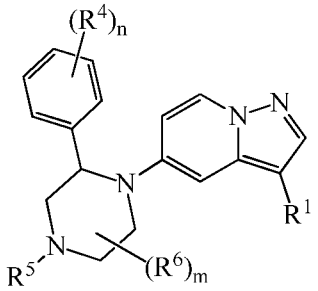
Formula (II-a) Formula (II-b).

[00012] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (III-a) or Formula (III-b):

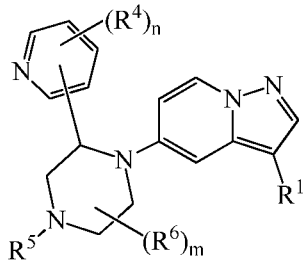



Formula (III-a) Formula (III-b).

[00013] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (IV-a) or Formula (IV-b):

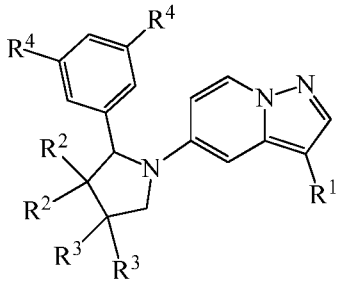


Formula (IV-a)



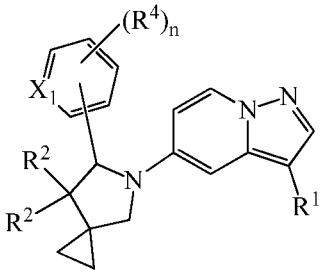
Formula (IV-b).

[00014] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-c):

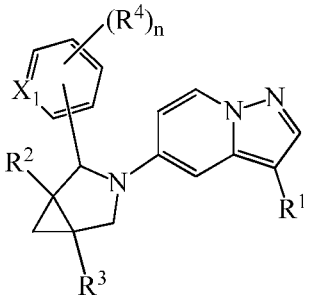


Formula (II-c).

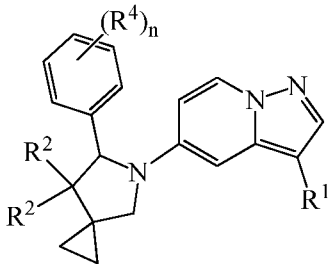
[00015] In certain embodiments, such compounds of Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j) or Formula (II-k):



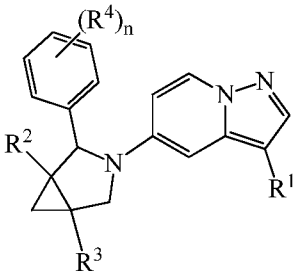
Formula (II-d)

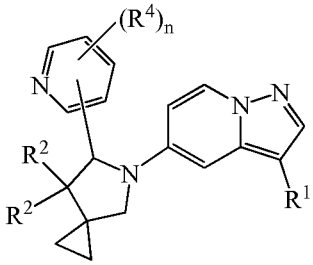


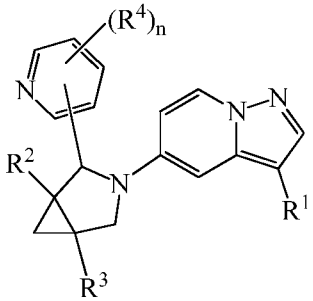
Formula (II-e)



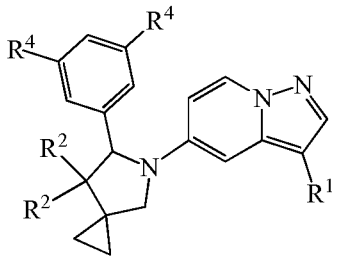
Formula (II-f)

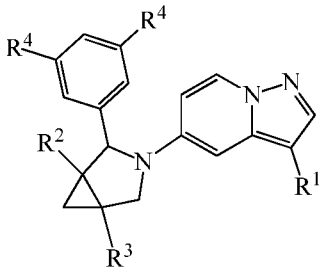






Formula (II-g) Formula (II-h) Formula (II-i)





Formula (II-j) Formula (II-k).

[00016] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), each R^7 is independently selected from H, methyl and ethyl.

[00017] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), each R^4 is independently selected from H, F, -CN, $-C(O)NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ and $-OCH_2F$.

[00018] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), each R^3 is independently selected from H, -CN, $-C(O)NH_2$ and F, and wherein each R^2 is H.

[00019] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), each R^3 is independently selected from H and F, and wherein each R^2 is H.

[00020] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), R^1 is $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^7)_2$ or $-C(O)OR^7$.

[00021] In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II),

Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), R^1 is $-C(O)NH_2$.

[00022] In certain embodiments compounds of Formula (I) are selected from 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-ethyl 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide, and (R)-5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

[00023] In certain embodiments compounds of Formula (I) are selected from 5-[2-(3-fluorophenyl)piperidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-{2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidin-1-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; N-tert-butyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(2-hydroxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-yl)carbamoyl]phenyl}pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; benzyl N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}carbamate; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-phenylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; {5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}urea; 5-[(2R,4R)-2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-

carboxamide, and (3S,5R)-1-{3-carbamoylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxamide.

[00024] In certain embodiments compounds of Formula (I) is 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

[00025] In certain embodiments compounds of Formula (I) is N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

[00026] In certain embodiments compounds of Formula (I) is ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

[00027] In certain embodiments compounds of Formula (I) is ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

[00028] Another aspect provided herein are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00029] Another aspect provided herein are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00030] Another aspect provided herein are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00031] In certain embodiments of such pharmaceutical compositions, such pharmaceutical compositions are formulated for intravenous, oral administration, rectal administration inhalation, nasal administration, topical administration, ophthalmic administration or otic administration. In certain embodiments of such pharmaceutical compositions, the pharmaceutical composition is a tablet, a pill, a capsule, a liquid, an inhalant, a nasal spray solution, a suppository, a solution, an emulsion, an ointment, eye drop or ear drop.

[00032] Another aspect provided herein is the use of a compound of In certain embodiments of such compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e),

Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) in the manufacture of a medicament for treating a TRK mediated disease or condition. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is cancer, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, a neurodegenerative disease, a neurological disease, an immunodeficiency disease, an immunologically-mediated disease, an autoimmune disease, an autoimmune mediated disease, a bone disease, an inflammatory disease, fibrosis, an ophthalmic disease, an infectious disease, a viral disease, wound repair, a respiratory disease, a pulmonary disease, a renal disease, a kidney disease, a liver disease, a cardiovascular disease, a vascular disease, heart disease, cell death and hyperplasiaan inflammatory disease. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, HIV or lupus. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00033] Another aspect provided herein is the use of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) in the manufacture of a medicament for treating a TRK mediated disease or condition. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is cancer, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, a neurodegenerative disease, a neurological disease, an immunodeficiency disease, an immunologically-mediated disease, an autoimmune disease, an autoimmune mediated disease, a bone disease, an inflammatory disease, fibrosis, an ophthalmic disease, an infectious disease, a viral disease, wound repair, a respiratory disease, a pulmonary disease, a renal disease, a kidney disease, a liver disease, a cardiovascular disease, a vascular disease, heart disease, cell death and hyperplasiaan inflammatory disease. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult

respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, HIV or lupus. In certain embodiments of such uses, the disease or condition is condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00034] Another aspect provided herein is the use of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) in the manufacture of a medicament for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00035] Another aspect provided herein are medicaments for treating a TRK mediated disease or condition in a patient wherein the medicament comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b). In certain embodiments of such medicaments, the disease or condition is cancer, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, a neurodegenerative disease, a neurological disease, an immunodeficiency disease, an immunologically-mediated disease, an autoimmune disease, an autoimmune mediated disease, a bone disease, an inflammatory disease, fibrosis, an ophthalmic disease, an infectious disease, a viral disease, wound repair, a respiratory disease, a pulmonary disease, a renal disease, a kidney disease, a liver disease, a cardiovascular disease, a vascular disease, heart disease, cell death and hyperplasiaan inflammatory disease. In certain embodiments of such medicaments, the disease or condition is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer,

prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, HIV or lupus. In certain embodiments of such medicaments, the disease or condition is condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00036] Another aspect provided herein is a method for inhibiting a TRK kinase comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof.

[00037] Another aspect provided herein is a method for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, wherein the disease or condition is selected from cancer, pain, cachexia, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, a neurodegenerative disease, a neurological disease, an immunodeficiency disease, an immunologically-mediated disease, an autoimmune disease, an autoimmune mediated disease, a bone disease, an inflammatory disease, fibrosis, an ophthalmic disease, an infectious disease, a viral disease, wound repair, a respiratory disease, a pulmonary disease, a renal disease, a kidney disease, a liver disease, a cardiovascular disease, a vascular disease, heart disease, cell death and hyperplasiaan inflammatory disease and wherein the compound is a compound of Formula (I). In certain embodiments of such methods the disease is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, HIV, lupus, colon cancer or papillary thyroid carcinoma. In certain embodiments of such methods, the disease or condition is

condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00038] Another aspect provided herein is a method for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

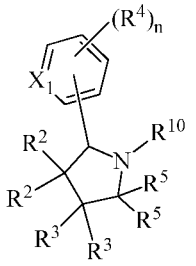
[00039] Another aspect provided herein are methods for treating a cell-proliferative condition, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof; wherein the cell-proliferative condition is lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer or gastrointestinal cancer. In certain embodiments of such methods, the cell-proliferative condition is anaplastic large-cell lymphoma, pancreatic cancer, ovarian cancer and lung cancer.

[00040] Another aspect provided herein are compounds Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) for use in a the treatment of a disease wherein TRK kinase activity is implicated, wherein the disease is selected from cancer, pain, cachexia, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, a neurodegenerative disease, a neurological disease, an immunodeficiency disease, an immunologically-mediated disease, an autoimmune disease, an autoimmune mediated disease, a bone disease, an inflammatory disease, fibrosis, an ophthalmic disease, an infectious disease, a viral disease, wound repair, a respiratory disease, a pulmonary disease, a renal disease, a kidney disease, a liver disease, a cardiovascular disease, a vascular disease, heart disease, cell death and hyperplasia, an inflammatory

disease. In certain embodiments the disease is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, HIV, lupus, colon cancer or papillary thyroid carcinoma. In certain embodiments the disease is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

[00041] Another aspect provided herein are compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (III), Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j), Formula (II-k), Formula (III-a), Formula (III-b), Formula (IV-a) or Formula (IV-b) for use in a the treatment of a disease wherein TRK kinase activity is implicated, wherein the disease is selected from papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis and asthma.

[00042] Another aspect provided herein are compounds of Formula (A), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(Formula A)

wherein:

X_1 is CH or N;

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -OR^7 and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

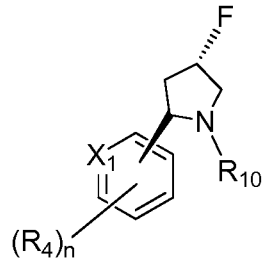
each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

[00043] In certain embodiments of such compounds of Formula (A), the compound of Formula (A) is a compound of Formula (B),



Formula (B)

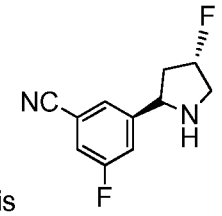
wherein:

X_1 is CH or N;

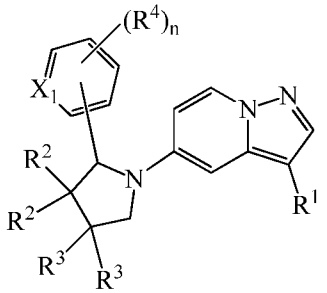
each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

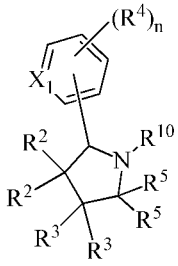
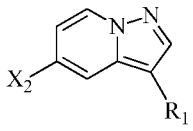
n is 0, 1 or 2.

[00044] In a certain embodiment of such compounds of Formula (B), the compound of Formula (B) is  .

[00045] Another aspect provided herein are compounds of Formula (II), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (II)

prepared by a process comprising coupling in the presence of a catalyst an amine of Formula A  with a compound of Formula C 

(Formula A) (Formula C)

wherein:

X_1 is CH or N;

X_2 is I, Br or Cl;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms

independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

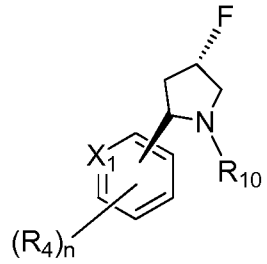
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

R^{10} is H, and

m is 0, 1, 2, 3 or 4, and

n is 0, 1 or 2.

[00046] In certain embodiments of such compounds of Formula (II), the amine of Formula (A) is a compound of Formula (B),



Formula (B)

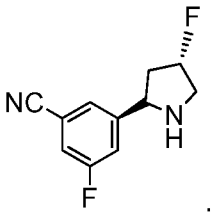
wherein:

X_1 is CH or N;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -$C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} is H, and

n is 0, 1 or 2.

[00047] In a certain embodiments of such compounds of Formula (B), the compound of Formula (B) is 

.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0001] The term “alkyl,” as used herein, refers to a fully saturated branched or unbranched, straight chain hydrocarbon. As used herein, the terms "C_1-C_3alkyl", "C_1-C_4alkyl", "C_1-C_5alkyl", "C_1-C_6alkyl", "C_1-C_7alkyl" and "C_1-C_8alkyl" refer to an alkyl group

containing at least 1, and at most 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, respectively. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl and the like.

[0002] The term “cycloalkyl,” as used herein, refers to a saturated monocyclic ring system or a saturated fused bicyclic ring system. As used herein, the terms "C_3-C_5 cycloalkyl", "C_3-C_6 cycloalkyl" and "C_3-C_7 cycloalkyl” refer to a cycloalkyl group wherein the saturated ring system contains at least 3, and at most 5, 6 or 7 carbon atoms. Non-limiting examples of cycloalkyl groups, as used herein, include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

[0003] The term “halogen” or "halo," as used herein, refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

[0004] The term “heteroaryl,” as used herein, refers to monocyclic or fused bicyclic ring systems having a total of 5, 6, 9 or 10 ring members, wherein at least one ring member is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Non-limiting examples of heteroaryl groups, as used herein, include benzofuranyl, benzofurazanyl, benzoxazolyl, benzopyranyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzazepinyl, benzimidazolyl, benzothiopyranyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thienyl, cinnolinyl, furazanyl, furyl, imidazolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,8-naphthyridinyl, oxazolyl, oxaindolyl, oxadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinazolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, triazinyl, triazolyl and tetrazolyl.

[0005] The term “heteroatom,” as used herein, refers to an oxygen atom, sulfur atom, or nitrogen atom.

[0006] The term “heterocycloalkyl,” as used herein, refers to a a saturated or unsaturated non-aromatic ring or ring system, *e.g.*, which is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, or 12-membered bicyclic or 10-, 11-, 12-, 13-, 14- or 15-membered tricyclic ring system and contains at least one heteroatom selected from O, S and N, where the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. The heterocyclic group can be attached at a heteroatom or a carbon atom. The heterocyclyl can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Non-limiting examples of heterocycloalkyl groups, as used herein, include morpholino, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-2-one, piperazinyl, piperazinyl-2-one,

piperidinyl, piperidinylone, 1,3-dioxolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, azepanyl, hexahydro-1,4-diazepinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, thioxanyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, oxepanyl, thiepanyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, dithianyl, dithiolanyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane and 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl.

[0007] The term “hydroxyl,” as used herein, refers to the group -OH.

[0008] The term “hydroxyalkyl,” as used herein refers to an alkyl group as defined herein substituted with one or more hydroxyl group. Non-limiting examples of branched or straight chained “C_1-C_6 hydroxyalkyl groups as used herein include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl and n-butyl groups substituted with one or more hydroxyl groups.

[0009] The term “acceptable” with respect to a formulation, composition or ingredient, as used herein, means having no persistent detrimental effect on the general health of the subject being treated.

[00010] The term “administration” or “administering” of the subject compound means providing a compound of the invention and thereof to a subject in need of treatment.

[00011] As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

[00012] The term “cancer,” as used herein refers to an abnormal growth of cells which tend to proliferate in an uncontrolled way and, in some cases, to metastasize (spread). The types of cancer include, but is not limited to, solid tumors (such as those of the bladder, bowel, brain, breast, endometrium, heart, kidney, lung, lymphatic tissue (lymphoma), ovary, pancreas or other endocrine organ (thyroid), prostate, skin (melanoma) or hematological tumors (such as the leukemias).

[00013] The term “carrier,” as used herein, refers to chemical compounds or agents that facilitate the incorporation of a compound described herein into cells or tissues.

[00014] The terms “co-administration” or “combined administration” or the like as used herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

[00015] The term “dermatological disorder,” as used herein refers to a skin disorder. Such dermatological disorders include, but are not limited to, proliferative or inflammatory disorders of the skin such as, atopic dermatitis, dermatitis, bullous disorders, collagenoses, contact dermatitis, eczema, Kawasaki Disease, rosacea, Sjogren-Larsso Syndrome, and urticaria.

[00016] The term “diluent”as used herein, refers to chemical compounds that are used to dilute a compound described herein prior to delivery. Diluents can also be used to stabilize compounds described herein.

[00017] The terms “effective amount” or “therapeutically effective amount,” as used herein, refer to a sufficient amount of a compound described herein being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disease or condition being treated. The result can be reduction and/or alleviation of the signs, symptoms, or causes of a disease, or any other desired alteration of a biological system. For example, an “effective amount” for therapeutic uses is the amount of the composition comprising a compound as disclosed herein required to provide a clinically significant decrease in disease symptoms. An appropriate "effective" amount in any individual case may be determined using techniques, such as a dose escalation study.

[00018] The terms “enhance” or “enhancing,” as used herein, means to increase or prolong either in potency or duration a desired effect. Thus, in regard to enhancing the effect of therapeutic agents, the term "enhancing" refers to the ability to increase or prolong, either in potency or duration, the effect of other therapeutic agents on a system. An "enhancing-effective amount," as used herein, refers to an amount adequate to enhance the effect of another therapeutic agent in a desired system.

[00019] The terms “fibrosis” or “fibrosing disorder,” as used herein, refers to conditions that follow acute or chronic inflammation and are associated with the abnormal accumulation of cells and/or collagen and include but are not limited to fibrosis of individual organs or tissues such as the heart, kidney, joints, lung, or skin, and includes such disorders as idiopathic pulmonary fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis.

[00020] The term “inhibit”, "inhibition" or “inhibiting”, as used herein, refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

[00021] The term “inflammatory disorders”, as used herein, refers to those diseases

or conditions that are characterized by one or more of the signs of pain (dolor, from the generation of noxious substances and the stimulation of nerves), heat (calor, from vasodilatation), redness (rubor, from vasodilatation and increased blood flow), swelling (tumor, from excessive inflow or restricted outflow of fluid), and loss of function (functio laesa, which may be partial or complete, temporary or permanent). Inflammation takes many forms and includes, but is not limited to, inflammation that is one or more of the following: acute, adhesive, atrophic, catarrhal, chronic, cirrhotic, diffuse, disseminated, exudative, fibrinous, fibrosing, focal, granulomatous, hyperplastic, hypertrophic, interstitial, metastatic, necrotic, obliterative, parenchymatous, plastic, productive, proliferous, pseudomembranous, purulent, sclerosing, seroplastic, serous, simple, specific, subacute, suppurative, toxic, traumatic, and/or ulcerative. Inflammatory disorders further include, without being limited to those affecting the blood vessels (polyarteritis, temporarl arteritis); joints (arthritis: crystalline, osteo-, psoriatic, reactive, rheumatoid, Reiter's); gastrointestinal tract (Disease,); skin (dermatitis); or multiple organs and tissues (systemic lupus erythematosus).

[00022] The term “in need thereof, as used herein, refers to a treatment of a subject and whether such a subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

[00023] The term “isomers”, as used herein, refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral

carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-.

[00024] The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

[00025] The terms “neurogenerative disease” or “nervous system disorder,” as used herein, refers to conditions that alter the structure or function of the brain, spinal cord or peripheral nervous system, including but not limited to Alzheimer's Disease, cerebral edema, cerebral ischemia, multiple sclerosis, neuropathies, Parkinson's Disease, those found after blunt or surgical trauma (including post-surgical cognitive dysfunction and spinal cord or brain stem injury), as well as the neurological aspects of disorders such as degenerative disk disease and sciatica. The acronym "CNS" refers to disorders of the central nervous system (brain and spinal cord).

[00026] The term “pharmaceutically acceptable,” as used herein, refers a material, such as a carrier or diluent, which does not abrogate the biological activity or properties of the compounds described herein. Such materials are administered to an individual without causing undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the components of the composition in which it is contained.

[00027] The term "pharmaceutically acceptable carrier", as used herein, includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drug stabilizers, binders, excipients,

disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

[00028] The term "pharmaceutically acceptable salt", as used herein, refers to a salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention but do not cause significant irritation to an organism to which it is administered.

[00029] The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a coagent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

[00030] The term "pharmaceutical composition", as used herein, refers to a mixture of a compound described herein with other chemical components, such as carriers, stabilizers, diluents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, and/or excipients.

[00031] The term "respiratory disease," as used herein, refers to diseases affecting the organs that are involved in breathing, such as the nose, throat, larynx, trachea, bronchi, and lungs. Respiratory diseases include, but are not limited to, asthma, adult respiratory distress syndrome and allergic (extrinsic) asthma, non-allergic (intrinsic) asthma, acute severe asthma, chronic asthma, clinical asthma, nocturnal asthma, allergen-induced asthma, aspirin-sensitive asthma, exercise-induced asthma, isocapnic hyperventilation, child-onset asthma, adult-onset asthma, cough-variant asthma, occupational asthma, steroid-resistant asthma, seasonal asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease,

including chronic bronchitis or emphysema, pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis and/or airway inflammation and cystic fibrosis, and hypoxia.

[00032] As used herein, the terms “salt” or “salts” refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. “Salts” include in particular “pharmaceutical acceptable salts”. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

[00033] The term “solvate,” as used herein, refers to a molecular complex of variable stoichiometry formed by a compound of Formula (I) of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) and one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. Non-limiting examples of a solvent are water, acetone, methanol, ethanol and acetic acid. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

[00034] The term “subject” or “patient”, as used herein, encompasses mammals and non-mammals. Examples of mammals include, but are not limited to, primates, humans, chimpanzees, apes monkeys, cattle, horses, sheep, goats, swine; rabbits, dogs, cats, rats, mice, guinea pigs, and the like. Examples of non-mammals include, but are not limited to, birds, fish and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

[00035] The term “therapeutically effective amount”, as used herein, refers to an amount of a compound provided herein which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease. In one non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by TRKA, TRKB and/or TRKC, or (ii) associated with TRKA, TRKB and/or TRKC activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of TRKA, TRKB and/or TRKC; or (2) reducing or inhibiting the activity of TRKA, TRKB and/or TRKC; or (3) reducing or inhibiting the expression of TRKA, TRKB and/or

TRKC. In another non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting the activity of TRKA, TRKB and/or TRKC; or at least partially reducing or inhibiting the expression of TRKA, TRKB and/or TRKC.

[00036] The terms “treat”, “treating” or “treatment,” of any disease or disorder, as used herein, refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment “treat”, "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

[00037] The terms “use” or “used,” as used herein, are intended to include a compound of Formula (I) provided herein for use in the prophylactic and/or therapeutic treatment of one or more diseases provided herein, a method of use or a method of treatment comprising administering a compound of the Formula (I) to a person in need of such treatment in an effective amount for the prophylactic and/or therapeutic treatment of one or more diseases provided herein, the preparation or a method or preparation of a pharmaceutical formulation/preparation for use in the prophylactic and therapeutic treatment of one or more diseases provided herein, especially involving mixing a compound of the Formula (I) (as therapeutically active ingredient) with at least one pharmaceutically acceptable carrier material, including making it ready for use in such treatment (e.g. adding an instruction insert (e.g. package leaflet or the like), formulation, appropriate preparation, adaptation for specific uses, customizing and the like), and the use of a compound of the Formula (I) for such preparation, and/or all other prophylactic or therapeutic uses mentioned herein.

[00038] All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as”) provided herein is

intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

[00039] Other objects, features and advantages of the methods and compositions described herein will become apparent from the following detailed description. It should be understood, however, that the detailed description and the specific examples, while indicating specific embodiments, are given by way of illustration only.

[00040] The compound names provided herein were obtained using ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft®) or JChem version 5.0.3 (ChemAxon).

Compounds

[00041] Provided herein are compounds, pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, which are inhibitrs of TRKA, TRKB and TRKC kinase activity. Also provided herein are compounds, pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, pharmaceutical combinations for the treatment diseases or conditions/disorders associated with TRKA, TRKB and TRKC kinase activity. Also provided herein are methods of treaing diseases or conditions/disorders associated with TRKA, TRKB and TRKC kinase activity, wherein the method includes administration of a therapeutically effective amount of a compound provided herein, pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions containing such pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof.

[00042] In certain embodiments, such diseases and/or disorders include, but are not limited to, cancer, proliferative diseases, pain, dermatological diseases and/or disorders, metabolic diseases and/or disorders, muscle diseases and/or disorders, neurodegenerative diseases and/or disorders, neurological diseases and/or disorders, inflammatory diseases, fibrosis, infectious diseases, respiratory diseases and/or disorders, pulmonary diseases and/or disorders and hyperplasia.

[00043] Such cancer and proliferative diseases include, but are not limited to, hematopoietic disorders, hematopoietic malignancies, non-hematopoietic malignancies, benign or malignant tumors, tumors of the neck and head, brain cancer, kidney cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, bladder cancer, breast cancer, secretory breast carcinoma, stomach cancer, gastric tumors, ovarian cancer, uterine cancer, colon cancer, rectal cancer, colorectal adenoma, prostate cancer, renal cancer, brain cancer, endometrial cancer, pancreatic cancer, lung cancer, non-small cell lung cancer, human adenoid cystic carcinoma, vaginal cancer, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sarcoma, congenital

fibrosarcoma, osteolytic sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, myeloma, tumor metastasis to bone, congenital mesoblastic nephroma, glioblastomas, melanoma, multiple myeloma, gastrointestinal cancer, gastrointestinal stromal tumors (GIST), mastocytosis, neuroblastoma, fibrotic cancers, tumor metastasis growth, epidermal hyperproliferation, psoriasis, metastasis, prostate hyperplasia, neoplasia, neoplasia of epithelial character, lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, B-cell lymphoma, mammary carcinoma, Wilm's tumor, Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome.

[00044] Such hematopoietic disorders include, but are not limited to, myeloproliferative disorders, thrombocythemia, essential thrombocytosis (ET), angiogenic myeloid metaplasia, myelofibrosis (MF), myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), chronic idiopathic myelofibrosis (IMF), polycythemia vera (PV), the cytopenias, and pre-malignant myelodysplastic syndromes.

[00045] Such hematological malignancies include, but are not limited to, leukemias, myeloid leukemias, hairy cell leukemia, lymphomas (non-Hodgkin's lymphoma), Hodgkin's disease (also called Hodgkin's lymphoma), and myeloma, including, but are not limited to, acute lymphocytic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), acute promyelocytic leukemia (APL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia (CML), chronic neutrophilic leukemia (CNL), acute undifferentiated leukemia (AUL), anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), prolymphocytic leukemia (PML), juvenile myelomonocyctic leukemia (JMML), adult T-cell ALL, AML with trilineage myelodysplasia (AML/TMDS), mixed lineage leukemia (MLL), myelodysplastic syndromes (MDSs), myeloproliferative disorders (MPD), multiple myeloma, (MM), myeloid sarcoma and acute promyelocytic leukemia (APL).

[00046] Such pain disorders include, but are not limited to, cancer-related pain, skeletal pain caused by tumor metastasis, osteoarthritis, visceral pain, inflammatory pain and neurogenic pain.

[00047] Such dermatological diseases and/or disorders include, but are not limited to, inflammatory or allergic conditions of the skin, dermatitis, eczema, psoriasis, atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis (Dandruff, Cradle cap), diaper rash, urushiol-induced contact dermatitis, contact dermatitis, erythroderma, lichen simplex chronicus, prurigo nodularis, itch, pruritus ani, nummular dermatitis, dyshidrosis, pityriasis alba, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, peritoneal and sub dermal adhesion and photoaging of the skin.

[00048] Such metabolic diseases and/or disorders and eating disorder include, but

are not limited to, obesity and diabetes.

[00049] Such muscle diseases and/or disorders include, but are not limited to, muscular atrophies (e.g. disuse), muscular dystrophies (e.g. Duchenne's muscle dystrophy, Becker's muscle dystrophy, Limb-Girdle muscle dystrophy), sarcopenia, cachexia, wasting and Facioscapulohumeral dystrophy.

[00050] Such neurological diseases and/or disorders and neurodegenerative disorders include, but are not limited to, impaired neurological function and Alzheimer's disease.

[00051] Such inflammatory diseases and/or disorders include, but are not limited to, uveitis, atherosclerosis, atherogenesis, glomerulonephritis, Kawasaki disease, inflammatory responses, polymyositis, arthritis, neurological inflammation, chronic arthritis inflammation and osteoarthritis.

[00052] Such fibrosis diseases and/or disorders include, but are not limited to, extracellular matrix accumulation and fibrosis, scleroderma, fibrosclerosis, radiation-induced fibrosis, kidney fibrosis, lung fibrosis and liver fibrosis, haemochromatosis, primary biliary cirrhosis, restenosis, retroperitoneal fibrosis, mesenteric fibrosis, endometriosis and keloids.

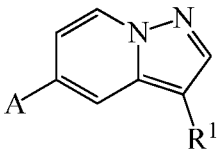
[00053] Such ophthalmic/ocular diseases and/or disorders include, but are not limited to, proliferative vitreoretinopathy, ocular scarring, corneal scarring, ocular disorders, corneal wounds, conjunctivitis, keratoconjunctivitis sicca, and vernal conjunctivitis.

[00054] Such infectious diseases and/or disorders include, but are not limited to, Chagas disease.

[00055] Such respiratory diseases and/or disorders and pulmonary disorders include, but are not limited to, asthma, bronchial asthma, allergic asthma, intrinsic (non-allergic) asthma, extrinsic (allergic) asthma, exercise-induced asthma, drug-induced asthma (including aspirin and NSAID-induced) and dust-induced asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); chronic obstructive airways disease (COAD), chronic obstructive lung disease (COLD), bronchitis, chronic bronchitis, acute bronchitis, dyspnea, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, phthinoid bronchitis, rhinitis, acute rhinitis, chronic rhinitis, rhinitis medicamentosa, vasomotor rhinitis, perennial and seasonal allergic rhinitis, rhinitis nervosa (hay fever), inflammatory or obstructive airways diseases, pulmonary hypertension, acute lung injury, adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary disease due to infectious or toxic agents, emphysema, pneumoconiosis, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, byssinosis,

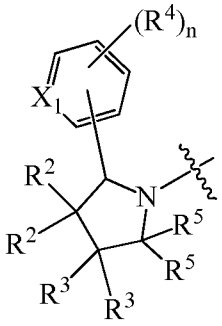
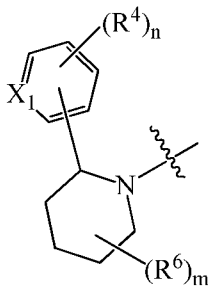
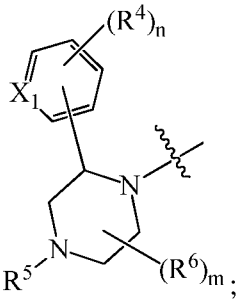
acute lung injury (ALI), hypereosinophilia, Löffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma, eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction, pulmonary hypertension, primary pulmonary hypertension (PPH), secondary pulmonary hypertension (SPH), familial PPH, sporadic PPH, precapillary pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary artery hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, thrombotic pulmonary arteriopathy (TPA), plexogenic pulmonary arteriopathy, functional classes I to IV pulmonary hypertension, and pulmonary hypertension associated with, related to, or secondary to, left ventricular dysfunction, mitral valvular disease, constrictive pericarditis, aortic stenosis, cardiomyopathy, mediastinal fibrosis, anomalous pulmonary venous drainage, pulmonary venoocclusive disease, collagen vascular disease, congenital heart disease, HIV virus infection, drugs and toxins such as fenfluramines, hypoxemia, pulmonary venous hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, sleep-disordered breathing, alveolar hypoventilation disorder, chronic exposure to high altitude, neonatal lung disease, alveolar-capillary dysplasia, sickle cell disease, other coagulation disorder, chronic thromboemboli, connective tissue disease, lupus, schistosomiasis, sarcoidosis or pulmonary capillary hemangiomatosis.

[00056] The aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, are compounds having structures according to Formula (I):



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

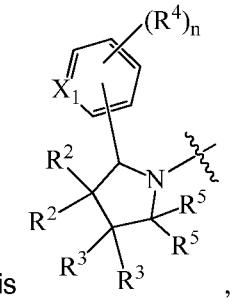
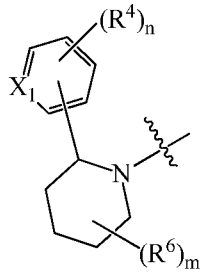
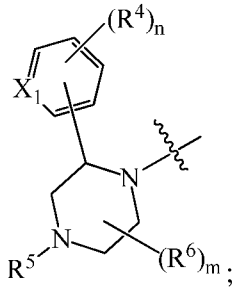
each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2.

[00048] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I):

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

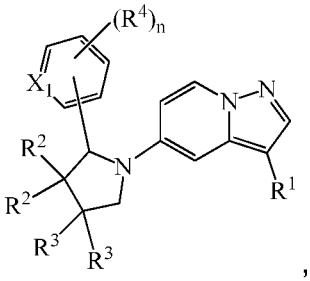
each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

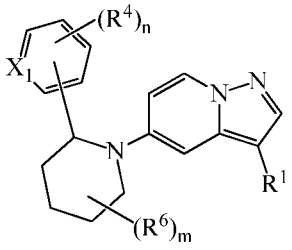
m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2.

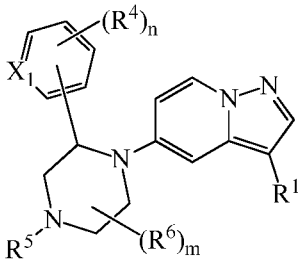
[00049] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II), Formula (III) or Formula (IV):



Formula (II),



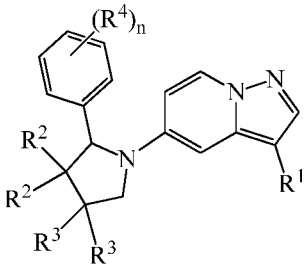
Formula (III),



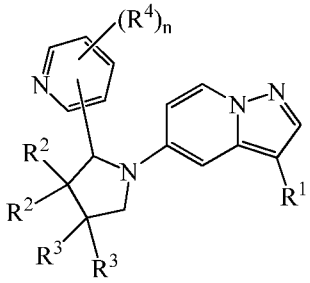
Formula (IV),

wherein n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

[00050] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-a) or Formula (II-b):



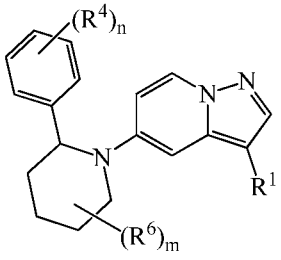
Formula (II-a)



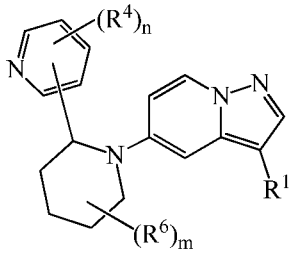
Formula (II-b).

wherein n, R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined herein.

[00051] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (III-a) or Formula (III-b):

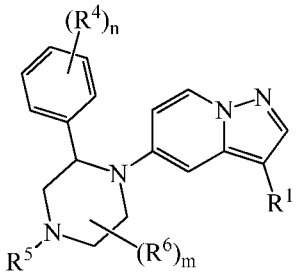


Formula (III-a)

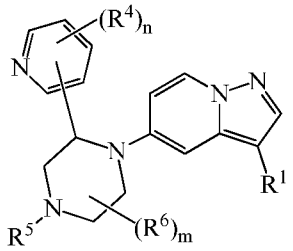


Formula (III-b).

[00052] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (IV-a) or Formula (IV-b):

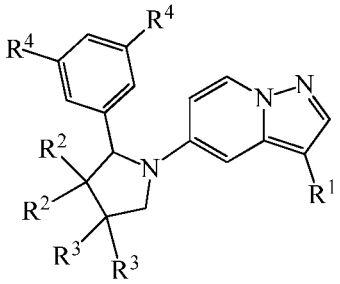


Formula (IV-a)



Formula (IV-b).

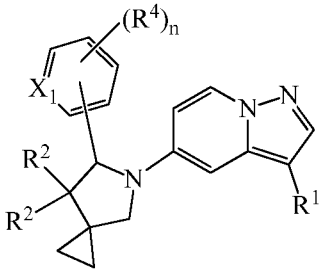
[00053] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-c):



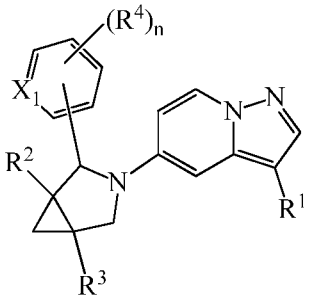
Formula (II-c),

wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined herein.

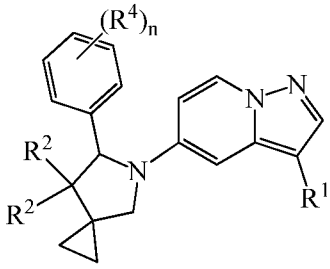
[00054] In certain embodiments of the aforementioned compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, having structures according to Formula (I) are compounds having the structure of Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j) or Formula (II-k):



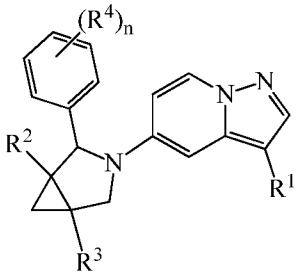
Formula (II-d)



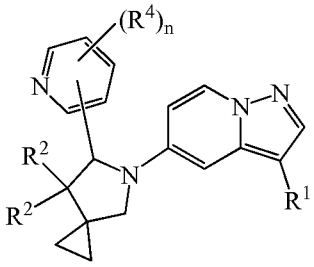
Formula (II-e)



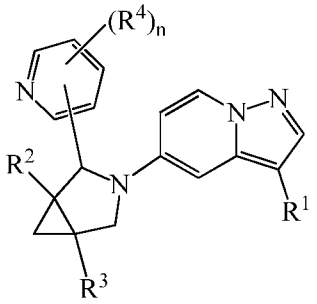
Formula (II-f)



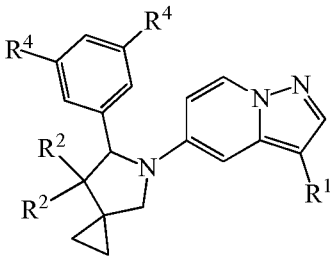
Formula (II-g)



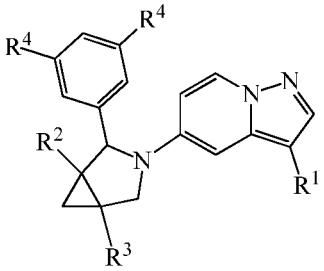
Formula (II-h)



Formula (II-i)



Formula (II-j)



Formula (II-k),

wherein n, R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined herein.

[00057] Unless specified otherwise, the term "compounds of the present invention" or "compounds provided herein", refers to compounds of Formula (I) and subformulae thereof (for example, compounds of Formula (II), of Formula (III), of Formula (IV), Formula (II-a), Formula (II-b), Formula (II-c), Formula (II-d), Formula (II-e), Formula (II-f), Formula (II-g), Formula (II-h), Formula (II-i), Formula (II-j) and Formula (II-k)), thereof, salts of the compound and/or , hydrates or solvates of the compounds, salts and/or , as well as all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions), as well as inherently formed moieties (e.g., polymorphs, solvates and/or hydrates).

[00058] The compounds, pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions provided herein also includes all suitable isotopic variations thereof. Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number.

[00059] An isotopic variation of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic

mass usually found in nature.

[00060] Examples of isotopes that may be incorporated into the compounds of the invention include but are not limited to isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine, chlorine and iodine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{15}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, and ^{125}I, respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies.

[00061] Isotopically-labeled compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions provided herein are prepared by conventional procedures known to those skilled in the art by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

[00062] Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the Formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor.

[00063] Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

[00064] Compounds of the invention, i.e. compounds of Formula (I), that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of Formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of Formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals

comprising a compound of Formula (I).

Processes for Making Compounds of Formula (I)

[00065] General procedures for preparing compounds of Formula (I) are described in the Examples, *infra*. In the reactions described, reactive functional groups, for example hydroxyl, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, may be protected to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (see e.g., T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991).

[00066] In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound of Formula (I) with a pharmaceutically acceptable organic acid or inorganic acid. In other embodiments, a pharmaceutically acceptable base addition salt of compounds of Formula (I) described herein is prepared by reacting the free acid form of the compound of Formula (I) with a pharmaceutically acceptable organic base or inorganic base. Alternatively, the salt forms of the compounds of Formula (I) described herein are prepared using salts of the starting materials or intermediates. In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are in the form of other salts including, but not limited to, oxalates and trifluoroacetates. In certain embodiments, hemisalts of acids and bases are formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

[00067] The pharmaceutically acceptable organic acid or inorganic acids used to form pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of Formula (I) include, but are not limited to, hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, butyric acid, caprylic acid, dichloroacetic acid, hippuric acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, malic acid, glycolic acid, gluconic acid, mandelic acid, maleic acid, oxalic acid, succinic acid, adipic acid, aspartic acid, fumaric acid, glutamic acid, malonic acid, sebacic acid, salicylic acid, hexanoic acid, benzoic acid, p-chloro-benzoic acid, nicotinic acid, diphenylacetic acid, triphenylacetic acid, o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, sulfosalicylic acid, sulfonic acids, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, ethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, 2-hydroxy-ethanesulfonic acid, (+) camphor-10-sulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. Pharmaceutically acceptable solvates are generally hydrates.

[00068] Such pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of Formula (I) include, but are not limited to, a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate, succinate, maleate, formate, acetate, adipate, besylatye, camphorsulfonate, bicarbonate/carbonate, propionate, ethandisulfonate, fumarate, chlortheophyllonate, citrate, tartrate, lactate, benzoate, salicylate, glutamate, aspartate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate), hexanoate salt, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, cyclamate, edisylate, esylate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, naphthoate, napsylate, nicotinate, octadecanoate, oleate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, polygalacturonate, propionate, saccharate, stearate, sulfosalicylate, tannate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

[00069] Such pharmaceutically acceptable base addition salt of a compound of Formula (I) include, but are not limited to, aluminium, ammonium, arginine, benzathine, calcium, choline, cholinate, diethanolamine, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine, ethanolamines, benzylamines, pyridine, benethamine, diethanolamine, 4-(2-hydroxy-ethyl)morpholine,1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, N-methyl glutamine, piperazine, triethanol-amine, tromethamine and zinc salts.

[00070] In certain embodiments, the free acid or free base forms of the compounds of Formula (I) described herein are prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt from, respectively. For example a compound Formula (I) in an acid addition salt form is converted to the corresponding free base by treating with a stoichiometric amount of a suitable base (by way of example only, ammonium hydroxide, sodium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, calcium carbonate, magnesium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, calcium bicarbonate, magnesium bicarbonate, potassium bicarbonate, or the like). For example, a compound of Formula (I) in a base addition salt form is converted to the corresponding free acid by treating with a stoichiometric amount of a suitable acid (by way of example only, hydrochloric acid). Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed.,

Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

[00071] In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein in unoxidized form are prepared from N-oxides of compounds Formula (I) by treating with a reducing agent (by way of example only, sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (by way of example only, acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[00072] Furthermore, the compounds of Formula (I) of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of Formula (I) of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

[00073] In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are prepared or formed, as solvates (e.g., hydrates). In certain embodiments, hydrates of compounds of Formula (I) are prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

[00074] The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

[00075] Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds of Formula (I) can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms or geometric (*cis* or *trans*) isomers. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diasteriomeric mixtures and optically pure forms.

[00076] Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

[00077] Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of Formula (I) provided herein can be present in racemic or enantiomerically enriched mixtures, for example the *(R)*-, *(S)*- or *(R,S)*- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric

excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the *(R)*- or *(S)*- configuration.

[00078] In certain embodiments, the compounds of Formula (I) provided herein are prepared as a racemic mixture. In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are prepared as their individual stereoisomers.

[00079] Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

[00080] Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. In certain embodiments, the compounds of Formula (I) provided herein are prepared as a racemic mixture and their individual stereoisomers are obtained using chiral chromatography, including , but not limited to, chiral liquid chromatogtaphy. In other embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. In certain embodiments, resolution of enantiomers is carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of Formula (I), or by using dissociable complexes (e.g., crystalline diastereomeric salts).

[00081] Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubility, reactivity, etc.) and are readily separated by taking advantage of these dissimilarities. In certain embodiments, the diastereomers are separated by chromatography, or by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of

compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[00082] Compounds of Formula (I) are provided in substantially pure form. In certain embodiments compounds of Formula (I) are at least 60% pure. In certain embodiments compounds of Formula (I) are at least 75% pure. In certain embodiments compounds of Formula (I) are at 85% pure. In certain embodiments compounds of Formula (I) are at least 98% pure (% are on a weight for weight basis).

[00083] Substituents at atoms with unsaturated double bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

[00084] In certain embodiments, the compounds of Formula (I) described herein are prepared as protected derivatives using methods known to those of ordinary skill in the art. Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.* by enzymatic cleavage). A detailed description of the techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00085] In certain embodimenst, salts of compounds of Formula (I) of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, salts of compounds of the present invention

having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

[00086] Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

[00087] Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

[00088] Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

[00089] The following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.

[00090] All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or

neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 ºC to about 190 ºC, including, for example, from approximately -80 ºC to approximately 150 ºC, for example at from -80 to -60 ºC, at room temperature, at from -20 to 40 ºC or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

[00091] At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers.

[00092] The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

[00093] The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

[00094] The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

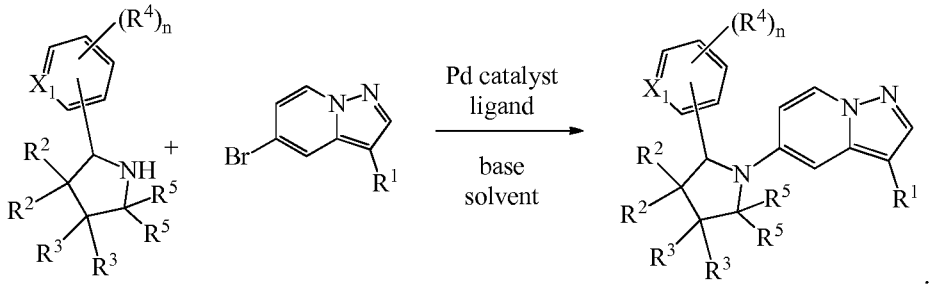
[00095] All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating

agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

[00096] Compounds of Formula (I) of the present invention can made by processes described herein and as illustrated in the Examples. Non-limiting examples of synthetic schemes used to make compounds of Formula (I) described herein, or intermediates used to make compounds of Formula (I), are illustrated in reaction schemes (I)-(XVI), wherein m, n, A, X_1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 and R^9 are as defined herein.

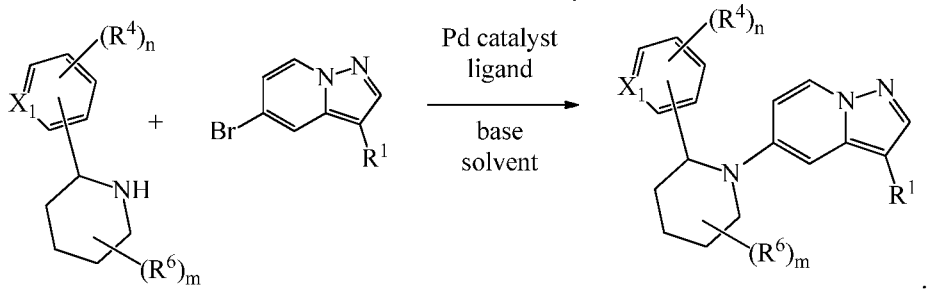
[00097] Reaction scheme (I) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (I)



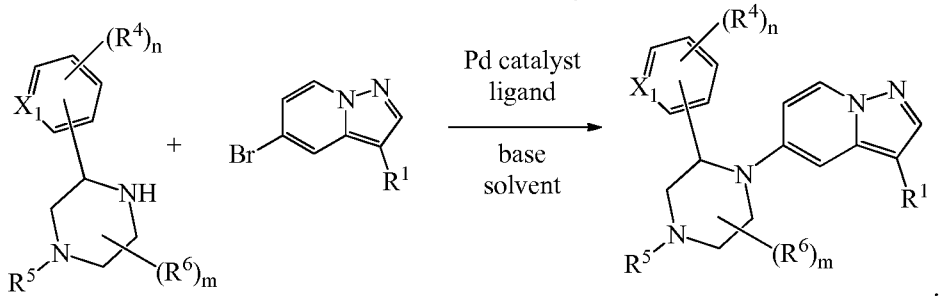
[00098] Reaction scheme (II) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (II)



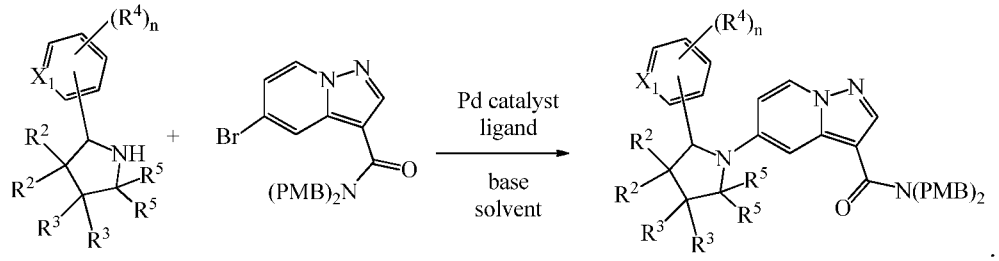
[00099] Reaction scheme (III) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate wherein R_1 is a protected amide. Again the coupling is in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (III)



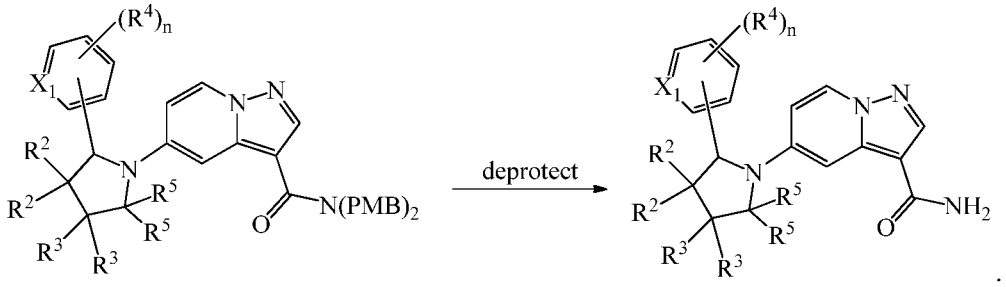
[000100] Reaction scheme (IV) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate wherein R_1 is a protected amide. Again the coupling is in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (IV)



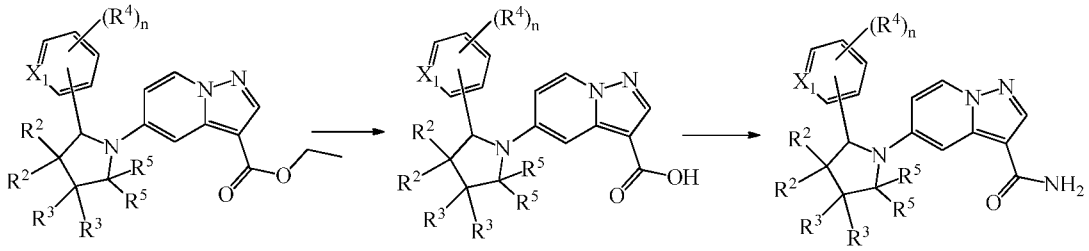
[000101] Reaction scheme (V) illustrates the deprotection of a protected amide to yield compounds of Formula (I) wherein R_1 is an amide. By way of example only, deprotection occurs in the presence of trifluoracetic acid and dichloromethane.

Reaction Scheme (V)



[000102] Reaction scheme (VI) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the interconversion of compounds of Formula (I) wherein R_1 is an ester moiety to a carboxylic acid moiety and subsequent conversion of the carboxylic acid to an amide. By way of example only, the carboxylic acid is formed by hydrolysis of the ester in the presence of a base and a sutable solvent. By way of example only thebase is LiOH and the solvent is a mixture of THF, methanol and water. By way of example only, the amide is formed from the carboxylic acid in the presence of ammonium hydroxide, HATU, DIEA and DMF.

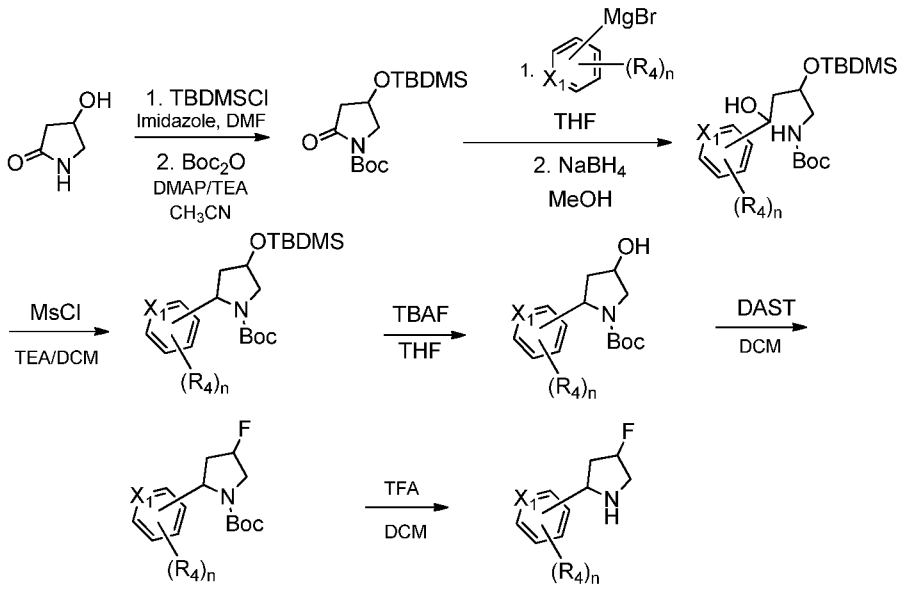
Reaction Scheme (VI)



[000103] Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

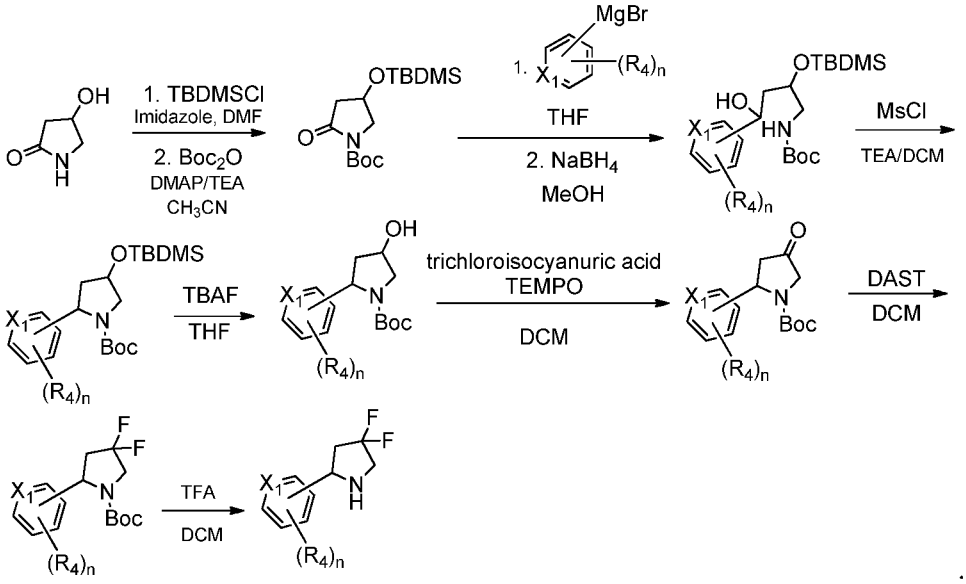
[000104] Reaction scheme (VII) illustrates the synthesis of certain amine intermediates used to obtain certain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H and each R_3 is independently H or F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (VII).

Reaction Scheme (VII)



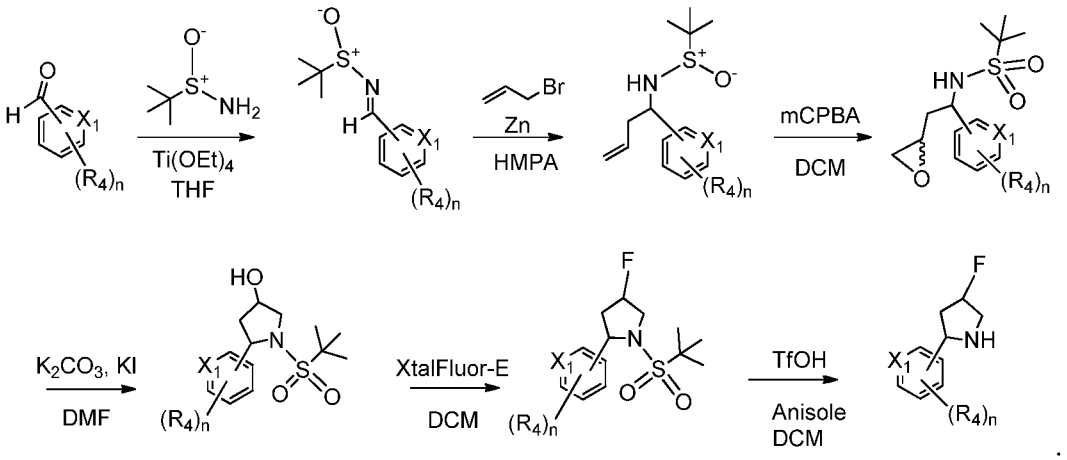
[000105] Reaction scheme (VIII) illustrates the synthesis of amine intermediates used to obtain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H and each R_3 is F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (VIII).

Reaction Scheme (VIII)



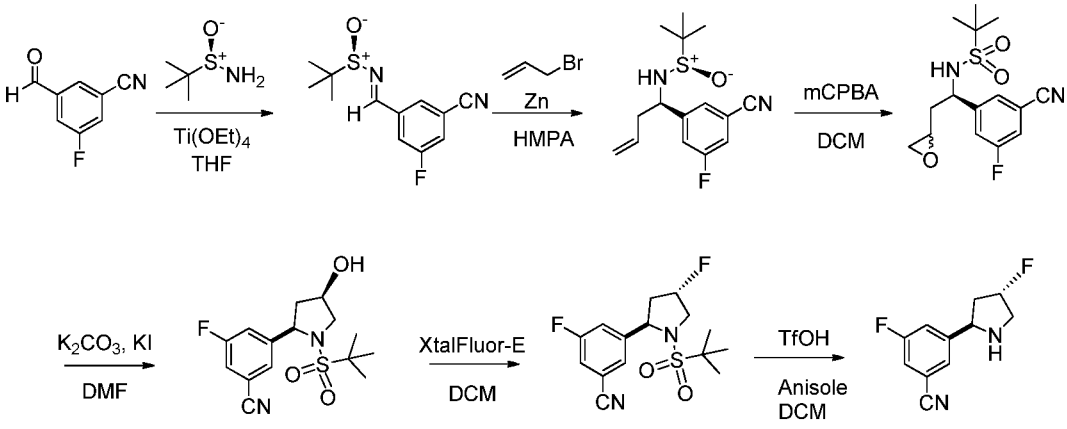
[000106] Reaction scheme (IX) illustrates the synthesis of amine intermediates used to obtain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H and each R_3 is independently H or F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (IX).

Reaction Scheme (IX)



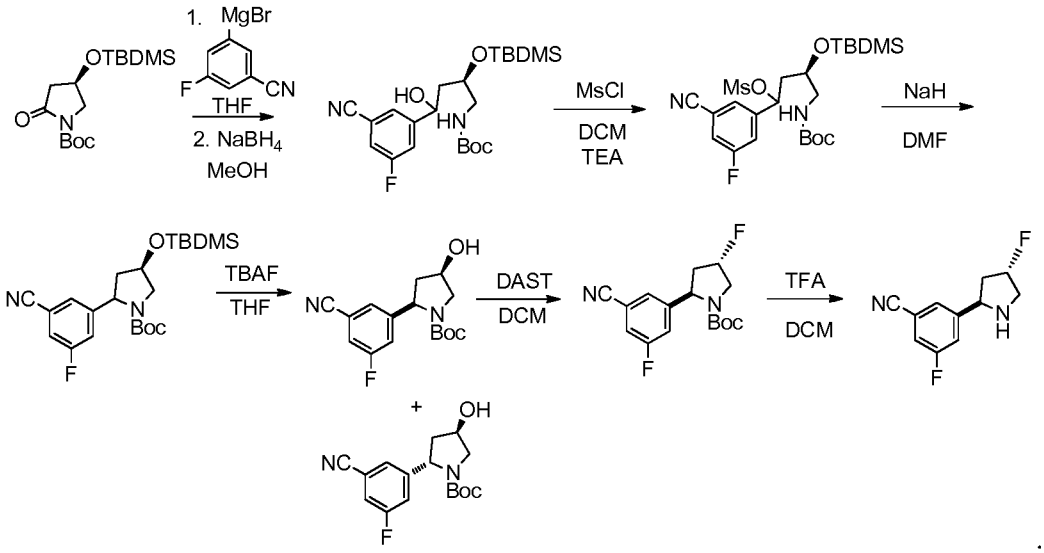
[000107] Reaction scheme (X) illustrates the synthesis of a specific amine intermediate used to obtain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H, n is 2 and each R_4 is independently CN or F and each R_3 is independently H or F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (X).

Reaction Scheme (X)



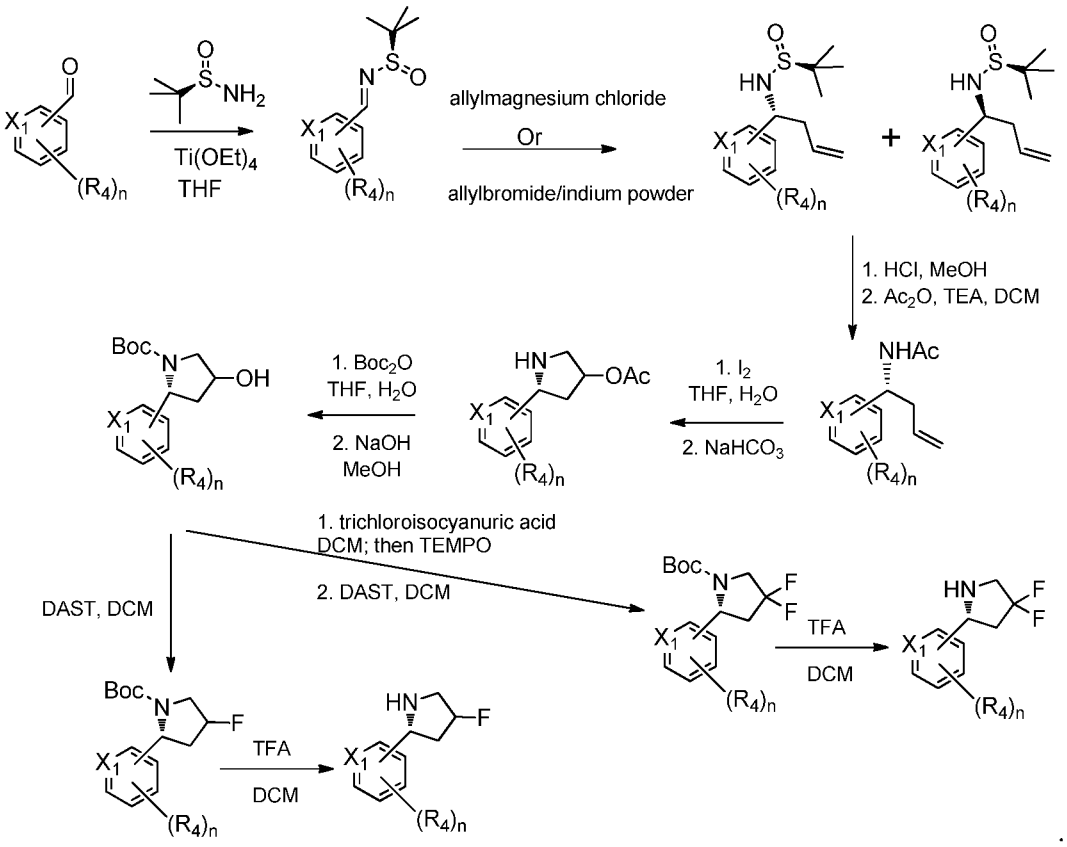
[000108] Reaction scheme (XI) illustrates an alternative synthesis of a specific amine intermediate used to obtain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H, n is 2 and each R_4 is independently CN or F and each R_3 is independently H or F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (XI).

Reaction Scheme (XI)



[000109] Reaction scheme (XII) illustrates the synthesis of certain amine intermediates used to obtain certain compounds of Formula (I) wherein each R_2 is H, each R_5 is H and each R_3 is independently H or F. Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (XII).

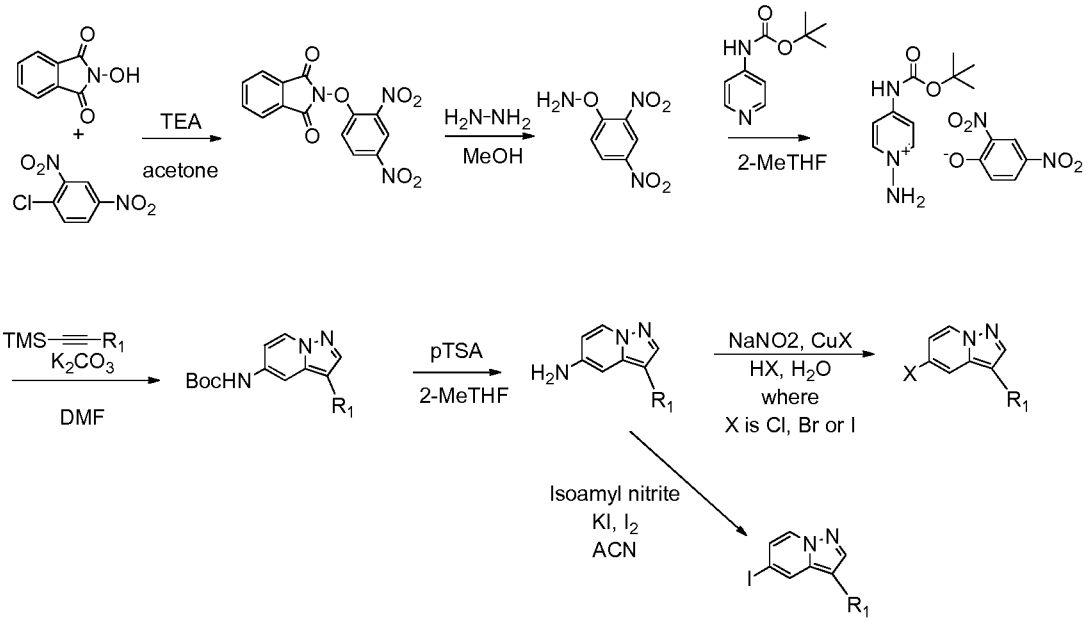
Reaction Scheme (XII)



[000110] Reaction scheme (XIII) illustrates the synthesis of halo substituted

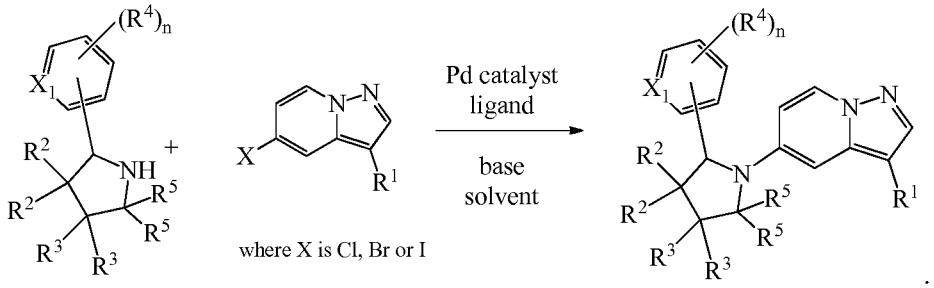
pyrazolopyridine intermediates used to obtain compounds of Formula (I). Non-limiting examples of the reagents used are shown in Reaction scheme (XIII).

Reaction Scheme (XIII)



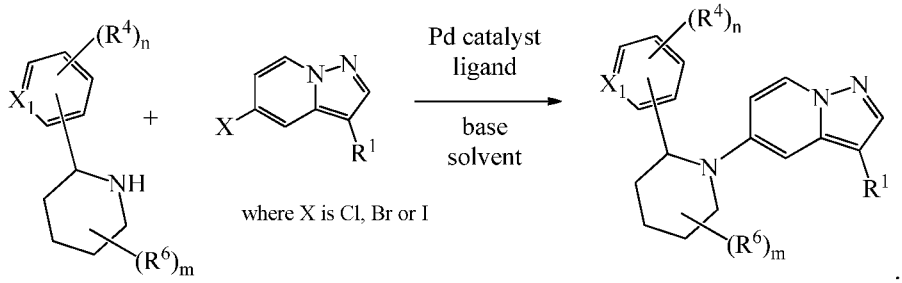
[000111] Reaction scheme (XIV) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing pyrazolopyridine intermediate in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (XIV)



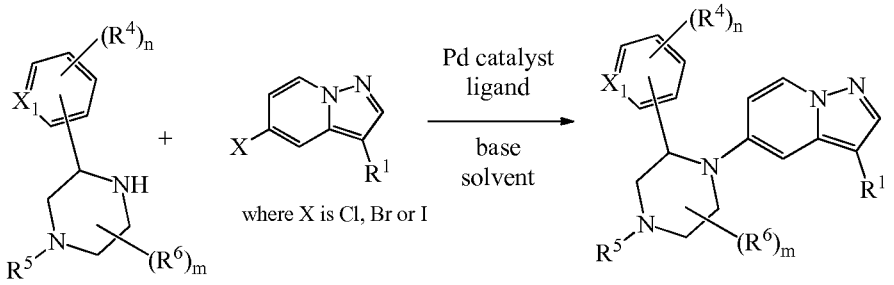
[000112] Reaction scheme (XV) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

Reaction Scheme (XV)

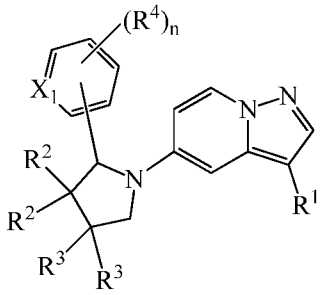


[000113] Reaction scheme (XVI) illustrates the synthesis of certain compounds of Formula (I) by the coupling an amine intermediate with a halide containing intermediate wherein R_1 is a protected amide. Again the coupling is in the presence of a base, a palladium catalyst and a ligand in a sutiable solvent. By way of example only the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), the ligand is xantphos, the base is Cs_2CO_3 and the solvent is 1,4-dioxane.

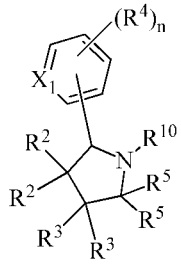
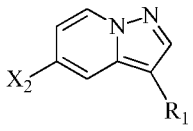
Reaction Scheme (XVI)



[000114] In certain embodiments of compounds of Formula (I) the compounds of Formula (II), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (II)

are made or prepared by a process comprising coupling in the presence of a catalyst an amine of Formula A  with a compound of Formula C 

(Formula A) (Formula C)

wherein:

X_1 is CH or N;

X_2 is I, Br or Cl;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms

independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

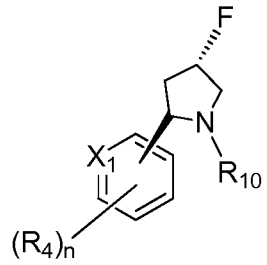
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

R^{10} is H, and

m is 0, 1, 2, 3 or 4, and

n is 0, 1 or 2.

[000115] In certain embodiments the amine of Formula (A) used to make or prepare compounds of Formua (II) are compounds of Formula (B),



Formula (B)

wherein:

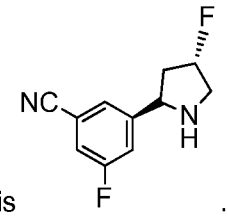
X_1 is CH or N;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -$C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} is H, and

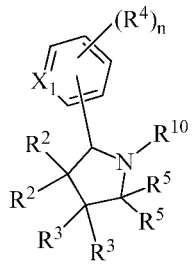
n is 0, 1 or 2.

[000116] In a certain embodiments of the compounds of Formula (B)

is 

.

[000117] Also provided herein are compounds of Formula (A), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(Formula A)

wherein:

X_1 is CH or N;

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -OR^7 and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

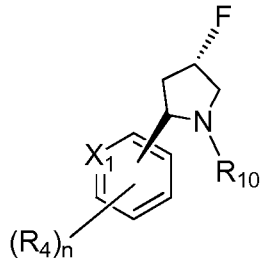
each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -C(O)N(R^7)$_2$;

each R^5 is independently selected from H;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

[000118] In certain embodiments of such compounds of Formula (A), the compound of Formula (A) is a compound of Formula (B),



Formula (B)

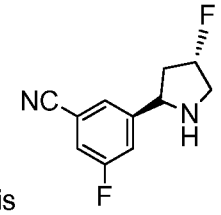
wherein:

X_1 is CH or N;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -C(O)N(R^7)$_2$;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

[000119] In a certain embodiment of such compounds of Formula (B), the compound of Formula (B) is  .

[000120] The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure material.

Pharmacology and Utility

[000121] Protein kinases (PTK) play a central role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function. Protein kinases catalyze and regulate the process of phosphorylation, whereby the kinases covalently attach phosphate groups to proteins or lipid targets in response to a variety of extracellular signals. Examples of such stimuli include hormones, neurotransmitters, growth and differentiation factors, cell cycle events, environmental stresses and nutritional stresses. An extracellular stimulus may affect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis, and regulation of the cell cycle.

[000122] Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include, but are not limited to, autoimmune diseases, inflammatory diseases, bone diseases, metabolic diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, respiratory diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease, and hormone-related diseases.

[000123] Examples of protein-tyrosine kinases include, but are not limited to,

(a) tyrosine kinases such as Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (Csk homologous kinase), CSK (C-terminal Src Kinase), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr and Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 and ErbB-4), FAK, FGF1R (also FGFR1 or FGR-1), FGF2R (also FGR-2), MET (also Met-I or c-MET), PDGFR (α and β), Tie-1, Tie-2 (also Tek-1 or Tek), VEGFR1 (also FLT-1), c-FMS, VEGFR2 (also KDR), FLT-3,

FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, Ros,TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer or EPHB4 (also EPHB4-1), and

(b) and serine/threonine kinases such as Aurora, c-RAF, SGK, MAP kinases (e.g., MKK4, MKK6, etc.), SAPK2α, SAPK2β, Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 and 2 (Checkpoint kinases), CKI, CK2, Erk, IKK-I (also IKK-α or CHUK), IKK-2 (also IKK-β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 and 2), MLK3Raf (A, B and C), CDK (1-10), PKC (including all PKC subtypes), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α and β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (including all PKB subtypes) (also AKT-1, AKT-2, AKT-3 or AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 and Tp1-2 (also COT).

[000124] Phosphorylation modulates or regulates a variety of cellular processes such as proliferation, growth, differentiation, metabolism, apoptosis, motility, transcription, translation and other signaling processes. Aberrant or excessive PTK activity has been observed in many disease states including, but not limited to, benign and malignant proliferative disorders, diseases resulting from inappropriate activation of the immune system and diseases resulting from inappropriate activation of the nervous systems. Specific diseases and disease conditions include, but are not limited to, autoimmune disorders, allograft rejection, graft vs. host disease, diabetic retinopathy, choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration, psoriasis, arthritis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, synovial pannus invasion in arthritis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, obesity, diabetes mellitus, diabetic angiopathy, retinopathy of prematurity, infantile hemangiomas, non-small cell lung, bladder and head and neck cancers, prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, gastric and pancreatic cancer, psoriasis, fibrosis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, restenosis, auto-immune disease, allergy, respiratory diseases, asthma, transplantation rejection, inflammation, thrombosis, retinal vessel proliferation, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, bone diseases, transplant or bone marrow transplant rejection, lupus, chronic pancreatitis, cachexia, septic shock, fibroproliferative and differentiative skin diseases or disorders, central nervous system diseases, neurodegenerative diseases, disorders or conditions related to nerve damage and axon degeneration subsequent to a brain or spinal cord injury, acute or chronic cancer, ocular diseases, viral infections, heart disease, lung or pulmonary diseases or kidney or renal diseases and bronchitis.

[000125] Tyrosine kinases can be broadly classified as receptor-type (having extracellular, transmembrane and intracellular domains) or the non-receptor type

(being wholly intracellular) protein tyrosine kinases. Inappropriate or uncontrolled activation of many of these kinase (aberrant protein tyrosine kinase activity), for example by over-expression or mutation, results in uncontrolled cell growth. Many of the protein tyrosine kinases, whether a receptor or non-receptor tyrosine kinase have been found to be involved in cellular signaling pathways involved in numerous pathogenic conditions, including, but not limited to, immunomodulation, inflammation, or proliferative disorders such as cancer.

[000126] Compounds of the invention are inhibitors TrkA, TrkB and/or TrkC, and as such the compounds and pharmaceutical compositions provided herein are useful for treating diseases or disorders in which such kinases contribute to the pathology and/or symptomology of a disease or disorder associated with such kinases. Such diseases or disorders include, but are not limited to, cancer, pain, cachexia, a proliferative diseases, a pain disorder, a dermatological disease, a metabolic disease, a muscle disease, neurodegenerative diseases and/or disorders, neurological diseases and/or disorders, an inflammatory disease, fibrosis, an infectious disease, a respiratory disease, a pulmonary disease and hyperplasiaan inflammatory disease and wherein the compound is a compound of Formula (I). In certain embodiments the disease is asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, scleroderma, lymphoma, metastasis, anaplastic large-cell lymphoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, breast cancer, renal cancer, brain cancer, prostate cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, lung cancer, uterine cancer, gastrointestinal cancer, colon cancer or papillary thyroid carcinoma.

Receptor Tyrosine Kinases (RTKs).

[000127] The Receptor Tyrosine Kinases (RTKs) comprise a large family of transmembrane receptors with diverse biological activities. A number of distinct RTK subfamilies have been identified including, but not limited to, ALK receptor family, EGF receptor family, the Insulin receptor family, the PDGF receptor family, the FGF receptor family, the VEGF receptor family, the HGF receptor family, the Trk receptor family, the EPH receptor family, the AXL receptor family, the LTK receptor family, the TIE receptor family, the ROR receptor family, the DDR receptor family, the RET receptor family, the KLG receptor family, the RYK receptor family and the MuSK receptor family.

[000128] Receptor tyrosine kinases have been shown to be not only key regulators of normal cellular processes but also to have a critical role in the development and progression of many types of cancer. The receptor tyrosine kinase (RTK) family

includes receptors that are crucial for the growth and differentiation of a variety of cell types. The intrinsic function of RTK mediated signal transduction is initiated by extracellular interaction with a specific growth factor (ligand), typically followed by receptor dimerization, stimulation of the intrinsic protein tyrosine kinase activity and receptor trans-phosphorylation. Binding sites are thereby created for intracellular signal transduction molecules and lead to the formation of complexes with a spectrum of cytoplasmic signaling molecules that facilitate the appropriate cellular response such as, by way of example only, cell division, differentiation, metabolic effects, and changes in the extracellular microenvironment.

Tropomyosin-Receptor-Kinase (Trk) Family

[000129] The Trk family receptor tyrosine kinases (NTRK genes), TrkA (NTRK1), TrkB (NTRK2), and TrkC (NTRK3), are the signaling receptors that mediate the biological actions of the peptide hormones of the neurotrophin family. Trk receptors are membrane-bound receptors that, through several signal cascades, control neuronal growth and survival, and differentiation, migration and metastasis of tumor cells. The neurotrophin family of growth factors includes nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and two neurotrophins (NT), NT-3, and NT-4. Neurotrophins are critical to the functioning of the nervous system, and the activation of Trk receptors by neurotrophin binding leads to activation of signal cascades resulting in promoting survival and other functional regulation of cells. Each type of neurotrophin has a different binding affinity toward its corresponding Trk receptor, and upon neurotrophin binding, the Trk receptors phosphorylates themselves and members of the MAPK pathway. The differences in the signaling initiated by these distinct types of receptors are important for generating diverse biological responses.

[000130] The Trk family kinase receptors promote tumorigenesis and are able to control tumor cell growth and survival as well as differentiation, migration and metastasis. The Trk receptors are implicated in the development and progression of cancer, through upregulation of either, the receptor, their ligand (NGF, BDNF, NT-3, and NT-4), or both. In many cases high Trk expression is associated with aggressive tumor behavior, poor prognosis and metastasis. Thus, diseases and disorders related to Trk receptors result from 1) expression of a Trk receptor(s) in cells which normally do not express such a receptor(s); 2) expression of a Trk receptor(s) by cells which normally do not express such a receptor(s); 3) increased expression of Trk receptor(s) leading to unwanted cell proliferation; 4) increased expression of Trk receptor(s) leading to adhesion independent cell survival; 5) mutations leading to constitutive activation of Trk receptor(s); 6) over stimulation of Trk receptor(s) due to abnormally high amount of, or mutations in, Trk receptor(s), and/or 7) abnormally high amount of

Trk receptor(s) activity due to abnormally high amount of, or mutations in, Trk receptor(s).

[000131] Genetic abnormalities, i.e. point mutations and chromosomal rearrangements involving both the genes expressing TrkB and TrkC have been found in a variety of cancer types. In a kinome-wide approach to identify point mutants in tyrosine kinases, mutations in the genes expressing TrkB and TrkC were found in cell lines and primary samples from patients with colorectal cancer. In addition, chromosomal translocations involving the genes expressing TrkA and TrkB have been found in several different types of tumors. Gene rearrangements involving the genes expressing TrkA and a set of different fusion partners (TPM3, TPR, TFG) are a hallmark of a subset of papillary thyroid cancers. Moreover, secretary breast cancer, infant fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma have been shown to be associated with a chromosomal rearrangement t(12;15) generating a ETV6-NTRK3 fusion gene that was shown to have constitutive kinase activity and transforming potential in several different cell lines including fibroblasts, hematopoietic cells and breast epithelial cells.

[000132] TrkA has the highest affinity to the binding nerve growth factor (NGF). NGF is important in both local and nuclear actions, regulating growth cones, motility, and expression of genes encoding the biosynthesis enzymes for neurotransmitters. Nocireceptive sensory neurons express mostly TrkA and not TrkB or TrkC.

[000133] TrkB serves as a receptor for both BDNF and NT-4, and is expressed in neuroendocrine-type cells in the small intestine and the colon, in the alpha cells of the pancreas, in the monocytes and macrophages of the lymph nodes and of the spleen, and in the granular layers of the epidermis. TrkB is also expressed in cancerous prostate cells but not in normal cells. The binding of BDNF to TrkB receptor causes activation of intercellular cascades which regulate neuronal development and plasticity, long-term potentiation, and apoptosis. BDNF promotes the proliferation, differentiation and growth and survival of normal neural components such as retinal cells and glial cells. In addition, TrkB activation is a potent and specific suppressor of anchorage independent cell death (anoikis), which is apoptosis induced by loss of attachment of a cell to its matrix. By way of example, activation of the Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B signaling axis by TrkB promotes the survival of non-transformed epithelial cells in 3-dimensional cultures and induces tumor formation and metastasis of those cells in immunocompromised mice. Anchorage independent cell survival is a metastatic process allowing tumor cells to migrate through the systemic circulation and grow at distant organs. Agonism of TrkB results in the failure of induced cell death by cancer treatments. Thus, TrkB modulation

is a target for treatment of benign and malignant proliferative diseases, especially tumor diseases.

[000134] Diseases and disorders related to the TrkB receptor include, but are not limited to, cancers, such as, by way of example only, neuroblastoma progression, Wilm's tumor progression, breast cancer, pancreatic cancer, colon cancer, prostate cancer, and lung cancer. The TrkB receptor has been shown to be associated with Alzheimer's disease.

[000135] Additional research has discovered mutations in TrkB in humans that result in a partial loss of enzymatic activity of the receptor. This genetic legion results in an increase in apetite and obesity (hyperphagic obesity). Similar results have been obtained in mouse models, thus strengthening the hypothesis that lowering TrkB activity could serve to modulate feeding behavior, and would be useful in the treatment of disorders such as anorexia.

[000136] Other non-oncology indications for a Trk inhibitor include atopic dermatitis and psoriasis.

[000137] TrkC is activated by binding with NT-3 and is expressed by proprioceptive sensory neurons. The axons of these proprioceptive sensory neurons are much thicker than those of nocireceptive sensory neurons, which express TrkA. Signalling through TrkC leads to cell differentiation and development of proprioceptive neurons that sense body position. Mutations in this gene expressing TrkC is associated with medulloblastomas, secretory breast carcinomas and other cancers. In addition, high expression of TrkC is a hallmark of melanoma, especially in cases with brain metastasis.

[000138] Trk family members, especially NTRK1 and NTRK2, play a role in pancreatic cancer wherein: i) high expression of various members of the Trk family and their cognate ligands have been shown in tissue samples from patients with pancreatic cancer; ii) NTRK2 overexpression has been linked to a malignant, highly metastatic phenotype of pancreatic cancer; iii) high expression of NTRK1/NGF, has been correlated with enhanced proliferation, invasive behavior and pain in PC patients; and iv) nerve growth factor has been shown to increase the invasive potential of pancreatic cancer cell lines. Overexpression of TrkA in pancreatic cancer might be caused by methylation of negative regulatory AP-1 sites in the promoter region of TrkA.

[000139] Gene rearrangements involving NTRK1 are a hallmark of a subset of papillary thyroid cancers. Thyroid-specific *TRK* oncogenes are generated by rearrangements of the *NTRK1* gene with three different activating genes, namely *TPR*, *TPM3*, and *TFG.*

[000140] Several loss of function mutations in thr TrkA are responsible for congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA), a disorder characterized by a lack of pain sensation and anhidrosis. More recently, an antagonistic TrkA antibody has been shown to be efficacious in inflammatory and neupathic pain animal models. In addition, TrkA and NGF have been implicated in eliciting cancer related pain. It was shown that NGF secreted by tumor cell and tumor invading macrophages secret NGF which directly stimulates TrkA located on peripheral pain fibers. Using various tumor models in both mouse and rats it was demonstrated that neutralizing NGF with a monoclonal antibody inhibits cancer related pain to a degree similar or superior to the highest tolerated dose of morphine. Therefore, a selective inhibitor of TrkA can be used in the treatment of pain associated with cancer.

[000141] High expression of Trk's are found in Wilm's tumor, prostate carcinoma and pancreatic cancers. High expression of TrkC is a hallmark of carcinoma. In neuroblastoma, high TRKB expression is correlated with an aggressive untreatable tumors and resistance to standard cytotoxic therapies. In mouse models of cancer metastasis, the NTRK2 gene (TrkB protein) can induce metastasis and removal of the gene reverses this metastatic potential. The bulk of evidence suggests that inhibition of Trk enzymes would block the growth and spread of various cancers where Trk is involved. Furthermore, activating mutations in Trk's are present in 7 % of cancers.

[000142] Certain compounds, pharmaceutical compositions and pharmaceutical combination provided herein are inhibitors of Trk receptor tyrosine kinases (TrkA, TrkB, and TrkC), thus such compounds, pharmaceutical compositions and pharmaceutical combination are useful for the treatment of diseases and/or disorders that respond to inhibition of Trk receptor tyrosine kinases (TrkA, TrkB, and TrkC). In certain embodiments, such compounds, pharmaceutical compositions and pharmaceutical combination are useful in the treatment of cancer by inhibiting the development and/or progression of the cancer. In certain embodiments, such compounds, pharmaceutical compositions and pharmaceutical combination are useful in the treatment of diseases and/or disorders including, but are not limited to, neuroblastoma, Wilm's tumor, breast cancer, pancreatic cancer, colon cancer, prostate cancer, lung cancer, melanoma, atopic dermatitis, psoriasis and Alzheimer's disease.

[000143] In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount (*See, "Routes of Administration and Pharmaceutical Compositions", infra*) of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required

dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

Routes of Administration and Pharmaceutical Compositions

[000144] For the therapeutic uses of compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, described herein, such compounds are administered in therapeutically effective amounts either alone or as part of a pharmaceutical composition. Accordingly, provided herein are pharmaceutical compositions, which comprise at least one compound of Formulas (I) described herein, pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. In addition, such compounds and compositions are administered singly or in combination with one or more additional therapeutic agents. The routes of administration of compounds of Formula (I) and pharmaceutical compositions include, but are not limited to, oral administration, intravitreal administration, rectal administration, parenteral, intravenous administration, intraperitoneal administration, intramuscular administration, inhalation, transmucosal administration, pulmonary administration, intestinal administration, subcutaneous administration, intramedullary administration, intrathecal administration, direct intraventricular, intranasal administration, topical administration, ophthalmic administration or otic administration.

[000145] In certain embodiments, compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions described herein are administered locally, while in other embodiments compounds of Formula (I) or pharmaceutical composite described herein are administered systemically. Local administration includes, but is not limited to, injection into an organ, optionally in a depot or sustained release formulation. Systemic administration includes, but is not limited to, oral administration or intravenous administration. In other embodiments, compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions described herein are administered in a targeted drug delivery system, such as, by way of example only, in a liposome coated with organ-specific antibody. The liposome is targeted to and taken up selectively by the organ. In other embodiments, compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions described herein are administered in the form of a rapid release formulation, while in other embodiments, compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions described herein are administered in the form of an extended release formulation . In other embodiments, compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions described herein are administered in the form of an intermediate release formulation.

[000146] The therapeutically effective amount will vary depending on, among others,

the disease indicated, the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound administered, the route of administration and the treatment desired.

[000147] The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

[000148] The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

[000149] The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro & in vivo* methods.

[000150] Other aspects provided herein are processes for the preparation of pharmaceutical composition which comprise at least one compound of Formula (I) described herein. In certain embodiments, such processes include admixing a compound of Formula (I) described herein with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprise a compound of Formula (I) in free form or in a pharmaceutically acceptable salt or solvate form. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) in free form or in a pharmaceutically acceptable salt or solvate form, in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient are manufactured by mixing, dissolving, granulating dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or compression processes and/or coating methods. In other embodiments, such compositions are optionally contain excipients, such as preserving, stabilizing,

wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In other embodiments, pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) are sterilized.

Oral Dosage Forms

[000151] In certain embodiments, the pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered orally as discrete dosage forms, wherein such dosage forms include, but are not limited to, capsules, gelatin capsules, caplets, tablets, chewable tablets, powders, pills, dragees, granules, liquids, gels, syrups, flavored syrups, elixirs, slurries, solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids, edible foams or whips, and oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions. The capsules, gelatin capsules, caplets, tablets, lozenges, chewable tablets, powders or granules, used for the oral administration of at least one compound of Formula (I) are prepared by admixing at least one compound of Formula (I) (active ingredient) together with at least one excipient using conventional pharmaceutical compounding techniques. Non-limiting examples of excipients used in oral dosage forms described herein include, but are not limited to, binders, fillers, disintegrants, lubricants, absorbents, colorants, flavors, preservatives and sweeteners.

[000152] Non-limiting examples of such binders include, but are not limited to, corn starch, potato starch, starch paste, pre-gelatinized starch, or other starches, sugars, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (by way of example only, ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and microcrystalline cellulose), magnesium aluminum silicate, polyvinyl pyrrolidone and combinations thereof.

[000153] Non-limiting examples of such fillers include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (e.g., granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. In certain embodiments, the binder or filler in pharmaceutical compositions provided herein are present in from about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition or dosage form.

[000154] Non-limiting examples of such disintegrants include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, sodium alginate, calcium carbonate, sodium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrilin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other algins, other celluloses, gums, and combinations thereof. In certain embodiments, the amount of disintegrant used in the pharmaceutical

compositions provided herein is from about 0.5 to about 15 weight percent of disintegrant, while in other embodiments the amount is from about 1 to about 5 weight percent of disintegrant.

[000155] Non-limiting examples of such lubricants include, but are not limited to, sodium stearate, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (by way of example only, peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, sodium oleate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, silica, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass.) and combinations thereof. In certain embodiments, the amount of lubricants used in the pharmaceutical compositions provided herein is in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical compositions or dosage forms.

[000156] Non-limiting examples of such diluents include, but are not limited to, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycine or combinations thereof.

[000157] In certain embodiments, tablets and capsules are prepared by uniformly admixing at least one compound of Formula (I) (active ingredients) with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary. In certain embodiments, tablets are prepared by compression. In other embodiments, tablets are prepared by molding.

[000158] In certain embodiments, at least one compound of Formula (I) is orally administered as a controlled release dosage form. Such oral dosage forms may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art. Such dosage forms are used to provide slow or controlled-release of one or more compounds of Formula (I). Controlled release is obtained using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, microspheres, or a combination thereof. In certain embodiments, controlled-release dosage forms are used to extend activity of the compound of Formula (I), reduce dosage frequency, and increase patient compliance.

[000159] Administration of compound of Formula (I) as oral fluids such as solution, syrups and elixirs are prepared in unit dosage forms such that a given quantity of solution, syrups or elixirs contains a predetermined amount of a compound of Formula (I). Syrups are prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous

solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions are formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Non-limiting examples of excipients used in as oral fluids for oral administration include, but are not limited to, solubilizers, emulsifiers, flavoring agents, preservatives, and coloring agents. Non-limiting examples of solubilizers and emulsifiers include, but are not limited to, water, glycols, oils, alcohols, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers. Non-limiting examples of preservatives include, but are not limited to, sodium benzoate. Non-limiting examples of flavoring agents include, but are not limited to, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin or other artificial sweeteners.

Parenteral Dosage Forms

[000160] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered parenterally by various routes including, but not limited to, subcutaneous, intravenous (including bolus injection), intramuscular, and intraarterial.

[000161] Such parenteral dosage forms are administered in the form of sterile or sterilizable injectable solutions, suspensions, dry and/or lyophylized products ready to be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable vehicle for injection (reconstitutable powders) and emulsions. Vehicles used in such dosage forms include, but are not limited to, Water for Injection USP; aqueous vehicles such as, but not limited to, Sodium Chloride Injection, physiological saline buffer, Ringer's Injection solution, Dextrose Injection, Dextrose and Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection solution; water-miscible vehicles such as, but not limited to, ethyl alcohol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol; and non-aqueous vehicles such as, but not limited to, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, ethyl oleate, isopropyl myristate, and benzyl benzoate.

[000162] In certain embodiments, a compound of Formula (I) or composition containing one or more compounds of Formula (I) is parenteral administration by bolus injection. In other embodiments, a compound of Formula (I) or composition containing one or more compounds of Formula (I) is parenteral administration by continuous infusion. Formulations for injection are presented in unit dosage form, by way of example only, in ampoules or formulations for injection are presented in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Transdermal Administration

[000163] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered transdermally. Such transdermal dosage forms include "reservoir type" or "matrix type" patches, which are applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of a compound of Formula (I). By way of example only, such transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. In other embodiments, matrix transdermal formulations are used. In certain embodiments transdermal administration is used to provide continuous, while in other embodiments transdermal administration is used to provide discontinuous infusion of a compound of Formula (I) in controlled amounts.

[000164] In certain embodiments, the rate of absorption is slowed by using rate-controlling membranes or by trapping the compound within a polymer matrix or gel. In certain embodiments, transdermal delivery is via a transdermal patch.

[000165] Formulations for transdermal delivery of a compound of Formula (I) include an effective amount of a compound of Formula (I), a carrier and an optional diluent. A carrier includes, but is not limited to, absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host, such as water, acetone, ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, butane-1,3-diol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, mineral oil, and combinations thereof.

[000166] In certain embodiments, such transdermal delivery systems include penetration enhancers to assist in delivering one or more compound of Formula (I) to the tissue. Such penetration enhancers include, but are not limited to, acetone; various alcohols such as ethanol, oleyl, and tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; dimethyl acetamide; dimethyl formamide; polyethylene glycol; pyrrolidones such as polyvinylpyrrolidone; Kollidon grades (Povidone, Polyvidone); urea; and various water-soluble or insoluble sugar esters such as Tween 80 (polysorbate 80) and Span 60 (sorbitan monostearate).

[000167] In other embodiments, the pH of such a transdermal pharmaceutical composition or dosage form, or of the tissue to which the pharmaceutical composition or dosage form is applied, is adjusted to improve delivery of one or more compounds of Formula (I). In other embodiments, the polarity of a solvent carrier, the ionic strength, or tonicity are adjusted to improve delivery. In other embodiments, compounds such as stearates are added to advantageously alter the hydrophilicity or lipophilicity of one or more compound of Formula (I) so as to improve delivery. In

certain embodiments, such stearates serve as a lipid vehicle for the formulation, as an emulsifying agent or surfactant, and as a delivery-enhancing or penetration-enhancing agent. In other embodiments, different salts, hydrates or solvates of the compound of Formula (I) are used to further adjust the properties of the resulting composition.

[000168] In other embodiments, transdermal delivery of the compound of Formula (I) is accomplished by means of iontophoretic patches and the like

Topical Dosage Forms

[000169] In certain embodiments at least one compound of Formula (I) is administered by topical application of pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) in the form of lotions, gels, ointments solutions, emulsions, suspensions or creams. Suitable formulations for topical application to the skin are aqueous solutions, ointments, creams or gels, while formulations for ophthalmic administration are aqueous solutions. Such formulations optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

[000170] Such topical formulations include at least one carrier, and optionally at least one diluent. Such carriers and diluents include, but are not limited to, water, acetone, ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, butane-1,3-diol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, mineral oil, and combinations thereof.

[000171] In certain embodiments, such topical formulations include penetration enhancers to assist in delivering one or more compound of Formula (I) to the tissue. Such penetration enhancers include, but are not limited to, acetone; various alcohols such as ethanol, oleyl, and tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; dimethyl acetamide; dimethyl formamide; polyethylene glycol; pyrrolidones such as polyvinylpyrrolidone; Kollidon grades (Povidone, Polyvidone); urea; and various water-soluble or insoluble sugar esters such as Tween 80 (polysorbate 80) and Span 60 (sorbitan monostearate).

Pulmonary Administration

[000172] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered by inhalation. Dosage forms for inhaled administration are formulated as aerosols or dry powders. Aerosol formulations for inhalation administration comprise a solution or fine suspension of at least one compound of Formula (I) in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent. In addition, such pharmaceutical compositions optionally comprise a powder base such as lactose, glucose, trehalose, mannitol or starch, and optionally a performance modifier such as L-leucine or another amino acid, and/or metals salts of stearic acid such as magnesium or calcium stearate.

[000173] In certain embodiments, compound of Formula (I) are be administered directly to the lung by inhalation using a Metered Dose Inhaler ("MDI"), which utilizes canisters that contain a suitable low boiling propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas, or a Dry Powder Inhaler (DPI) device which uses a burst of gas to create a cloud of dry powder inside a container, which is then be inhaled by the patient. In certain embodiments, capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator are formulated containing a powder mixture of a compound of Formula (I) and a powder base such as lactose or starch. In certain embodiments, compound of Formula (I) are delivered to the lung using a liquid spray device, wherein such devices use extremely small nozzle holes to aerosolize liquid drug formulations that can then be directly inhaled into the lung. In other embodiments, compound of Formula (I) are delivered to the lung using a nebulizer device, wherein a nebulizers creates an aerosols of liquid drug formulations by using ultrasonic energy to form fine particles that can be readily inhaled. In other embodiments, compound of Formula (I) are delivered to the lung using an electrohydrodynamic ("EHD") aerosol device wherein such EHD aerosol devices use electrical energy to aerosolize liquid drug solutions or suspensions.

[000174] In certain embodiments, the pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, described herein, also contain one or more absorption enhancers. In certain embodiments, such absorption enhancers include, but are not limited to, sodium glycocholate, sodium caprate, N-lauryl-β-D-maltopyranoside, EDTA, and mixed micelles.

[000175] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered nasally. The dosage forms for nasal administration are formulated as aerosols, solutions, drops, gels or dry powders.

Rectal Administration

[000176] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered rectally in the form of suppositories, enemas, retention enemas ointment, creams rectal foams or rectal gels. In certain embodiments such suppositories are prepared from fatty emulsions or suspensions, cocoa butter or other glycerides.

Depot Administration

[000177] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are formulated as a depot preparation. Such long acting formulations are administered by implantation (for example subcutaneously or

intramuscularly) or by intramuscular injection. In certain embodiments, such formulations include polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

[000178] In certain embodiments injectable depot forms are made by forming microencapsulated matrices of the compound of Formula (I) in biodegradable polymers. The rate of compound of Formula (I) release is controlled by varying the ratio of compound of Formula (I) to polymer and the nature of the particular polymer employed. In other embodiments, depot injectable formulations are prepared by entrapping the compound of Formula (I) in liposomes or microemulsions.

Ophthalmic Administration

[000179] In certain embodiments, a compound of Formula (I) or pharmaceutical composition described herein are ophthalmically administered to the eye. Administration to the eye generally results in direct contact of the agents with the cornea, through which at least a portion of the administered agents pass. In certain embodiments, such compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions have an effective residence time in the eye of about 2 to about 24 hours. In certain embodiments, such compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions have an effective residence time in the eye of about 4 to about 24 hours. In certain embodiments, such compounds of Formula (I) or pharmaceutical compositions have an effective residence time in the eye of about 6 to about 24 hours.

[000180] Ophthalmic administration, as used herein, includes, but is not limited to, topical administration, intraocular injection, subretinal injection, intravitreal injection, periocular administration, subconjuctival injections, retrobulbar injections, intracameral injections (including into the anterior or vitreous chamber), sub-Tenon's injections or implants, ophthalmic solutions, ophthalmic suspensions, ophthalmic ointments, ocular implants and ocular inserts, intraocular solutions, use of iontophoresis, incorporation in surgical irrigating solutions, and packs (by way of example only, a saturated cotton pledget inserted in the fornix). In certain embodiments, the compounds of Formula (I) or pharmaceutical composition described herein are formulated as an ophthalmic composition and are administered topically to the eye. Such topically administered ophthalmic compositions include, but are not limited to, solutions, suspensions, gels or ointments.

[000181] In certain embodiments the pharmaceutical compositions, comprising at least one compound of Formula (I) described herein, used for ophthalmic administration take the form of a liquid where the compositions are present in solution,

in suspension or both. In some embodiments, a liquid composition includes a gel formulation. In other embodiments, the liquid composition is aqueous. In other embodiments, such liquid compositions take the form of an ointment. In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered ophthamically as eye drops formulated as aqueous solutions that optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives. A desired dosage is administered via a known number of drops into the eye. By way of example only, for a drop volume of 25 l, administration of 1-6 drops delivers 25-150 l of the composition. In certain embodiments, the aqueous compositions contain from about 0.01% to about 50% weight/volume of a compound of Formula (I). In other embodiments, the aqueous compositions contain from about 0.1% to about 20% weight/volume of a compound of Formula (I). In still other embodiments, the aqueous compositions contain from about 0.2% to about 10% weight/volume of a compound of Formula (I). In certain embodiments, the aqueous compositions contain from about 0.5% to about 5%, weight/volume of a compound of Formula (I).

[000182] In certain embodiments the aqueous compositions have an ophthalmically acceptable pH and osmolality. In certain embodiments the aqueous compositions include one or more ophthalmically acceptable pH adjusting agents or buffering agents, including acids such as acetic, boric, citric, lactic, phosphoric and hydrochloric acids; bases such as sodium hydroxide, sodium phosphate, sodium borate, sodium citrate, sodium acetate, sodium lactate and tris-hydroxymethylaminomethane; and buffers such as citrate/dextrose, sodium bicarbonate and ammonium chloride. Such acids, bases and buffers are included in an amount required to maintain pH of the composition in an ophthalmically acceptable range.

[000183] In certain embodiments the compositions also include also include one or more ophthalmically acceptable salts in an amount required to bring osmolality of the composition into an ophthalmically acceptable range. Such salts include those having sodium, potassium or ammonium cations and chloride, citrate, ascorbate, borate, phosphate, bicarbonate, sulfate, thiosulfate or bisulfite anions; suitable salts include sodium chloride, potassium chloride, sodium thiosulfate, sodium bisulfite and ammonium sulfate.

[000184] In certain embodiments the aqueous compositions also contain one or more polymers as suspending agents. Such polymers include, but are not limited to, water-soluble polymers such as cellulosic polymers described herein, (for example only, hydroxypropyl methylcellulose), and water-insoluble polymers described herein (for example only, cross-linked carboxyl-containing polymers). In certain embodiments, the

aqueous compositions also include an ophthalmically acceptable mucoadhesive polymer, selected for example from carboxymethylcellulose, carbomer (acrylic acid polymer), poly(methylmethacrylate), polyacrylamide, polycarbophil, acrylic acid/butyl acrylate copolymer, sodium alginate and dextran.

[000185] In certain embodiments the compositions also include ophthalmically acceptable solubilizing agents to aid in the solubility of a compound of Formula (I). The term "solubilizing agent" generally includes agents that result in formation of a micellar solution or a true solution of the agent. In certain embodiments, ophthalmically acceptable nonionic surfactants including, but not limited to, polysorbate 80 are used as solubilizing agents. In other embodiments, ophthalmically acceptable glycols including, but not limited to, polyglycols, polyethylene glycol 400, and glycol ethers are used as solubilizing agents.

[000186] In certain embodiments the compositions also include one or more ophthalmically acceptable surfactants to enhance physical stability or for other purposes. Such nonionic surfactants include, but are not limited to, polyoxyethylene fatty acid glycerides and vegetable oils (by way of example only, polyoxyethylene (60) hydrogenated castor oil) and polyoxyethylene alkylethers and alkylphenyl ethers (by way of example only, octoxynol 10 and octoxynol 40).

[000187] In certain embodiments the compositions also include one or more ophthalmically acceptable preservatives to inhibit microbial activity. Such preservatives include, but are not limited to mercury-containing substances such as merfen and thiomersal; stabilized chlorine dioxide; and quaternary ammonium compounds such as benzalkonium chloride, cetyltrimethylammonium bromide and cetylpyridinium chloride.

[000188] In certain embodiments the compositions also include one or more antioxidants to enhance chemical stability where required. Such antioxidants include, but are not limited to, ascorbic acid and sodium metabisulfite.

[000189] In certain embodiments, the aqueous compositions provided herein are packaged in single-dose non-reclosable containers, while in other embodiments the aqueous compositions provided herein are packaged in multiple-dose reclosable containers wherein a preservative is included in the composition.

Otic Administration

[000190] In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) are administered otically as ear drops. Such formulations are aqueous solutions that optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

Combination Therapies

[000191] In certain embodiments, a compound of Formula (I) provided herein, or a

pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I), is administered alone (without an additional therapeutic agent) for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000192] In other embodiments, a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) provided herein, is administered in combination with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000193] In other embodiments, a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) provided herein, is formulated in combination with one or more additional therapeutic agents and administered for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000194] In another embodiment, a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) provided herein, is administered sequentially with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000195] In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I) prior to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000196] In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I), subsequent to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000197] In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a pharmaceutical composition containing a

compound of Formula (I), concurrently with administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of one or more of the disease and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity.

[000198] In the combination treatments provided herein the compound of Formula (I) may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

[000199] In certain embodiments of the combination therapies described herein, the compounds of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, and the additional therapeutics agent(s) act additively. In certain embodiments of the combination therapies described herein, the compounds of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, and the additional therapeutics agent(s) act synergistically.

[000200] In other embodiments, a compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or a pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I), is administered to a patient who has not previously undergone or is not currently undergoing treatment with another therapeutic agent.

[000201] The additional therapeutic agents used in combination with at least one compound of Formula (I) provided herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to chemotherapeutic agents, anti-inflammatory agents, bronchodilatory agents, antihistamine agents, decongestant agents, anti-tussive agents, antiproliferative agents, cytostatic agents, cytotoxic agents, inhibitors of polyamine biosynthesis, inhibitors of a protein kinase, inhibitors of a serine/threonine protein kinase, inhibitors of protein kinase C, inhibitors of a tyrosine protein kinase, inhibitors of EGF receptor tyrosine kinase, (e.g. Iressa®, inhibitors of VEGF receptor tyrosine kinase, (e.g. PTK787 or Avastin®), inhibitors of PDGF receptor tyrosine kinase, (e.g. STI571 (Gliveс®)), a cytokine, a negative growth regulator, such as TGF-ß or IFN-ß, an aromatase inhibitor (e.g. letrozole (Femara®) or anastrozole), an inhibitor of the interaction of an SH2 domain with a phosphorylated protein, antiestrogens, bisphosphonates (e.g. AREDIA® or ZOMETA®) and monoclonal antibodies (e.g. against HER2, such as trastuzumab).

[000202] The anti-inflammatory agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, non-steroidal anti-inflammatory drugs such as salicylic acid, acetylsalicylic acid, methyl salicylate, diflunisal, salsalate, olsalazine, sulfasalazine, acetaminophen, indomethacin, sulindac, etodolac, mefenamic acid, meclofenamate sodium, tolmetin, ketorolac, dichlofenac, ibuprofen,

naproxen, naproxen sodium, fenoprofen, ketoprofen, flurbinprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetome, phenylbutazone, oxyphenbutazone, antipyrine, aminopyrine, apazone and nimesulide, leukotriene antagonists including, but not limited to, zileuton, aurothioglucose, gold sodium thiomalate and auranofin, steroids including, but not limited to, alclometasone diproprionate, amcinonide, beclomethasone dipropionate, betametasone, betamethasone benzoate, betamethasone diproprionate, betamethasone sodium phosphate, betamethasone valerate, budesonide, ciclesonide, clobetasol proprionate, clocortolone pivalate, hydrocortisone, hydrocortisone derivatives, desonide, desoximatasone, dexamethasone, flunisolide, flucoxinolide, flurandrenolide, fluticasone propionate, glucocorticosteroids, halcinocide, medrysone, methylprednisolone, methprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, mometasone furoate, paramethasone acetate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone sodium phosphate, prednisolone tebuatate, prednisone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, triamcinolone diacetate, and triamcinolone hexacetonide and other anti-inflammatory agents including, but not limited to, methotrexate, colchicine, allopurinol, probenecid, thalidomide or a derivative thereof, 5-aminosalicylic acid, retinoid, dithranol or calcipotriol, sulfinpyrazone and benzbromarone.

[000203] Other anti-inflammatory agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 and WO 05/05452; LTB4 antagonists such as BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 ethanolamide, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 and those described in US 5451700 and WO 04/108720; LTD4 antagonists such as montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 and L-648051; dopamine receptor agonists such as cabergoline, bromocriptine, ropinirole and 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)-propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone and pharmaceutically acceptable salts thereof (the hydrochloride being Viozan® - AstraZeneca); PDE4 inhibitors such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer),

SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 and WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 and WO 05/090345 as well as those described in WO 98/18796 and WO 03/39544; A2a agonists such as those described in EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 and WO 04/046083; and A2b antagonists such as those described in WO 02/42298 and WO 03/042214.

[000204] The bronchodilatory agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, beta-2 adrenoceptor agonists, anticholinergic agents, antimuscarinic agents, ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts, glycopyrrolate, CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776, albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol, procaterol, formoterol, carmoterol, and GSK159797 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[000205] Other bronchodilatory agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 0075114, preferably compounds of the Examples thereof, compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601 or of formula I of WO 04/087142, compounds, such as those described in EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769,

US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 , WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897, WO 06/8173, EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 and WO 06/48225.

[000206] Dual anti-inflammatory and bronchodilatory agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, dual beta-2 adrenoceptor agonist /muscarinic antagonists such as those disclosed in US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 and WO 06/23475.

[000207] The antihistamine drug substances agents used in combination with at least one compound of Formula (I) described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, include, but are not limited to, cetirizine hydrochloride, levocetirizine, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, dimetinden, ebastine, epinastine, levocabastine, mizolastine and tefenadine as well as those disclosed in WO 03/099807, WO 04/026841 and JP 2004107299.

[000208] In certain embodiments, the additional thereapeutic agent(s) used in the combination therapies described herein include, but are not limited to, non-selective cyclo-oxygenase COX-I/COX-2 inhibitors (by way of example only, piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, azapropazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin), COX-2 inhibitors (by way of example only, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib and etoricoxib); glucocorticosteroids; methotrexate, lefunomide; hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin or other parenteral or oral gold

preparations.

[000209] Chemotherapeutic agents or other anti-proliferative agents used in combination with the compounds provided herein to treat proliferative diseases and cancer include, but are not limited to, surgery, radiotherapy (-radiation, neutron beam radiotherapy, electron beam radiotherapy, proton therapy, brachytherapy, and systemic radioactive isotopes), endocrine therapy, biologic response modifiers (interferons, interleukins, and tumor necrosis factor (TNF)), hyperthermia and cryotherapy, agents to attenuate any adverse effects (e.g., antiemetics), and other chemotherapeutic drugs, including, but not limited to, anthracyclines, alkyl sulfonates, aziridines, ethylenimines, methylmelamines, nitrogen mustards, nitrosoureas, folic acid analogs, dihydrofolate reductase inhibitor, purine analogs, pyrimidine analogs, podophyllotoxins, platinum-containing agents, interferons, interleukins, alkylating agents (mechlorethamine, chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide), antimetabolites (Methotrexate, gemcitabine or capecitabine), purine antagonists and pyrimidine antagonists (6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil, Cytarabile, Gemcitabine), spindle poisons/ microtubule active agents (Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Paclitaxel, epothilone), topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, podophyllotoxins (Etoposide, Irinotecan, Topotecan), antibiotics (Doxorubicin, Bleomycin, Mitomycin), nitrosoureas (Carmustine, Lomustine), inorganic ions (Cisplatin, Carboplatin), enzymes (Asparaginase), and hormones (Tamoxifen, Leuprolide, Flutamide, and Megestrol), GLEEVEC™, adriamycin, dexamethasone, cyclophosphamide, busulfan, improsulfan, piposulfan, benzodepa, carboquone, meturedepa, uredepa, altretamine, triethylenemelamine, triethylenephosphoramide, triethylenethiophosphoramide, trimethylolomelamine, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, estramustine, ifosfamide, mechlorethamine, mechlorethamine oxide hydrochloride, melphalan, novembichin, phenesterine, prednimustine, trofosfamide, uracil mustard, carmustine, chlorozotocin, fotemustine, lomustine, nimustine, ranimustine, dacarbazine, mannomustine, mitobronitol, mitolactol, pipobroman, aclacinomycins, actinomycin F(1), anthramycin, azaserine, bleomycin, cactinomycin, carubicin, carzinophilin, chromomycin, dactinomycin, daunorubicin, daunomycin, 6-diazo-5-oxo-1-norleucine, doxorubicin, epirubicin, mitomycin C, mycophenolic acid, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin, denopterin, methotrexate, pteropterin, trimetrexate, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, tegafur, L-asparaginase, pulmozyme, aceglatone, aldophosphamide glycoside, aminolevulinic

acid, amsacrine, bestrabucil, bisantrene, carboplatin, cisplatin, defofamide, demecolcine, diaziquone, elfornithine, elliptinium acetate, etoglucid, etoposide, flutamide, gallium nitrate, hydroxyurea, interferon-alpha, interferon-beta, interferon-gamma, interleukin-2, lentinan, lonidamine, methotrexate, mitoguazone, mitoxantrone, mopidamol, nitracrine, pentostatin, phenamet, pirarubicin, podophyllinic acid, 2-ethylhydrazide, procarbazine, razoxane, sizofiran, spirogermanium, paclitaxel, tamoxifen, teniposide, tenuazonic acid, triaziquone or combinations thereof.

[000210] Other agents used in combination with the compounds provided herein include, but are not limited to: treatments for asthma such as albuterol and SINGULAIR™; anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and sulfasalazine; agents for treating blood disorders such as corticosteroids and anti-leukemic agents.

[000211] In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of Formula (I) and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition mediated by TRKA, TRKB and/or TRKC provided herein. Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound of Formula (I) and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of Formula (I) and the other therapeutic agent(s) in separate form, *e.g.* in the form of a kit.

[000212] In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable carrier/excipient, as described herein.

[000213] In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

Treatment of Diseases Mediated by Kinase Activity

[000214] Compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and combination therapies

provided herein are inhibitors of TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity, and are useful in the treatment and/or prevention of diseases and/or disorders in which aberrant, abnormal or deregulated activity of TrkA, TrkB, and TrkC kinase contributes to the pathology and/or symptomology of such diseases and/or disorders. Such diseases and/or disorders mediated by TrkA, TrkB, and TrkC kinases are provided herein.

[000215] In certain embodiments, such diseases and/or disorders associated with TrkA, TrkB, and TrkC, kinases include, but are not limited to, cancer, proliferative diseases, pain, dermatological diseases and/or disorders, metabolic diseases and/or disorders, muscle diseases and/or disorders, neurodegenerative diseases and/or disorders, neurological diseases and/or disorders, inflammatory diseases, fibrosis, infectious diseases, respiratory diseases and/or disorders, pulmonary diseases and/or disorders and hyperplasia.

[000216] Such cancer and proliferative diseases include, but are not limited to, hematopoietic disorders, hematopoietic malignancies, non-hematopoietic malignancies, benign or malignant tumors, tumors of the neck and head, brain cancer, kidney cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, bladder cancer, breast cancer, secretory breast carcinoma, stomach cancer, gastric tumors, ovarian cancer, uterine cancer, colon cancer, rectal cancer, colorectal adenoma, prostate cancer, renal cancer, brain cancer, endometrial cancer, pancreatic cancer, lung cancer, non-small cell lung cancer, human adenoid cystic carcinoma, vaginal cancer, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sarcoma, congenital fibrosarcoma, osteolytic sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, myeloma, tumor metastasis to bone, congenital mesoblastic nephroma, glioblastomas, melanoma, multiple myeloma, gastrointestinal cancer, gastrointestinal stromal tumors (GIST), mastocytosis, neuroblastoma, fibrotic cancers, tumor metastasis growth, epidermal hyperproliferation, psoriasis, metastasis, prostate hyperplasia, neoplasia, neoplasia of epithelial character, lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, B-cell lymphoma, mammary carcinoma, Wilm's tumor, Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome.

[000217] Such hematopoietic disorders include, but are not limited to, myeloproliferative disorders, thrombocythemia, essential thrombocytosis (ET), angiogenic myeloid metaplasia, myelofibrosis (MF), myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), chronic idiopathic myelofibrosis (IMF), polycythemia vera (PV), the cytopenias, and pre-malignant myelodysplastic syndromes.

[000218] Such hematological malignancies include, but are not limited to, leukemias, myeloid leukemias, hairy cell leukemia, lymphomas (non-Hodgkin's lymphoma), Hodgkin's disease (also called Hodgkin's lymphoma), and myeloma, including, but are

not limited to, acute lymphocytic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), acute promyelocytic leukemia (APL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia (CML), chronic neutrophilic leukemia (CNL), acute undifferentiated leukemia (AUL), anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), prolymphocytic leukemia (PML), juvenile myelomonocyctic leukemia (JMML), adult T-cell ALL, AML with trilineage myelodysplasia (AML/TMDS), mixed lineage leukemia (MLL), myelodysplastic syndromes (MDSs), myeloproliferative disorders (MPD), multiple myeloma, (MM), myeloid sarcoma and acute promyelocytic leukemia (APL).

[000219] Such pain disorders include, but are not limited to, cancer-related pain, skeletal pain caused by tumor metastasis, osteoarthritis, visceral pain, inflammatory pain and neurogenic pain.

[000220] Such dermatological diseases and/or disorders include, but are not limited to, inflammatory or allergic conditions of the skin, dermatitis, eczema, psoriasis, atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis (Dandruff, Cradle cap), diaper rash, urushiol-induced contact dermatitis, contact dermatitis, erythroderma, lichen simplex chronicus, prurigo nodularis, itch, pruritus ani, nummular dermatitis, dyshidrosis, pityriasis alba, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, peritoneal and sub dermal adhesion and photoaging of the skin.

[000221] Such metabolic diseases and/or disorders and eating disorder include, but are not limited to, obesity and diabetes.

[000222] Such muscle diseases and/or disorders include, but are not limited to, muscular atrophies (e.g. disuse), muscular dystrophies (e.g. Duchenne's muscle dystrophy, Becker's muscle dystrophy, Limb-Girdle muscle dystrophy), sarcopenia, cachexia, wasting and Facioscapulohumeral dystrophy.

[000223] Such neurological diseases and/or disorders and neurodegenerative disorders include, but are not limited to, impaired neurological function and Alzheimer's disease.

[000224] Such neurological diseases and/or disorders also include, but are not limited to, epilepsy.

[000225] Such inflammatory diseases and/or disorders include, but are not limited to, uveitis, atherosclerosis, atherogenesis, glomerulonephritis, Kawasaki disease, inflammatory responses, polymyositis, arthritis, neurological inflammation, chronic arthritis inflammation and osteoarthritis.

[000226] Such fibrosis diseases and/or disorders include, but are not limited to, extracellular matrix accumulation and fibrosis, scleroderma, fibrosclerosis, radiation-

induced fibrosis, kidney fibrosis, lung fibrosis and liver fibrosis, haemochromatosis, primary biliary cirrhosis, restenosis, retroperitoneal fibrosis, mesenteric fibrosis, endometriosis and keloids.

[000227] Such infectious diseases and/or disorders include, but are not limited to, Chagas disease.

[000228] Such respiratory diseases and/or disorders and pulmonary disorders include, but are not limited to, asthma, bronchial asthma, allergic asthma, intrinsic (non-allergic) asthma, extrinsic (allergic) asthma, exercise-induced asthma, drug-induced asthma (including aspirin and NSAID-induced) and dust-induced asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); chronic obstructive airways disease (COAD), chronic obstructive lung disease (COLD), bronchitis, chronic bronchitis, acute bronchitis, dyspnea, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, phthinoid bronchitis, rhinitis, acute rhinitis, chronic rhinitis, rhinitis medicamentosa, vasomotor rhinitis, perennial and seasonal allergic rhinitis, rhinitis nervosa (hay fever), inflammatory or obstructive airways diseases, pulmonary hypertension, acute lung injury, adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary disease due to infectious or toxic agents, emphysema, pneumoconiosis, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, byssinosis, acute lung injury (ALI), hypereosinophilia, Löffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma, eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction, pulmonary hypertension, primary pulmonary hypertension (PPH), secondary pulmonary hypertension (SPH), familial PPH, sporadic PPH, precapillary pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary artery hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, thrombotic pulmonary arteriopathy (TPA), plexogenic pulmonary arteriopathy, functional classes I to IV pulmonary hypertension, and pulmonary hypertension associated with, related to, or secondary to, left ventricular dysfunction, mitral valvular disease, constrictive pericarditis, aortic stenosis, cardiomyopathy, mediastinal fibrosis, anomalous pulmonary venous drainage, pulmonary venoocclusive disease, collagen vascular disease, congenital heart disease, HIV virus infection, drugs and toxins such as fenfluramines, hypoxemia, pulmonary venous hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, sleep-disordered breathing, alveolar hypoventilation disorder, chronic exposure to high altitude, neonatal lung disease, alveolar-capillary dysplasia, sickle cell disease, other coagulation disorder, chronic thromboemboli, connective tissue

disease, lupus, schistosomiasis, sarcoidosis or pulmonary capillary hemangiomatosis.

[000229] In certain embodiments, the compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment and/or prevention of respiratory diseases and/or disorders including, but not limited to, asthma, bronchial asthma, allergic asthma, intrinsic asthma, extrinsic asthma, exercise-induced asthma, drug-induced asthma (including aspirin and NSAID-induced) and dust-induced asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bronchitis, acute and chronic rhinitis including rhinitis medicamentosa, and vasomotor rhinitis; perennial and seasonal allergic rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever).

[000230] In certain embodiments, the compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment and/or prevention of dermatological disorders including, but not limited to, psoriasis, dermatitis, eczema, atopic dermatitis, contact dermatitis, urushiol-induced contact dermatitis, eczematous dermatoses, and delayed-type hypersensitivity reactions; phyto- and photodermatitis; seborrhoeic dermatitis, dermatitis herpetiformis, lichen simplex chronicus, lichen planus, lichen sclerosus et atrophica, discoid lupus erythematosus, diaper rash, erythroderma, prurigo nodularis, itch, pruritus ani, nummular dermatitis, dyshidrosis and pityriasis alba.

[000231] In certain embodiments, the compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment and/or prevention of cancer including, but not limited to, hematopoietic disorders, hematopoietic malignancies, non-hematopoietic malignancies, benign or malignant tumors, tumors of the neck and head, brain cancer, kidney cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, bladder cancer, breast cancer, secretory breast carcinoma, stomach cancer, gastric tumors, ovarian cancer, uterine cancer, colon cancer, rectal cancer, colorectal adenoma, prostate cancer, renal cancer, brain cancer, endometrial cancer, pancreatic cancer, lung cancer, non-small cell lung cancer, human adenoid cystic carcinoma, vaginal cancer, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sarcoma, congenital fibrosarcoma, osteolytic sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, myeloma, tumor metastasis to bone, congenital mesoblastic nephroma, glioblastomas, melanoma, multiple myeloma, gastrointestinal cancer, gastrointestinal stromal tumors (GIST), mastocytosis, neuroblastoma, fibrotic cancers, tumor metastasis growth, epidermal hyperproliferation, psoriasis, metastasis, prostate hyperplasia, neoplasia, neoplasia of epithelial character, lymphomas, diffuse

large B-cell lymphoma, B-cell lymphoma, mammary carcinoma, Wilm's tumor, Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome.

[000232] In certain embodiments, the compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment and/or prevention of gliomas, including but not limited to brain gliomas.

[000233] In certain embodiments, the compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment and/or prevention of cancer including, but not limited to, hematopoietic disorders, hematopoietic malignancies, non-hematopoietic malignancies, benign or malignant tumors, tumors of the neck and head, brain cancer, kidney cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, neuronal cancer, neuroblastoma, bladder cancer, breast cancer, secretory breast carcinoma, stomach cancer, gastric tumors, ovarian cancer, uterine cancer, colon cancer, rectal cancer, colorectal adenoma, prostate cancer, renal cancer, brain cancer, endometrial cancer, pancreatic cancer, lung cancer, non-small cell lung cancer, human adenoid cystic carcinoma, vaginal cancer, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sarcoma, congenital fibrosarcoma, osteolytic sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, myeloma, tumor metastasis to bone, congenital mesoblastic nephroma, glioblastomas, melanoma, multiple myeloma, gastrointestinal cancer, gastrointestinal stromal tumors (GIST), mastocytosis, neuroblastoma, fibrotic cancers, tumor metastasis growth, epidermal hyperproliferation, psoriasis, metastasis, prostate hyperplasia, neoplasia, neoplasia of epithelial character, lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, B-cell lymphoma, mammary carcinoma, Wilm's tumor, Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome. Such hematopoietic disorders include, but are not limited to, myeloproliferative disorders, thrombocythemia, essential thrombocytosis (ET), angiogenic myeloid metaplasia, myelofibrosis (MF), myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), chronic idiopathic myelofibrosis (IMF), polycythemia vera (PV), the cytopenias, and pre-malignant myelodysplastic syndromes. Such hematological malignancies include, but are not limited to, leukemias, myeloid leukemias, hairy cell leukemia, lymphomas (non-Hodgkin's lymphoma), Hodgkin's disease (also called Hodgkin's lymphoma), and myeloma, including, but are not limited to, acute lymphocytic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), acute promyelocytic leukemia (APL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia (CML), chronic neutrophilic leukemia (CNL), acute undifferentiated leukemia (AUL), anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), prolymphocytic leukemia (PML), juvenile myelomonocyctic leukemia (JMML), adult T-

cell ALL, AML with trilineage myelodysplasia (AML/TMDS), mixed lineage leukemia (MLL), myelodysplastic syndromes (MDSs), myeloproliferative disorders (MPD), multiple myeloma, (MM), myeloid sarcoma and acute promyelocytic leukemia (APL).

[000234] Compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and combination therapies provided herein are used in methods for inhibiting TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity in a subject (human or other mammal) for the treatment and/or prevention of diseases and/or disorders associated with or mediated by TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity. In certain embodiments, such methods include administering to a subject an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I).

[000235] In certain embodiments, the methods for the treatment of a subject suffering from a disease and/or disorder associated with TrkA, TrkB, and TrkC kinase activity include administering to the subject an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate thereof, either alone or as part of a pharmaceutical composition as described herein.

[000236] In certain embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is used in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder associated with TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity.

[000237] In accordance with the foregoing, provided herein are methods for preventing, treating and/or ameliorating the condition of any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the methods and uses provided herein, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

[000238] Aditionally, the invention provides the use of a compound of Formula (I) in the preparation of a medicament for treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent in the preparation of a medicament for treating a disease or condition mediated TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the medicament is administered with a compound of Formula (I).

[000239] The invention also provides a compound of Formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the compound of Formula (I) is prepared for administration with another

therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of Formula (I). The invention also provides a compound of Formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the compound of Formula (I) is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound of Formula (I).

[000240] The invention also provides the use of a compound of Formula (I) for treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity , wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by TrkA, TrkB, and/or TrkC kinase activity, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with a compound of Formula (I).

Kits

[000241] In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of Formula (I). In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

[000242] The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

Examples

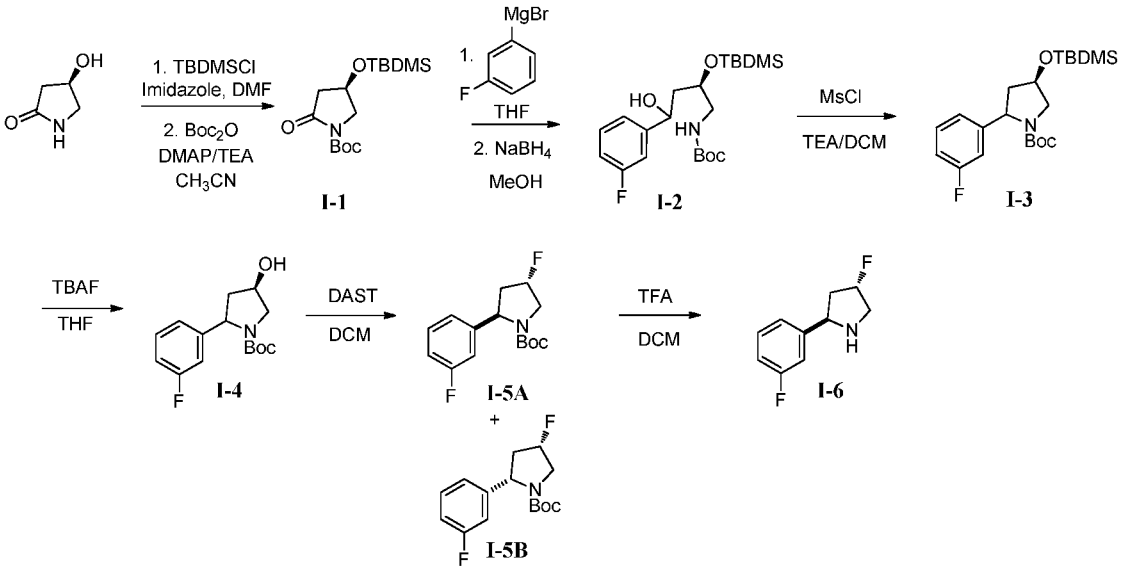
[000243] The following examples are offered to illustrate, but not to limit, synthetic methods of compounds of Formula (I). Temperatures are given in degrees centrigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art, including:

BOC	tertiary butyl carboxy
br	broad
d	doublet
dd	doublet of doublets
DCM	dichloromethane
DIEA	diethylisopropylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DTT	dithiothreitol
ESI	electrospray ionization
EtOAc	ethyl acetate
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate Methanaminium
HPLC	high pressure liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography and mass spectrometry
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
m	multiplet
mL	milliliter(s)
m/z	mass to charge ratio
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
rac	racemic
s	singlet
t	triplet
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

[000244] All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

Synthesis of intermediates

Synthesis of (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine (I-6)



[000245] To a solution of (R)-4-hydroxypyrrolidin-2-one (5.0 g, 49.5 mmol) in DMF (25 mL) at 0 °C was added TBDMSCl (7.8 g, 52 mmol) and imidazole (5.1 g, 74.3 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The mixture was poured into water and the resulting precipitate was filtered and dried under vacuum overnight to yield (R)-tert-butyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (bs, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.60 (dd, *J* = 4.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J* = 3.3, 10.0 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J* = 6.6, 16.0 Hz, 1 H), 2.57 (dd, *J* = 4.2, 16.0 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 6H). MS *m/z* 238.1 $(M+23)^+$.

[000246] To a solution of (R)-tert-butyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (10.9 g, 50.7 mmol) in CH_3CN (100 mL) at 0 °C under N_2 was added TEA (8.5 mL, 61 mmol), DMAP (3.1 g, 25.45 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (14.4 g, 66.2 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with 1 N HCl, 1 N NaOH and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-1**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (m, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 4.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 6.0, 16.0 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 4.0, 16.0 Hz, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H). MS *m/z* 338.1 $(M+23)^+$.

[000247] To a solution of (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-1**) (13.6 g, 43.2 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C under N_2 was added (3-fluorophenyl)magnesium bromide (52 mL of 1 M solution in THF, 51.84 mmol) over 1 hour. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. Methanol (80 mL) was added to the mixture followed by $NaBH_4$ (2.45 g, 64.8 mmol) at 0 °C. The mixture was

stirred at 0 °C for 1 hour then poured into 10% aqueous NH_4Cl. The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield tert-butyl (2R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamate (**I-2**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.28 (m, 1 H), 7.13 – 7.09 (m, 2 H), 6.98 – 6.92 (m, 1 H), 4.97 – 4.90 (m, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.12 – 4.06 (m, 1 H), 3.42 – 3.33 (m, 1 H), 3.22 – 3.17 (m, 1 H), 1.88 – 1.84 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 0.93 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H). MS *m/z* 436.1 $(M+23)^+$.

[000248] To a solution of tert-butyl (2R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamate (**I-2**) (15.8 g, 38.2 mmol) in DCM (120 mL) at -60 °C under N_2 was added TEA (16 mL, 114.6 mmol) and MsCl (3.3 mL, 42.0 mmol). The resulting mixture was stirred at -60 °C for 1 hour. The reaction was poured into water, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield (4R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-3**). MS *m/z* 418.1 $(M+23)^+$.

[000249] To a solution of (4R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-3**) (18.1 g, 38.2 mmol) in THF (76 mL) at room temperature was added TBAF (50 mL of a 1.0 M solution in THF, 49.7 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours then poured into water. The mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The mixture was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.26 (m, 1 H), 7.07 (bd, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (bd, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (dt, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.83 (bs, 1 H), 4.50 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.89 (bs, 1 H), 3.58 (ddd, J = 1.2, 3.6, 12.0 Hz, 1 H), 2.62 (bs, 1 H), 2.0 (dt, J = 4.4, 17.6 Hz, 1 H), 1.23 (s, 6 H). MS *m/z* 304.1 $(M+23)^+$.

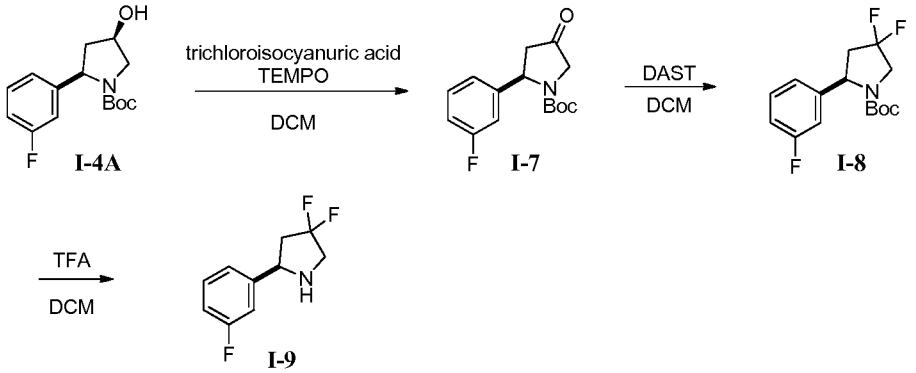
NOTE: In some instinces the two diasteromers were separated by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4A**) and (2S,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4B**). However, better resolution was achieved in the subsequent step.

[000250] To a solution of (4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4**) (2.7 g, 9.6 mmol) in DCM (25 mL) in a plastic bottle at -78 °C was added DAST (2.5 mL, 19.2 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 2 hours and then was warmed slowly to room temperature overnight. The mixture was added drop

wise to aqueous $NaHCO_3$ at 0 °C and was extracted with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The two diasteromers were separated by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (2R,4S)-tert-butyl 4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-5A**) (first eluting compound) and (2S,4S)-tert-butyl 4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-5B**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.88 – 6.82 (m, 2 H), 5.20 (bd, *J* = 52.0 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 13.6, 22.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 12.8, 38.4 Hz, 1 H), 2.67 – 2.56 (m, 1 H), 1.89 (dt, *J* = 11.2, 42 Hz, 1 H), 1.09 (s, 6 H). MS *m/z* 284.1 $(M+1)^+$.

[000251] To a solution of (2R, 4S)-tert-butyl 4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-5A**) (890 mg, 3.14 mmol) in DCM (5 mL) at room temperature was added TFA (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. All the solvents were removed under reduced pressure. The crude was extracted with EtOAc, washed with aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine (**I-6**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.25 (m, 1 H), 7.15 – 7.10 (m, 2 H), 6.96 – 6.90 (m, 1 H), 5.29 (d, *J* = 53.6 Hz 1 H), 4.50 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1 H), 3.43 – 3.33 (m, 1 H), 3.31 – 3.28 (m, 1 H), 2.51 (ddd, *J* = 21.2, 14.0, 6.4 Hz, 1 H), 2.23 (bs, 1 H), 1.79 (dddd, *J* = 39.6, 14.4, 10.0, 4.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 184.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine (I-9)



[000252] To a solution of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4A**) (1.4 g, 5.0 mmol) and trichloroisocyanuric acid (1.2 g, 5.0 mmol) in DCM (70 mL) at -10 °C was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) (0.08 g, 0.5 mmol). The mixture was stirred at -10 °C for 15 minutes, then to room temperature over 1 hour and subsequently poured into cold aqueous $NaHCO_3$ containing ice while stirring. The organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and reduced to dryness to yield (R)-tert-butyl 2-(3-

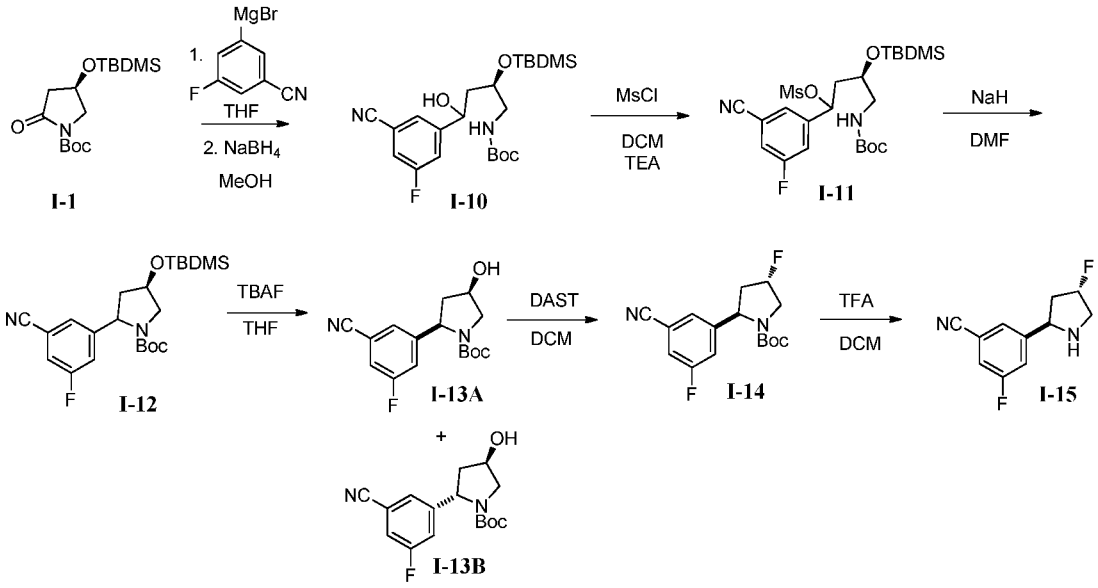
fluorophenyl)-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-7**) as a light yellow oil. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 – 6.99 (m, 2 H), 5.34 (bs, 1 H), 4.07 – 3.91 (m, 2 H), 3.30 (dd, *J* = 18.8, 10.0 Hz, 1 H), 2.50 (dd, *J* = 18.8, 3.2 Hz, 1 H), 1.31 (bs, 9 H). MS *m/z* 224.1 $(M-56)^+$.

[000253] To a solution of (R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-7**) (1.3 g, 4.8 mmol) in DCM (15 mL) in a plastic bottle at -78 °C was added DAST (1.9 mL, 14.4 mmol) drop wise. The resulting orange homogeneous solution was stirred at -78 °C for 30 minutes. The solution was warmed to room temperature and continued to stir for an additional 2 hours. The resulting solution was poured into stirring ice water (100 mL) and agitated for 15 minutes then extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with hexanes/EtOAc gradient as eluant to yield (R)-tert-butyl 4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-8**) as a light yellow oil. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.04 – 6.99 (m, 2 H), 5.03 (bs, 1 H), 4.02 – 3.89 (m, 2 H), 2.99 – 2.86 (m, 1 H), 2.39 – 2.28 (m, 1 H), 1.20 (bs, 9 H). MS *m/z* 246.1 $(M-56)^+$.

[000254] To a solution of (R)-tert-butyl-4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-8**) (0.9 g, 3.0 mmol) in DCM (20 mL) was added TFA (2 mL, 27 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was cooled to 0 °C and aqueous $NaHCO_3$ was added while rapidly stirring. The organic phase was separated and washed with aqueous $NaHCO_3$, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and reduced to dryness to yield (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine (**I-9**) as a light yellow oil that crystallizes on standing. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.05 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1 H), 3.48 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.30 (q, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 2.74 – 2.63 (m, 1 H), 2.29 – 2.14 (m, 1 H). MS *m/z* 202.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (I-15)

Method A



[000255] To a solution of 3-bromo-5-fluorobenzonitrile (5.2 g, 0.26 mmol) in THF (26 mL) at -78 °C was slowly added isopropylmagnesium chloride (13.6 mL of a 2.0 M solution in diethyl ether, 0.27 mmol). The mixture was warmed and stirred at -30 °C for 1 hour then cooled to -78 °C. The resulting aryl Grignard was added to a solution of (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-1**) (7.8 g, 25 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Methanol (20 mL) was added to the reaction mixture followed by $NaBH_4$ (1.4 g, 37 mmol). The mixture was stirred to room temperature for 12 hours then poured into 10% aqueous NH_4Cl. The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield tert-butyl ((2R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxybutyl)carbamate (**I-10**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1 H), 7.38 – 7.33 (m, 1 H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H), 4.95 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.81 (bs, 1 H), 4.12 – 4.05 (m, 1 H), 3.76 (bs, 1 H), 3.45 – 3.35 (m, 1 H), 3.23 – 3.12 (m, 1 H), 1.87 – 1.71 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H). MS *m/z* 461.2 $(M+23)^+$.

[000256] To a solution of tert-butyl ((2R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxybutyl)carbamate (**I-10**) (5.3 g, 12.1 mmol) in DCM (50 mL) at -60 °C was added TEA (5.1 mL, 36.3 mmol) and MsCl (0.98 mL, 12.2 mmol). The resulting mixture was stirred at -60 °C for 2 hours. The reaction was poured into water, diluted with DCM and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (3R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)butyl methanesulfonate (**I-11**).

MS *m/z* 539.1 $(M+23)^+$. Compound decomposed on standing. Used immediately in next reaction without delay.

[000257] To a solution of (3R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)butyl methanesulfonate (**I-11**) (5.3 g, 10.3 mmol) in DMF (30 mL) at 0 °C was added NaH (0.43 mg of a 60% mineral oil dispersion, 10.8 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (4R)-tert-butyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-12**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1 H), 7.33 – 7.20 (m, 1 H), 7.20 – 7.12 (m, 1 H), 4.90 (dd, *J* = 7.6, 56.2 Hz, 1 H), 4.45 – 4.39 (m, 1 H), 3.78 – 3.65 (m, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 11.2, 36.8 Hz, 1 H), 2.56 – 2.41 (m, 1 H), 1.89 (t, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 1.47 (s, 4 H), 1.23 (s, 5 H), 0.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 9 H), 0.03 (s, 3 H), -0.08 (d, J = 10.8 Hz, 3 H). MS *m/z* 443.2 $(M+23)^+$.

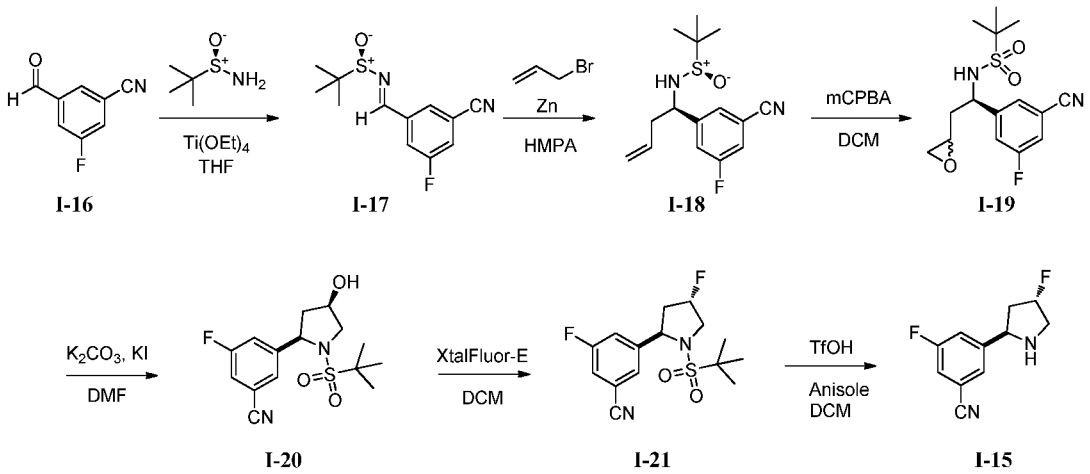
[000258] To a solution of (4R)-tert-butyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-12**) (2.7 g, 6.4 mmol) in THF (25 mL) at room temperature was added TBAF (7.1 mL of a 1.0 M solution in THF, 7.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour then concentrated. The mixture was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield the desired isomer (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-13A**) and (2S,4R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-13B**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1 H), 7.35 -7.26 (m, 1 H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 4.89 (d, *J* = 48.8 Hz, 1 H), 4.56 – 4.50 (m, 1 H), 3.85 – 3.70 (m, 1 H), 3.66 – 3.55 (m, 1 H), 2.59 (bs, 1 H), 2.00 – 1.90 (m, 1 H), 1.45 (bs, 3 H), 1.22 (bs, 6 H). MS *m/z* 304.1 $(M+23)^+$.

[000259] To a solution of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-13A**) (0.7 g, 2.3 mmol) in DCM (4 mL) in a plastic bottle at -78 °C was added DAST (0.6 mL, 4.6 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 2 hours and then loaded directly onto silica gel and purified by column chromatography with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (2R,4S)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidine-1-carboxylate (**I-14**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1 H), 7.30 -7.16 (m, 2 H), 5.25 (d, *J* = 52.0 Hz, 1 H), 5.06 – 4.86 (m, 1 H), 4.20 – 3.98 (m, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 11.6, 38.8 Hz, 1 H), 2.80 – 2.66 (m, 1 H), 2.06 – 1.78 (m, 1 H), 1.45 (bs, 3 H), 1.19 (bs, 6 H). MS *m/z* 331.1 $(M+23)^+$.

[000260] To a solution of (2R,4S)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidine-1-carboxylate (**I-14**) (0.6 g, 1.95 mmol) in DCM (2 mL) at room

temperature was added TFA (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. All the solvents were removed under reduced pressure. The crude was diluted with EtOAc, washed with aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (**I-15**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1 H), 7.43 – 7.37 (m, 1 H), 7.24 – 7.20 (m, 1 H), 5.28 (dt, *J* = 3.6, 53.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.44 – 3.18 (m, 2 H), 2.63 – 2.50 (m, 1 H), 1.72 (dddd, *J* = 4.4, 10.0, 14.4, 39.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 209.1 $(M+1)^+$.

Method B



I-16 I-17 I-18 I-19 I-20 I-21 I-15

[000261] A 22 L round bottom flask was charged with (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide (400 g, 3.3 mol) and 3-fluorobenzaldehyde (**I-16**) (447 g, 3.0 mol) in THF (1877 mL). $Ti(OEt)_4$ (890 g, 3.9 mol) was added over 40 minutes at 9-15 °C cooling with an ice bath as required. The mixture was stirred at room temperature over 19 hours. HPLC analysis was used to monitor the reaction. The mixture was cooled to 0 to 10 °C. EtOAc (7.5 L) was added to the mixture followed by brine (2.0 L) and the resulting slurry was allowed to stir at 10 to 20 °C for 20 minutes. The slurry was filtered through a pad of celite. The top organic layer was concentrated under vacuum (100 to 10 torr) at a bath temperature of 35 °C to give an orange solid which was placed in trays and dried in a vacuum oven (5 torr) at 25 °C for 20 hours to give (R,E)-N-(3-cyano-5-fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-17**). Melting point: 93 - 99 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (S, 1 H), 7.94 (S, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H).

[000262] A 22 L round bottom flask was charged with (R,E)-N-(3-cyano-5-fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-17**) (337.5 g, 1.33 mol), anhydrous HMPA (4200 mL), H_2O (25.5 g, 1.4 mol), zinc (132.8 g, 2.04 mol), and allyl bromide (242.5 g, 2.0 mol). The mixture was stirred at room temperature over 40

minutes. A slow exotherm started from 22.5 °C to 27 °C while stirring at room temperature over this 40 minute period. (Note: The batch temperature was controlled with a water bath). When the mixture reached 27 °C it was cooled back to 24.5 °C. Over the next 30 minutes the batch temperature exothermed to 25.2 °C. HPLC analysis was used to monitor the reaction. Additional zinc (53 g, 0.81 mol) and allyl bromide (97 g, 0.80 mol) were added at 22.5 °C. Immediately after the reagents were charged the batch temperature dropped to 22.3 °C and approximately 20 minutes after the reagents were charged a slow exotherm to 28 °C began. This exotherm reached 28 °C 1 hour after the reagents were added. The batch temperature was readjusted to 26.5 °C using a water bath (bath temperature 18 °C). The mixture was stirred 1 hour at 26.5 °C. H_2O (4.2 L) was added over 15 minutes to give an exotherm from 18 to 23 °C using an ice water bath (bath temperature 4 °C). (Note: The water addition caused a significant evolution of propylene gas). TBME (4 L) was added to the mixture followed by 10% citric acid (~2.1 L) to obtain a clear biphasic mixture (aqueous layer pH ~3). The mixture was stirred 20 minutes at 23 °C and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with brine (900 mL, containing 45 mL 10% citric acid) and water (2 x 900 mL). The organic layer was concentrated under vacuum (150 to 5 torr) at a bath temperature of 30 °C to give an orange waxy solid. The waxy solids were triturated at 23 °C using 4 volumes of heptane to yield (R)-N-((R)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-18**). Melting point: 38-40 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (S, 1 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 5.56-5.62 (m, 1 H), 5.04-5.12 (m, 2 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 3.61-3.62 (m, 1 H), 2.69-2.73 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 1 H), 1.23 (s, 9 H).

[000263] A 22 L 4 neck round bottom flask was charged with (R)-N-((R)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)but-3-enyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-18**) (441 g, 1.5 mol) and DCM (6 L). The solution was cooled to <0 °C and mCPBA (737 g, 3.0 mol) was added in portions over 60 minutes at a batch temperature < 10 °C. (Note: a mild exotherm and gas evolution were observed. A white suspension was obtained after the addition). The reaction mixture was stirred at 0-10 °C over 20 minutes and warmed to room temperature and stirred at room temperature for 3 hours. Additional mCPBA (387.5 g, 1.54 mol) was added and the mixture was stirred at room temperature for an additional 18 hours. The reaction was monitored by HPLC until deemed complete. The mixture was cooled to <10 °C and water (7.3 L) was added to the reaction mixture. (Note: exotherm from 5 °C to 12 °C.) A saturated K_2CO_3 solution (1.94 L) was added until pH ~9.0 was reached. (Note: A suspension was initially obtained and a biphasic solution was obtained after stirring). The DCM layer was separated and to it was added 10% sodium bisulfite solution (2.9 L) over 15 minutes at 4 to 9 °C

(aqueous layer pH 3 – 4). The mixture was stirred 30 minutes at 9 to 12 °C and the DCM layer was then washed with a mixture of brine (3 L) and aqueous saturated $NaHCO_3$ (2 L) (aqueous layer pH = 7). Aqueous saturated K_2CO_3 (150 mL) was added until pH = 8.5 at 10 to 16 °C. The DCM solution was concentrated under vacuum (250 to 50 torr) at 25 °C to give N-((1R)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(oxiran-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**I-19**) as an oil (as a mixture of diastereoisomers). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 748-7.50 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 1 H), 7.28-7.29 (m, 1 H), 5.28-5.37 (m, 1 H), 4.77-4.88 (m, 1 H), 2.89-3.00 (m, 1 H), 2.79-2.85 (m, 1 H), 2.48-2.62 (m, 1 H), 2.21-2.31 (m, 1 H), 1.86-1.84 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H).

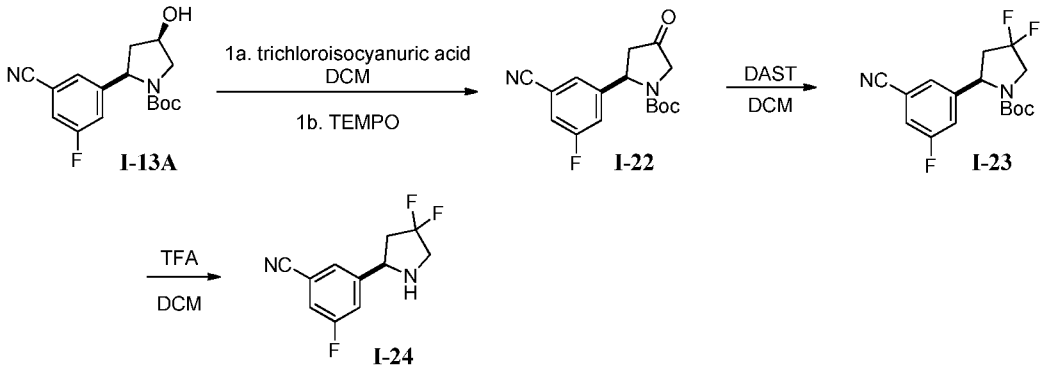
[000264] A 22 L 4 neck round bottom flask was charged with N-((1R)-1-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(oxiran-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**I-19**) (440.6 g, 1.35 mol), DMF (3200 mL), KI (224.1 g, 1.35 mol) and K_2CO_3 (558.9 g, 4.04 mol). The mixture was stirred for 16 hours at 20 °C then heated to 86.6 °C and held at this temperature for 1 hour. HPLC analysis of the reaction mixture showed all of (**I-19**) was consumed. The reaction was cooled to <20 °C and water (6.4 L) was slowly added at 11 to 19 °C followed by i-PrOAc (4.5 L). The i-PrOAc layer was separated and washed with water (3 L) and brine (3 L). The i-PrOAc layer was concentrated to dryness at a bath temperature of 30 °C under vacuum (150 to 10 torr) to give 441 g of a brown solid. The brown solid (220.5 g) was taken up in DCM and purified using a Biotage Flash 150 unit. The Flash 150 was fitted with a 150 L (5 kg) cartridge which was equilibrated with a 1:1 (v/v) mixture of EtOAc/heptane. The crude sample was loaded onto the column with N_2 pressure and rinsed with DCM (500 mL). The column was eluted with EtOAc/heptane (1:1) and the desired product eluted in fractions 14 to 20 (1.5 L fractions). These fractions were combined and evaporated under vacuum at a bath temperature of 35 °C to give 3-((2R,4R)-1-(tert-butylsulfonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-20**) as a white solid. Melting point: 93-96 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 5.20-5.23 (m, 1 H), 4.62-4.64 (m, 1 H), 4.06-4.08 (m, 1 H), 3.38-3.41 (m, 1 H), 2.69-2.71 (m, 1 H), 2.15 (brs, 1 H), 1.98 (s, 9 H).

[000265] A 22 L flask was charged with 3-((2R,4R)-1-(tert-butylsulfonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-20) (**232 g, 0.71 mol) and DCM (4600 mL). The mixture was cooled to -50 °C and $Et_3N{\cdot}3HF$ (232 g, 1.4 mol) was added and stirred for 10 minutes XtalFluor-E (247 g, 1.0 mol) was then added in one portion. (Note: exotherm from -52.1 to -48.5 °C observed.) The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C over ~2 hours. The reaction was monitored by HPLC until (**I-20**) was

consumed. The reaction was cooled to -10 °C and DCM (2350 mL) was added followed by slow addition of aqueous 5% $NaHCO_3$ solution (5870 mL). The aqueous layer was separated and extracted with DCM (1170 mL) and the combined organic layers were concentrated to dryness under vacuum at 35 °C to give a tan solid (224 g). The crude solid was triturated at 20 °C with EtOAc (605 mL) and the resulting white solid was filtered and air dried to give a first crop of 3-((2R,4S)-1-(tert-butylsulfonyl)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-21**). The EtOAc trituant was concentrated and triturated a 2nd time with fresh EtOAc to give a 2nd crop of (**I-21**). The process was repeated to give 3rd crop of (**I-21**). Melting point: 182-184 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 5.22-5.36 (m, 2 H), 4.21-4.30 (m, 1 H), 3.55-3.68 (m 1 H), 2.79-2.85 (m, 1 H), 2.00-2.13 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H).

[000266] A 12 L flask was charged with DCM (3350 mL) and TfOH (433.3 g, 2.9 mol). The mixture was cooled to -30 °C and anisole (156 g, 1.4 mol) was added followed by slow addition of a solution of 3-((2R,4S)-1-(tert-butylsulfonyl)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-21**) (316 g, 0.96 mol) in DCM (1610 mL) while maintaining the temperature between -16 °C and -12 °C. The addition required ~ 35 minutes. The mixture was warmed to -2 °C and a sample analysis by HPLC showed consumption of (**I-21**). The reaction was cooled to -10 °C and DCM (2.4 L) was added followed by an aqueous saturated K_2CO_3 (1.0 L) at -3 to 3 °C. Water (1.5 L) was added and stirred for 30 minutes to dissolve the insoluble material. The aqueous layer was separated and extracted with i-PrOAc (3 x 1 L). The DCM layer was concentrated under vacuum (250 TO 220 torr) at 25 °C to give yellow oil (330 g). The i-PrOAc extracts were concentrated under vacuum at 35 °C to give 31.7 g of white solid. The 330 g of yellow oil and the 31.7 g of white solid were combined and dissolved TBME (2.0 L) and acidified with 2N HCl (600 mL) while maintaining the temperature between 17 and 23 °C to give pH = 1. The TBME layer containing anisole and its derivatives was separated. The aqueous layer was adjusted to pH to 9-10 by adding aqueous saturated K_2CO_3 (500 mL) and stirring for 30 minutes. A white milky solution formed during the addition. i-PrOAc (2.5 L) was added to the aqueous layer and stirred for 30 minutes. The organic layer was separated and washed with brine (300 mL). The organic layer was concentrated to dryness to give a yellow oil, and the aqueous layer was re-extracted with i-PrOAc (2 X 1 L) and the i-PrOAc layer was concentrated to dryness to give a cloudy liquid that solidified on standing. The i-PrOAc extracts yielded 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (**I-15**). Melting point: 45-50 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1 H), 7.43-7.37 (m, 1 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 5.28 (dt, J = 3.6, 53.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.44-3.18 (m, 2 H), 2.63-2.50 (m, 1 H), 1.78-1.61 (m, 1 H).

Synthesis of (R)-3-(4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (I-24)



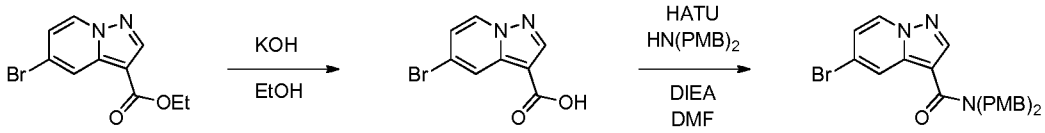
[000267] To a solution of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-13A**) (0.52 g, 1.7 mmol) and trichloroisocyanuric acid (0.4 g, 1.7 mmol) in DCM (20 mL) at -10 °C was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) (27 mg, 0.17 mmol). The mixture was stirred at -10 °C for 15 minutes, then to room temperature over 1 hour and subsequently poured into cold aqueous $NaHCO_3$ containing ice while stirring. The organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and reduced to dryness to yield (R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-16**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 2 H), 7.12 (td, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 5.33 (bs, 1 H), 4.06 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H), 3.15 (dd, *J* = 10.0, 18.8 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J* = 3.2, 18.8 Hz, 1 H), 1.35 (bs, 9 H). MS *m/z* 249.1 $(M-56)^+$.

[000268] To a solution of (R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**I-22**) (0.54 g, 1.8 mmol) in DCM (15 mL) in a plastic bottle at -78 °C was added DAST (1.9 mL, 14.4 mmol). The resulting orange homogeneous solution was stirred at -78 °C for 30 minutes then room temperature for 12 hours. The reaction was diluted with DCM and washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography on silica with hexanes/EtOAc gradient as eluant to yield (R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidine-1-carboxylate (**I-23**) as a clear oil that crystallizes on standing. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 5.15 – 4.90 (m, 1 H), 4.02 – 3.84 (m, 2 H), 2.94 – 2.78 (m, 1 H), 2.36 – 2.22 (m, 1 H), 1.15 – 1.10 (m, 9 H). MS *m/z* 249.1 $(M-56)^+$.

[000269] To a solution of (R)-tert-butyl 2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidine-1-carboxylate (**I-23**) (0.45 g, 1.4 mmol) in DCM (3 mL) was added TFA (3 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. All the solvents were removed under reduced pressure. The crude was diluted with EtOAc, washed with aqueous

$NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield (R)-3-(4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-24**) as a light yellow oil. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 4.46 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.52 – 3.30 (m, 2 H), 2.74 – 2.60 (m, 1 H), 2.20 – 2.04 (m, 1 H), 1.90 (bs, 1 H). MS *m/z* 227.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-bromo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (I-26)

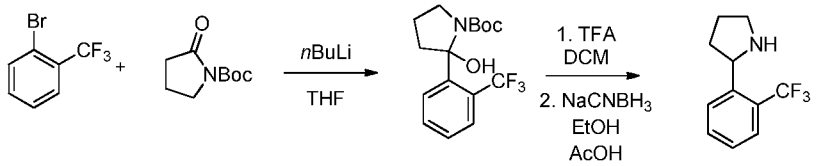


I-25 **I-26**

[000270] To a suspensions of ethyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (0.27 g, 1.0 mmol) in EtOH (5 mL) was added 6 N KOH (0.3 uL, 2.0 mmol). The reaction was heated to reflux for 3 hours then cooled to room temperature and neutralized to pH 6 with 1M HCl. The resulting solid was filtered and dried under vacuum to yield 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-25**) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 240.9, 242.9 $(M+1)^+$.

[000271] To a solution of 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-25**) (66 mg, 0.27 mmol) in DMF (3 mL) was added DIEA (0.14 mL) and HATU (0.10 g, 0.27 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature then bis(4-methoxybenzyl)amine (70 mg, 0.27 mmol) was added. Stirring was continued at room temperature for 12 hours. The reaction was diluted with EtOAc, washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography on silica with hexanes/EtOAc gradient as eluant to yield 5-bromo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-26**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J* = 0.4, 7.2 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 7.00 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 4.67 (s, 4 H), 3.82 (s, 6 H). MS *m/z* 480.1, 482.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine (I-28)

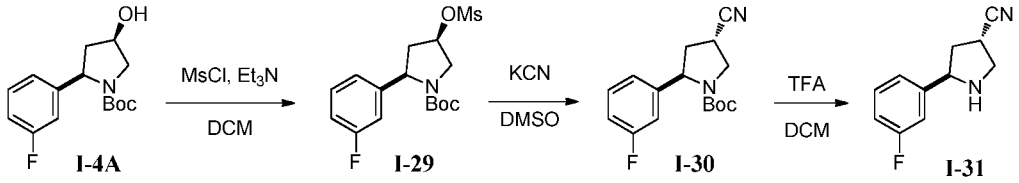


I-27 **I-28**

[000272] To a solution of 1-bromo-2-(trifluoromethyl)benzene (0.27 mL, 2.0 mmol) in THF (5 mL) at -78 °C was added *n*BuLi (0.72 mL of a 2.8 M solution in Hexane, 2.0 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 15 minutes then added to a solution of tert-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (0.33 mL, 2.0 mmol) in THF (5 mL) at -78 °C. The reaction was stirred to room temperature over 1 hour, quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with EtOAc. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness to afford tert-butyl 2-hydroxy-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-27**) as a clear oil. MS *m/z* 276.1 $(M-55)^+$.

[000273] To a solution of tert-butyl 2-hydroxy-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-27**) (0.44g,1.6 mmol) in DCM (20 mL) was added TFA (10 mL). The reaction was stirred at room temperature until complete by LCMS then reduced to dryness. The crude mixture was dissolved in EtOH:AcOH (10:1, 8 mL) and was added $NaCNBH_3$ (0.17g, 2.7 mmol). The reaction was stirred for 1 hour then partitioned with EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, dried over $MgSO_4$, filtered and reduced to dryness to afford 2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine (**I-28**) as a clear oil. MS *m/z* 216.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of (3S,5R)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carbonitrile 2,2,2-trifluoroacetate (I-31)



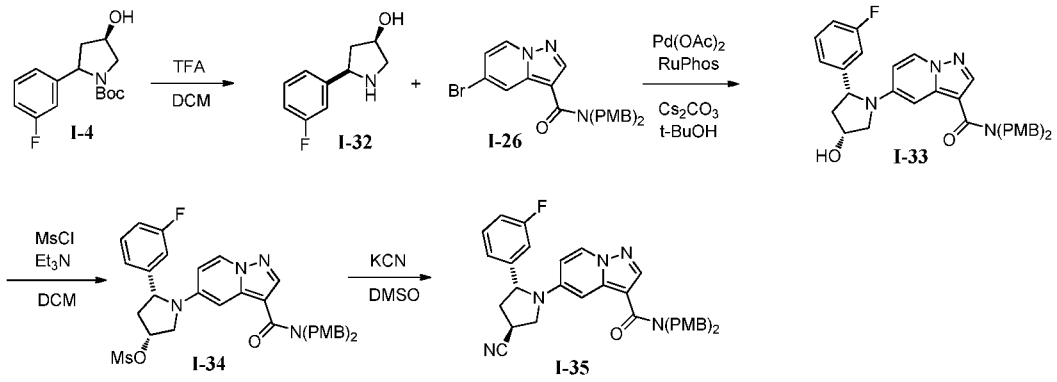
[000274] To a solution of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4A**) (253 mg, 0.9 mmol) in DCM (6 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.25 mL, 1.8 mmol) followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (95 µL, 1.3 mmol). After stirring 2 hours at room temperature the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined extracts were washed sequentially with 1% aqueous citric acid and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-29**) as a colorless oil. MS *m/z* 382.1 $(M+23)^+$.

[000275] A mixture of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-29**) (165 mg, 0.46 mmol), potassium cyanide (36 mg, 0.55 mmol) and DMSO (2 mL) was heated at 90 °C for 3 hours. After cooling, the reaction mixture was partitioned in Et_2O and water. The organic layer was

washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography, eluted with EtOAc/Hex (0–50% gradient) to yield (2R,4S)-tert-butyl 4-cyano-2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine-1-carboxylate (**I-30**) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.30 (m, 1 H), 7.02 – 6.93 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.16_{r1} (bs, 0.4 H), 5.00_{r2} (bs, 0.6 H), 4.00 – 3.73 (m, 2 H), 3.16 (bs, 1 H), 2.67 (bs, 1 H), 2.25 – 2.21 (m, 1 H), 1.49 (bs, 3 H), 1.23 (bs, 6 H). MS *m/z* 313.1 $(M+23)^+$.

[000276] To a solution of (2R,4S)-tert-butyl 4-cyano-2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine-1-carboxylate (**I-30**) (72 mg, 0.25 mmol) in DCM (0.5 mL) was added TFA (0.5 mL) with stirring. After 1 hour the volatile organics were removed under reduced pressure. The residue was triturated with Et_2O and the resulting solids collected and dried under vacuum to give (3S,5R)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carbonitrile 2,2,2-trifluoroacetate (**I-31**), which was used without purification. MS *m/z* 191.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (I-35)



[000277] To a solution of (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-4**) (890 mg, 3.14 mmol) in DCM (5 mL) at room temperature was added TFA (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours then concentrated to dryness. The crude was diluted with EtOAc, washed with aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield (3R,5R)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-3-ol (**I-32**), which was used without purification.

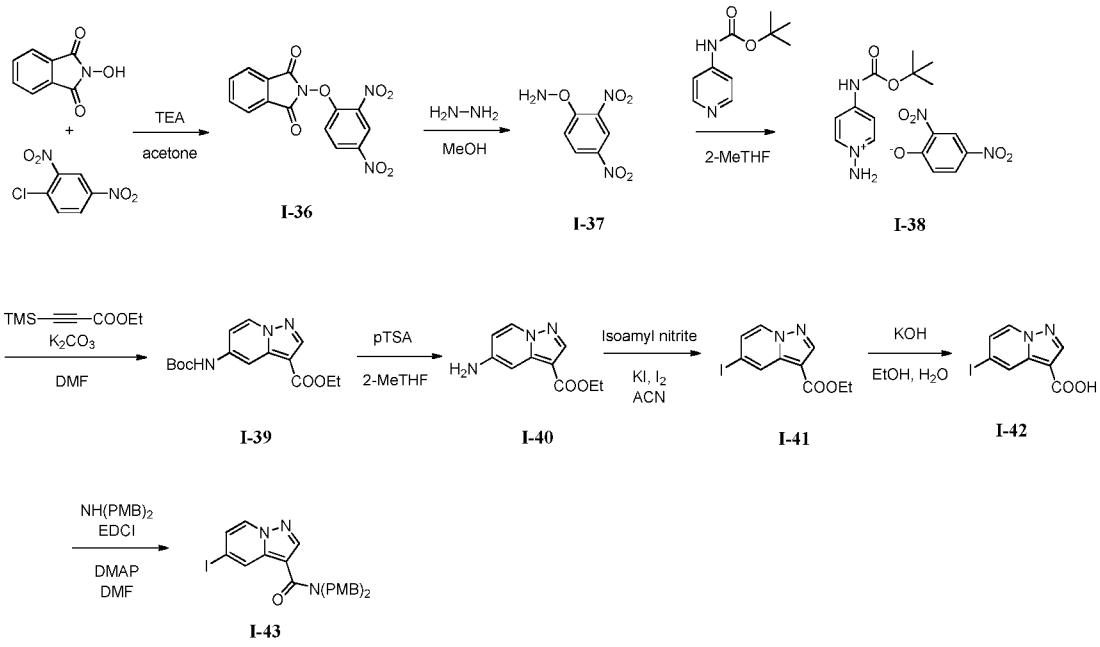
[000278] A N_2 purged flask was charged with 5-bromo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-26**) (0.19 g, 0.39 mmol), palladium acetate (3 mg, 12 µmol), RuPhos (11 mg, 24 µmol), cesium carbonate (0.25 g, 0.78 mmol), *t*BuOH (1 mL) and (3R,5R)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-3-ol (**I-32**) (71 mg, 0.39 mmol). The contents were heated to 120 °C overnight in an oil bath. Upon cooling to room temperature the reaction was filtered through celite and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with

EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield 5-((2R,4R)-2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-33**). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.96 – 7.84 (m, 1 H), 7.65 – 7.49 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 3 H), 7.01 – 6.95 (m, 3 H), 6.92 – 6.81 (m, 3 H), 6.72 – 6.64 (m, 4 H), 6.05 – 5.92 (m, 1 H), 4.79 – 4.69 (m, 1 H), 4.56 – 4.41 (m, 3 H), 4.38 – 4.26 (m, 2 H), 3.96 – 3.86 (m, 1 H), 3.66 – 3.59 (m, 6 H), 2.63 – 2.49 (m, 1 H), 2.06 – 1.94 (m, 1 H), 1.87 – 1.79 (m, 1 H). MS *m/z* 581.2 $(M+1)^+$

[000279] To a solution 5-((2R,4R)-2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-33**) (150 mg, 0.26 mmol) in DCM (anhyd, 2 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.070 mL, 0.5 mmol) followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (28 µL, 0.36 mmol). After stirring 2 hours at room temperature the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was taken up in EtOAc and washed twice with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford (3R,5R)-1-(3-(bis(4-methoxybenzyl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl methanesulfonate (**I-34**), which was used without further purification. MS *m/z* 659.2 $(M+1)^+$.

[000280] A mixture of (3R,5R)-1-(3-(bis(4-methoxybenzyl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl methanesulfonate (**I-34**) (0.17 g, 0.26 mmol), potassium cyanide (20 mg, 0.31 mmol) and DMSO (anhyd, 1 mL) was heated at 90 °C for 3 hours. After cooling, the reaction mixture was partitioned in EtOAc and water. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by silica chromatography eluting with an EtOAc/Hex gradient to yield 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-35**). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.15 – 8.11 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.37 – 7.28 (m, 1 H), 7.22 – 7.15 (m, 5 H), 7.02 – 6.93 (m, 2 H), 6.93 – 6.86 (m, 5 H), 6.15 (dd, *J* = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.08 (dd, *J* = 2.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 2 H), 4.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H), 4.20 – 4.14 (m, 1 H), 3.91 – 3.83 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 3.37 – 3.24 (m, 1 H), 2.82 (ddd, *J* = 8.1, 10.1, 12.4 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, *J* = 2.8, 6.4, 12.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 590.2 $(M+1)^+$

Synthesis of 5-iodo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (I-43)



[000281] A 1 L four-necked flask equipped with an overhead stirrer, thermocouple and a condenser was charged with 2-hydroxyisoindoline-1,3-dione (25 g, 153 mmol) and acetone (500 mL). To this stirred suspension was added triethylamine (15.7 g, 154 mmol). The reaction mixture turned dark red and 2-hydroxyisoindoline-1,3-dione slowly dissolved and became a homogeneous solution after 10 minutes. 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (31 g, 153 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. After this time, a bright yellow suspension formed, and the reaction mixture was poured into 500 mL of ice-water. The precipitate was filtered and washed three times with cold MeOH (100 mL). The solid was compressed and washed with heptanes (3 x 100 mL) and dried under vacuum to give 2-(2,4-dinitrophenoxy)isoindoline-1,3-dione (**I-33**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.03-7.97 (m, 2 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H).

[000282] A 5 L four-necked flask equipped with an overhead stirrer, thermocouple and a condenser was charged with 2-(2,4-dinitrophenoxy)isoindoline-1,3-dione (**I-36**) (96 g, 291.6 mmol) and DCM (2 L). The stirred solution was cooled to 0 °C and a solution of hydrazine hydrate (36.46 g, 729 mol) in MeOH (300 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture rapidly became bright yellow and a precipitate formed. The suspension was stirred at 0 °C for 2 hours. 0.5 N HCl (2 L) was added at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture was filtered and washed with DCM (2 x 200 mL). The organic layer was separated, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed to give O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (**I-37**) as a red-orange solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 6.42 (sbr, 2 H).

[000283] To a 3 L four-necked flask equipped with an overhead stirrer, thermocouple and a condenser was charged with O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (**I-37**) (248 g, 1245.5 mmol) and 2-MeTHF (1 L). To the stirred suspension at room temperature were added tert-butyl pyridin-4-ylcarbamate (254.6 g, 1245.5 mmol) and 2-MeTHF (1 L). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and slowly heated to 40 °C (after 30 minutes the suspension became a solution at 30 °C). An exotherm was observed at 40 °C and the temperature reached 45 °C without heating. The mixture was cooled with a water bath to 40 °C and stirred at 40 °C for 4 hours. The mixture was further cooled to room temperature and stirred for 15 hours. The batch was filtered and the solid was washed with MTBE (2 x 200 mL) and air dried to give 1-amino-4-(tert-butoxycarbonylamino)pyridinium 2,4-dinitrophenolate (**I-38**) as a yellow solid. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 7.91 (d, 2 H), 7.85 (m, 3 H), 6.30 (d, 1 H), 1.46 (s, 9 H).

[000284] A 22 L flask was charged with 1-amino-4-(tert-butoxycarbonylamino)pyridinium 2,4-dinitrophenolate (**I-38**) (800 g, 2033.8 mmol), K_2CO_3 (421.6 g, 3050.7 mmol) and DMF (4 L). The mixture was cooled to 15-18 °C. Ethyl 3-(trimethylsilyl)propiolate (400 g, 2338.9 mmol) was added dropwise over 10 minutes. The mixture was allowed to warm to 20-25 °C over 1 hour and the mixture turned dark in color. The mixture was stirred at room temperature for over 3 hours and cooled with an ice-water bath. EtOAc (400 mL) and water (8000 mL) were added while maintaining a batch temperature < 25 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 L). The combined organic layers were washed with water (2 x 2 L) and brine (2 L). The organic layer was concentrated under vacuum to give a dark solid residue (700 g). The solid residue was dissolved in DCM (3 L) with gentle heating. The solution was purified via Biotage using 8 x 800 g silica cartridges with EtOAc/Heptane as the eluent. Fractions 10 to 15 (300 mL/fraction) were collected and concentrated under vacuum to a volume ~400 mL and heptane (200 mL) was added. The resulting slurry was filtered and the solid was rinsed with heptane (2 x 300 mL). The solid was air dried to give ethyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-38**) as an off-white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.35 (t, 3 H).

[000285] A solution of 4-methylbenzenesulfonic acid hydrate (1046 g, 5.50 mol) in 2-methylTHF (2.4 L) was concentrated under vacuum to a volume of ~ 2 L to azeotropically remove water. The residue was diluted with fresh 2-methyl THF and distilled to further remove water until Karl-Fisher titration showed the solution contained 4.3% water (the final volume should be ~2000 mL). A 22 L ROUND

BOTTOM FLASK was charged with ethyl 5-(tert-butoxycarbonylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-39**) (424 g, 1.39 mol) and the 4-methylbenzenesulfonic acid solution in 2-methylTHF (2000 mL). The mixture was heated to 32 °C to form a suspension and heated to 56 °C to give a solution. The mixture was heated to 71 °C and CO_2 started to evolve. The heating was stopped for 20 minutes to slow down the reaction and a suspension was obtained. The mixture was stirred at 73 °C over 2 hours. A sample was taken for analysis and HPLC showed the reaction was complete. The mixture was cooled to 0-5 °C and a solution of $KHCO_3$ (1000 g) in water (6 L) was added slowly (aqueous layer pH~9). (Note: a large amount of gas evolved). The aqueous layer was separated and K_2CO_3 (100 g) was added to adjust the pH to 10. (Note: the aqueous layer turned dark blue.) The aqueous layer was extracted with 2-methylTHF (2 x 2 L). The combined organics were washed with 15% NaCl solution (4000 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to a volume of 800 mL. To the resulting slurry was added heptane (600 mL). The slurry was filtered and the solid was rinsed with heptane (300 mL). The solid was dried under vacuum at room temperature over 6 hours to give ethyl 5-aminopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-40**) as a grey solid. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.30 (b, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 1.29 (t, 3 H).

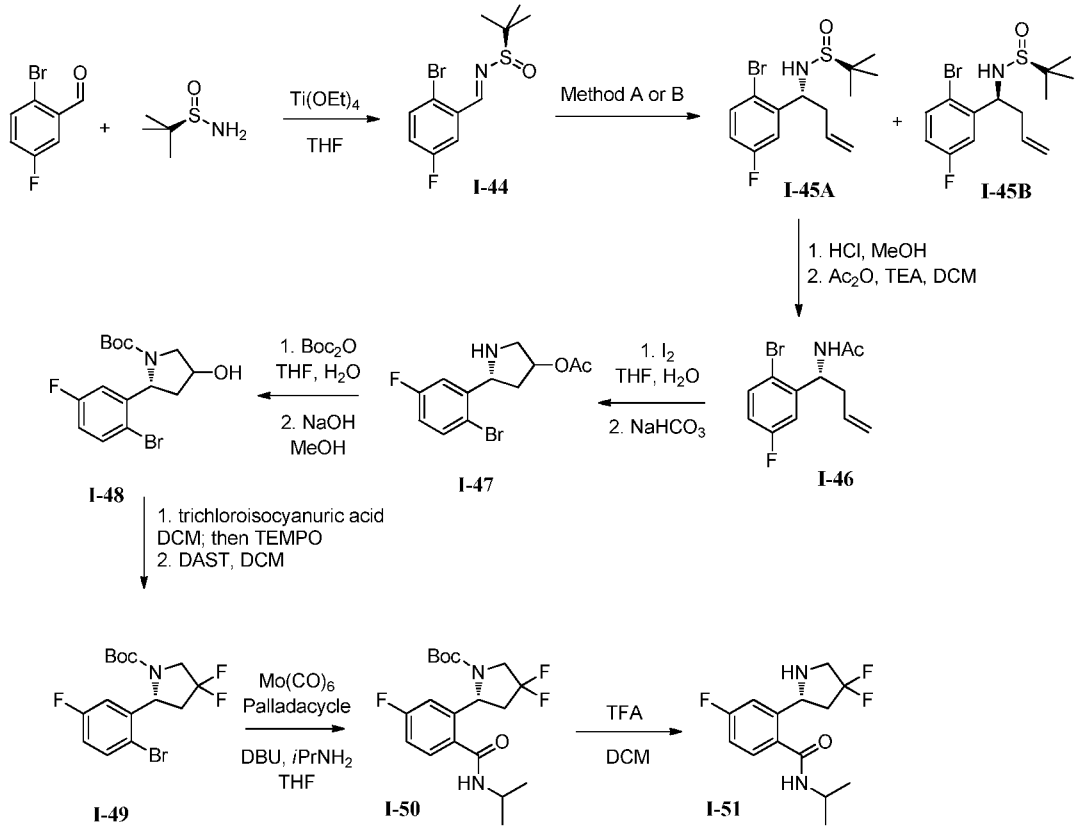
[000286] A 2 L round bottom flask was charged with ethyl 5-aminopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-40**) (28.8 g, 140 mmol) and CH_3CN (450 mL). The suspension was cooled to 10 °C and $BF_3{\cdot}Et_2O$ (26.3 mL, 29.7 g, 209 mmol) was added in one portion. The resulting light slurry was cooled to -15 °C and isopentyl nitrite (28 mL, 24.5 g, 209 mmol) was added at -15 to -10 °C over 5 minutes. The mixture was then warmed to 0 °C and stirred at 0-5 °C over 2 hours and a dark suspension was obtained. Iodine (2.7 g, 11 mmol) and KI (35.1 g, 166 mmol) were added at 0 to 5 °C in portions over 2 minutes. A dark mixture was obtained with gas evolution. The mixture was warmed to 20 °C and stirred at 20 °C over 4 hours. A sample was taken for analysis and HPLC showed consumption of the diazonium intermediate. A solution of sodium thiosulfate pentahydrate (75 g, 302 mmol) in water (450 mL) was added and the mixture was stirred at 20 °C over 5 hours. The mixture was cooled to 0-5 °C and stirred at 0-5 °C over 30 minutes. The slurry was filtered and the solid cake was rinsed with CH_3CN/H_2O (1:1, 400 mL) and water (400 mL). The solid was air dried over 72 hours to give ethyl 5-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-41**) as a red solid. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 1.34 (t, 3 H).

[000287] A 22 L round bottom flask was charged with ethyl 5-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**I-41**) (376 g, 1.19 mol), KOH (133.5 g), EtOH (3856 mL) and

water (290 mL). The mixture was heated to 55 °C and stirred at 55 °C for 3 hours. A sample was taken for analysis and HPLC showed no (**I-41**) remaining. Water (2.5 L) was added to obtain a dark solution with some insoluble solids which were removed by filtration. To the filtrate was added acetic acid (150 g, 2.5 mol) until pH~6 followed by water (4 L). The mixture was stirred at 15 to 20 °C over 30 minutes to form a slurry that was filtered and rinsed with EtOH/H_2O (1:2 v/v) to yield 5-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-42**) as a red solid. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (b, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H).

[000288] A 22 L round bottom flask was charged with 5-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-42**) (200 g, 694.3 mmol), bis(4-methoxybenzyl)amine (182.2 g, 708.3 mmol), DMAP (42.4 g, 347.2 mmol), EDCI (146.4 g, 763.8 mmol) and DMF (3500 mL). The suspension was stirred at room temperature over 16 hours and a dark solution was obtained. HPLC showed no (**I-42**) remaining. 2-MethylTHF (4 L) and water (7 L) were added to the reaction mixture while keeping the batch temperature < 25 °C. The aqueous layer was separated and extracted with 2-methylTHF (4 L). The combined 2-methylTHF layers were washed with 0.25 N HCl (2 x 4 L), aqueous saturated $NaHCO_3$ (4 L) and 10% brine (4 L). The 2-methylTHF layer was treated with carbon (20 g) and Na_2SO_4 (80 g). The solution was passed through a silica gel pad (400 g of silica gel 240-400 mesh) and the pad was washed with 2-MeTHF (3 L). The filtrate was concentrated under vacuum to give 5-iodo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-43**) as a solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.22 (d, 4 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.92 (d, 4 H), 4.68 (s, 4 H), 3.83 (s, 6 H).

Synthesis of Synthesis of (R)-2-(4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)-4-fluoro-N-isopropylbenzamide (I-51)



[000289] To a solution of 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (2.44 g, 12.0 mmol) and (*S*)-(-)-2-methyl-2-propane-sulfinamide (1.45 g, 12.0 mmol) in THF (30 mL, anhyd.) was added titanium tetraethoxide (2.8 mL, 13.2 mmol, tech) at room temperature. After stirring 16 hours the reaction mixture was charged with brine (25 mL) and EtOAc (40 mL). After stirring 10 minutes the mixture was filtered through a pad of Celite™. Combined filtrates were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica chromatography with EtOAc/Hex (0 – 25%) as eluent to give (*S*,E)-*N*-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-44**) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 3.1, 9.1 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 5.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, *J* = 3.1, 7.5, 8.8 Hz, 1 H), 1.30 (s, 9 H).

Method A

[000290] To a solution of (*S*,E)-*N*-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-44**) (612 mg, 2.0 mmol) in DCM (6 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of allylmagnesium chloride (2.0M in THF, 1.5 mL, 3.0 mmol). After stirring 5 hours at -78 °C, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) and then allowed to warm to room temperature. The mixture was extracted with EtOAc (2x 25 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica

chromatography with EtOAc/Hex (25-50 %) as eluent to afford a mixture of (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-45A**) and (S)-N-((S)-1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-45B**) as a clear waxy solid. The latter has been assigned tentatively as the major product of the mixture after analysis of NMR and chiral HPLC data. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.32, -113.87. MS *m/z* 348.0, 350.0 $(M+1)^+$.

Method B

[000291] To a stirred suspension of (*S*,E)-*N*-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-44)** (153 mg, 0.50 mmol) and indium powder (230 mg, 2.0 mmol) in saturated NaBr (10 mL, aq) was added allyl bromide (169 µL, 2.0 mmol). After stirring 36 hours the reaction mixture was charged with saturated aqueous $NaHCO_3$ and stirred 30 minutes. The mixture was extracted with EtOAc and combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography with EtOAc/Hex (5-35 %) as eluent to yield the (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**I-45A**) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 3.1, 9.8 Hz, 1 H), 6.88 (ddd, *J* = 3.1, 7.7, 8.7 Hz, 1 H), 5.77 (dddd, *J* = 6.1, 8.2, 10.9, 16.6 Hz, 1 H), 5.28 – 5.16 (m, 2 H), 4.98 – 4.89 (m, 1 H), 3.74 (s, 1 H), 2.76 – 2.63 (m, 1 H), 2.39 (dt, *J* = 8.3, 14.2 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.87. MS *m/z* 348.0, 350.0 $(M+1)^+$.

[000292] To a solution of (S)-N-((R)-1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide **I-45A** (1.95 g, 5.6 mmol) in MeOH (15 mL) at 0 °C was added 4N solution of HCl in MeOH (7.5 mL, 30 mmol). After stirring 45 minutes at room temperature, the reaction mixture was chilled to 0 °C and slowly made basic with 15 % NaOH. The resulting mixture was concentrated to a minimum volume on a rotary evaporator and then partitioned in EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$. The combined EtOAc extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to yield the corresponding homoallylamine. MS *m/z* 244.0, 246.0 $(M+1)^+$. The amine was dissolved in DCM (20 mL), chilled to 0 °C and charged with triethylamine (0.98 mL, 7.0 mmol) and then acetic anhydride (0.57 mL, 6.05 mmol). After stirring 2 hours the reaction mixture was washed successively with saturated aqueous $NaHCO_3$, water, 1N HCl and brine, then dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to afford (R)-N-(1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)acetamide (**I-46**) as a white solid. MS *m/z* 286.0, 288.0 $(M+1)^+$.

[000293] To a solution of (R)-N-(1-(2-bromo-5-fluorophenyl)but-3-en-1-yl)acetamide (**I-46**) (1.50 g, 5.24 mmol) in THF (12 mL) was added water (3 mL) followed by iodine (4.0 g, 15.7 mmol). After stirring 6 hours the reaction mixture was poured into a

mixture of saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) and saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (25 mL), extracted with EtOAc (2x 40 mL), washed successively with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to give (5R)-5-(2-bromo-5-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl acetate (**I-47**) as a pale amber oil, which was used without purification in the next step. MS *m/z* 302.0, 304.0 $(M+1)^+$.

[000294] To a mixture of (5R)-5-(2-bromo-5-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl acetate (**I-47**) (1.59 g, 5.24 mmol), dioxane (15 mL) and water (15 mL) was added a solution of di-tert-butyl dicarbonate (1M in THF, 6.6 mL, 6.6 mmol). Added 1N NaOH until pH 9 had been achieved. After 3 hours the reaction mixture was partitioned into EtOAc/water and the combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to afford the corresponding carbamate. MS *m/z* 424.0, 426.0 $(M+23)^+$.

[000295] The above carbamate was dissolved in MeOH (15 mL) and chilled to 0 °C, and then charged dropwise with 1N NaOH (3.93 mL, 0.75 eq). After stirring 2 hours at room temperature, the reaction had not progressed to completion, as determined by LCMS analysis of an aliquot. Added another portion of 1N NaOH (0.75 eq). After hydrolysis was complete (approx. 1 h), the reaction mixture was partitioned into EtOAc/brine. The combined EtOAc extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica chromatography with EtOAc/Hex (25-50 %) as eluent, to yield (2R)-tert-butyl 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-48**) as white foam. MS *m/z* 382.0, 384.0 $(M+23)^+$.

[000296] To a solution of (2R)-tert-butyl 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (**I-48**) (1.38 g, 3.83 mmol) in DCM (30 mL) at -10 °C was added trichloroisocyanuric acid (0.89 g, 3.8 mmol) followed by 2,2,6,6-tetramethylpiperidino-1-oxy (TEMPO) (60 mg, 0.38 mmol). After stirring 25 minutes at room temperature, the reaction mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ and ice (2 g), and then extracted with DCM. The combined extracts were washed with water (2x) and brine (2x), dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to give the corresponding ketone as a pale yellow oil, which was used without purification in the next step. MS *m/z* 380.0, 382.0 $(M+23)^+$.

[000297] The above ketone was dissolved in DCM (8 mL), at -78 °C and then charged with diethylaminosulfur trifluoride (DAST) (1.0 mL, 7.6 mmol). After stirring 12h at room temperature, the reaction mixture was added to cold water and extracted with DCM. The combined extracts were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to afford (R)-tert-butyl 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carboxylate (**I-49**) as a pale yellow, crystalline solid. ^1H NMR

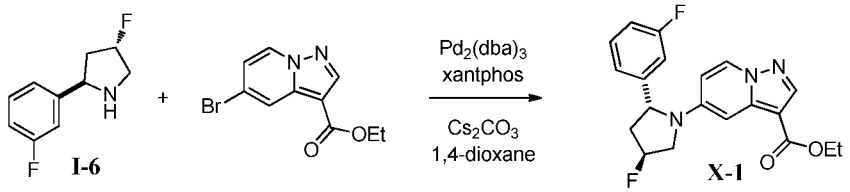
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.85 (m, 2 H), 5.38 – 5.26 (m, 1 H), 4.16 – 4.01 (m, 1 H), 3.96 (q, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.06 – 2.88 (m, 1 H), 2.32 – 2.22 (m, 1 H), 1.49 (bs, 3 H), 1.23 (bs, 6 H). MS *m/z* 324.0, 326.0 $(M-55)^+$.

[000298] To a nitrogen-flushed microwave vial was added (R)-tert-butyl 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carboxylate (**I-49**) (304 mg, 0.80 mmol), molybdenum hexacarbonyl (211 mg, 0.80 mmol), *trans*-di-μ-acetatobis[2-di-*o*-tolylphosphino)benzyl]-dipalladium(II) (Palladacycle) (30 mg, 4 mol%), THF (1.6 mL), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (239 μL, 1.6 mmol) and isopropylamine (171 μL, 2.0 mmol). The vial was capped and then heated at 150 °C for 30 minutes in a Biotage microwave reactor. The cooled reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite. The combined filtrates were washed successively with saturated aqueous NH_4Cl, water, 2% citric acid and brine, then dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica chromatography with EtOAc/Hex (5-30%) as eluent, to yield (R)-tert-butyl 4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-(isopropylcarbamoyl)phenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-50**) as an off-white foam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (bs, 1 H), 7.11 (bs, 1 H), 7.00 (td, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1 H), 5.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.09 – 3.87 (m, 2 H), 2.91 (bs, 1 H), 2.41 (bs, 1 H), 1.45 (bs, 6 H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H), 1.19 (bs, 3 H). MS *m/z* 331.1 $(M-55)^+$.

[000299] To a solution of (R)-tert-butyl 4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-(isopropylcarbamoyl)phenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**I-50**) (203 mg, 0.525 mmol) in DCM (0.4 mL) was added TFA (1 mL). After stirring for 2 hours the mixture was concentrated to dryness, diluted with DCM, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness to give (R)-2-(4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)-4-fluoro-N-isopropylbenzamide (**I-51**) as a pale brown solid. MS *m/z* 287.1 $(M+H)^+$. **I-51** was also isolated as a racemic mixture using un-resolved **I-45A** and **I-45B** from Method A in the above sequence.

Synthesis of Exemplary Compounds

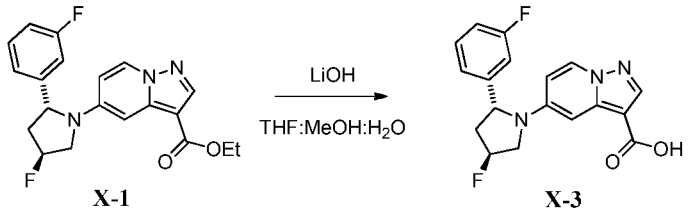
Synthesis of ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (X-1)



[000300] A N_2 purged flask was charged with ethyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (27 mg, 0.1 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (2 mg, 2 μmol), xantphos (5 mg, 8 μmol), cesium carbonate (46 mg, 0.14 mmol), 1,4-dioxane

(0.5 mL) and (2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidine (**I-6**) (18 mg, 0.1 mmol). The contents were heated to 120 °C for 12 hours. Upon cooling to room temperature the reaction was partitioned with EtOAc and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-1**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.26 (m, 2 H), 4.17 – 3.90 (m, 2 H), 2.93 – 2.81 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.8 Hz, 1 H). MS *m/z* 372.1 $(M+1)^+$.

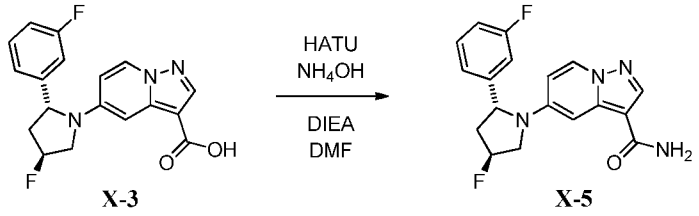
Synthesis of 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (X-3)



X-1 **X-3**

[000301] To a suspension of ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-1**) (51 mg, 0.14 mmol) in THF:MeOH:H_2O 3:2:1 (3 mL) was added LiOH (29 mg, 0.7 mmol). The reaction was heated to 50 °C for 48 hours then cooled to room temperature and neutralized to pH 6 with 1M NaOH. The mixture was reduced to dryness and purified by column chromatography on silica gel with DCM/MeOH gradient as eluant to yield 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**X-3**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 – 7.29 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 2 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.41 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.29 – 3.92 (m, 2 H), 2.94 – 2.82 (m, 1 H), 2.24 – 2.05 (m, 1 H). MS *m/z* 344.1 $(M+1)^+$.

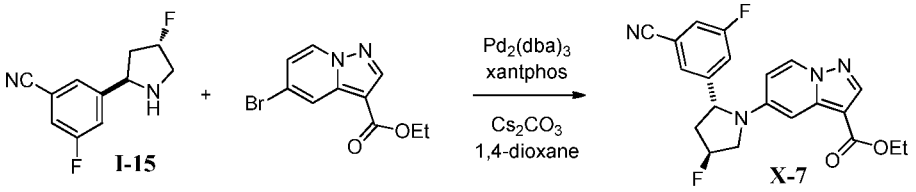
Synthesis of 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (X-5)



X-3 X-5

[000302] To a solution of 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**X-3**) (42 mg, 0.12 mmol) in DMF (1 mL) was added DIEA (64 µL, 0.36 mmol) and HATU (51 mg, 0.13 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes, then a solution of NH_4Cl (20 mg, 0.36 mmol) in NH_4OH (100 µL) was added and stirred for 3 hours. The crude reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. Purification by column chromatography on silica gel with DCM/MeOH gradient as eluant gave 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-5**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.32 (td, *J* = 6.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H),7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 – 6.90 (m, 2 H), 6.21 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (bs, 2 H), 5.38 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.18 – 3.92 (m, 2 H), 2.92 – 2.80 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 343.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of ethyl 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (X-7)

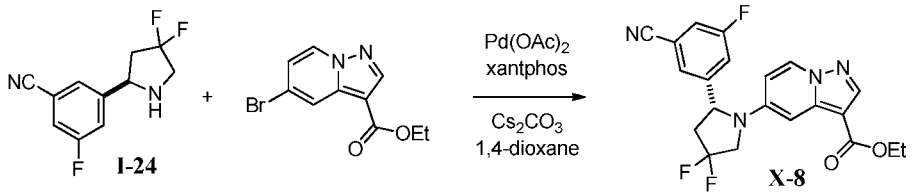


I-15 X-7

[000303] A N_2 purged flask was charged with ethyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (36 mg, 0.13 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (2.5 mg, 2 µmol), xantphos (6 mg, 8 µmol), cesium carbonate (61 mg, 0.19 mmol), 1,4-dioxane (0.5 mL) and 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (**I-15**) (28 mg, 0.13 mmol). The contents were heated to 140 °C for 25 minutes under microwave irradiation. Upon cooling to room temperature the reaction was partitioned with EtOAc and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield ethyl 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-7**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H),

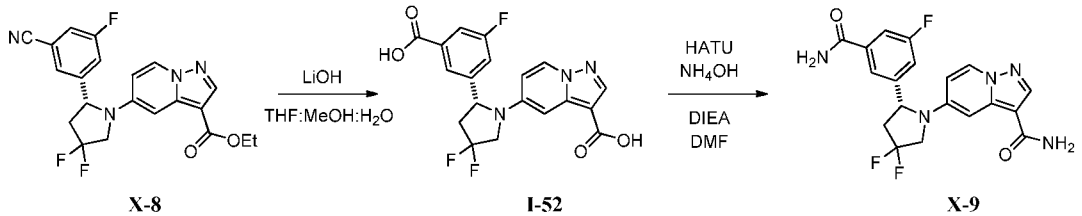
7.39 (s, 1 H), 7.31 -7.27 (m, 1 H), 7.26 -7.21 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.07 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.35 – 4.26 (m, 2 H), 4.23 – 4.08 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 2.97 – 2.85 (m, 1 H), 2.17 – 1.99 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of (R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (X-8)



[000304] A N_2 purged flask was charged with ethyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (100 mg, 0.37 mmol), palladium acetate (1.7 mg, 7 µmol), xantphos (7 mg, 11 µmol), cesium carbonate (170 mg, 0.52 mmol), 1,4-dioxane (0.5 mL) and (R)-3-(4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)-5-fluorobenzonitrile (**I-24**) (84 mg, 0.37 mmol). The contents were heated to 140 °C for 1 hour under microwave irradiation. Upon cooling to room temperature the reaction was partitioned with EtOAc and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield (R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-8**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 -7.21 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.25 (m, 2 H), 4.25 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 3.14 – 2.98 (m, 1 H), 2.53 – 2.42 (m, 1 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 415.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of (R)-5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (X-9)

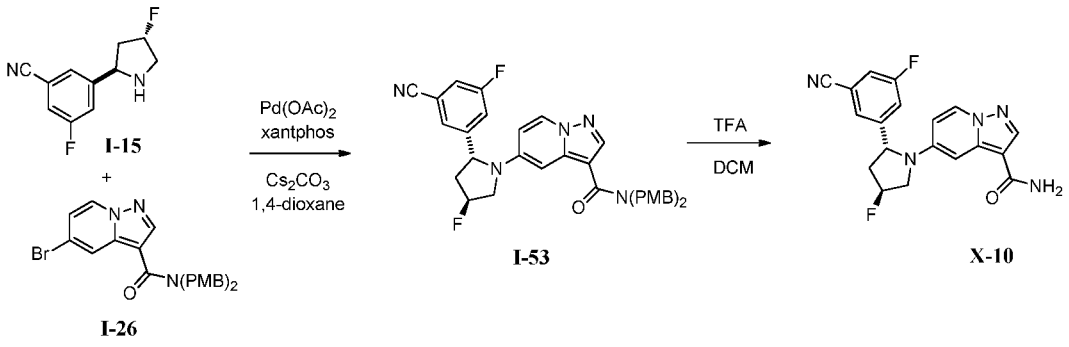


[000305] A solution of (R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-8**) (90 mg, 0.22 mmol) in THF:MeOH:H_2O

3:2:1 (2.5 mL) was added LiOH (46 mg, 1.1 mmol) and stirred at 50 °C for 12 hours. The reaction was subsequently neutralized and concentrated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with DCM/MeOH gradient as eluant to yield (R)-5-(2-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-52**), which was immediately used in the next reaction. MS *m/z* 406.1 $(M+1)^+$.

[000306] To a solution of (R)-5-(2-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**I-52**) (54 mg, 0.13 mmol) in DMF (2 mL) was added DIEA (116 µL, 0.67 mmol) and HATU (126 mg, 0.33 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes, then a solution of NH_4Cl (29 mg, 0.52 mmol) in NH_4OH (0.25 mL) was added and stirring continued for 2 hours. The crude reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. Purification by column chromatography on silica gel with DCM/MeOH gradient as eluant gave (R)-5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-9**). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.25 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.26 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.99 (q, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.20 – 3.02 (m, 1 H), 2.52 – 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (X-10)



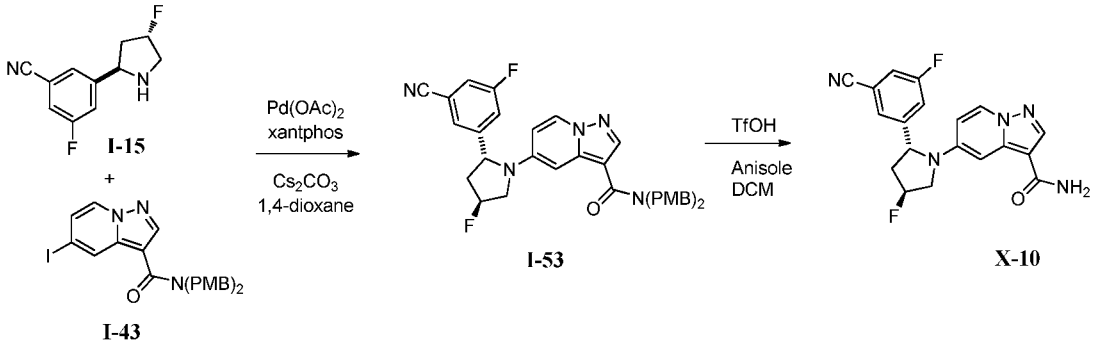
Method A

[000307] A N_2 purged flask was charged with 5-bromo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-26**) (25 mg, 0.05 mmol), palladium acetate (1.0 mg, 5.1 µmol), xantphos (4.5 mg, 7.8 µmol), cesium carbonate (24 mg, 0.07 mmol), 1,4-dioxane (0.25 mL) and 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (**I-15**) (11 mg, 0.05 mmol). The contents were heated to 140 °C for 30 minutes under microwave irradiation. Upon cooling to room temperature the reaction

was partitioned with EtOAc and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes gradient as eluant to yield 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-53**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 -7.26 (m, 1 H), 7.25 -7.23 (m, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 5 H), 6.92 – 6.87 (m, 4 H), 6.16 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 4.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 2 H), 4.22 – 3.94 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.96 – 2.84 (m, 1 H), 2.07 (dddd, *J* = 4.0, 9.6, 13.6, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 608.1 $(M+1)^+$.

[000308] A solution of 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-53**) (10mg, 0.02 mmol) in DCM (0.5 mL) was added TFA (0.5 mL) and heated to 50 °C for 12 hours. The reaction was reduced to dryness and purified by column chromatography on silica gel with DCM/MeOH gradient as eluant to yield 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-10**). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.48 -7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.4, 23.6 Hz, 1 H), 2.98 – 2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.

Method B

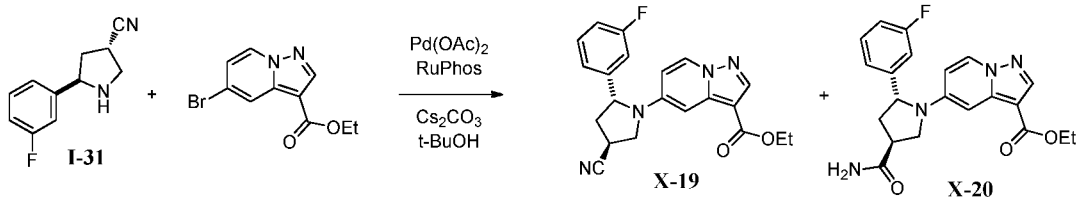


[000309] A 3 L flask was charged with 3-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)benzonitrile (**I-15**) (50 g, 240 mmol), 5-iodo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-43**) (158 g, 290 mmol), Cs_2CO_3 (133 g, 408 mmol) and 1,4-dioxane (1125 mL). The reaction was heated to 98 °C and maintained for 30 minutes. $Pd(OAc)_2$ (3.5 g, 15.6 mmol) and Xantphos (9.5 g, 16.4 mmol) were added and the reaction was heated to 102 °C, and maintained for 3 hours. After 3 hours,

additional 5-iodo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-43**) (7 g, 13.3 mmol) was added and maintained at 102 °C for 1 hour. HPLC analysis (UV = 215 nm) was used to monitor the reaction. The mixture was cooled to 20 °C and water (500 mL) and EtOAc (2 L) were added. The above procedure was repeated on the same scale and the two runs were combined. The suspension was filtered through 200 g of silica gel and concentrated to dryness under vacuum to give a dark brown sticky solid. The solids were dissolved in i-PrOAc (3 L) with heat and washed with water (500 mL). The organic layer was concentrated to dryness to give a dark brown solid. The solids were purified by column chromatography on silica gel with 50% EtOAc in heptanes as eluant to yield 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-53**). Melting point: 90 °C (dec.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 7.22-7.16 (m, 5 H), 6.92-6.87 (m, 4 H), 6.6 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 4.50 (d, *J* =15.6 Hz, 2 H), 4.22-3.94 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.96-2.84 (m, 1 H), 2.18-2.05 (m, 1 H).

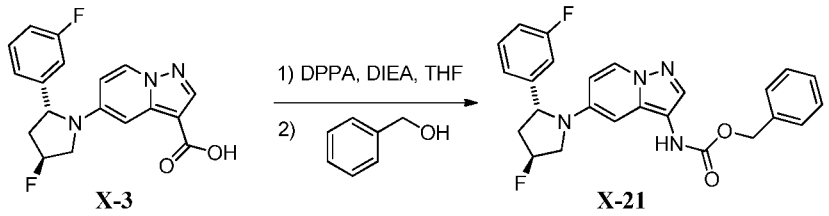
[000310] A flask was charged with TfOH (136.4 g, 909 mmol) and DCM (505 mL) and cooled to -20 °C. Anisole (45 g, 416 mmol) was added followed by a solution of 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-53**) (101 g, 166 mmol) in DCM (303 mL). The mixture was warmed to 20 °C, and maintained for 15 hours. HPLC showed consumption of (**I-53**). The reaction was cooled to < 0 °C and DCM (1 L) and an aqueous saturated K_2CO_3 (1 L) was added (aqueous layer pH = 9-10). The aqueous layer was separated and extracted with DCM (500 mL). The rag layer was filtered through Celite and the two layers were separated. The organic layers were combined and concentrated to dryness. The resulting solid was triturated with TBME (250 mL) at 20 °C to yield 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-10**). Melting point: 140 °C (dec.). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61-7.58 (m, 1 H), 7.48-7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* =2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.3, 23.8 Hz, 1 H), 2.98-2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H).

Synthesis of Ethyl 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (X-19) and ethyl 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (X-20)



[000311] A N_2 purged flask was charged with ethyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (30 mg, 0.11 mmol), palladium acetate (1.0 mg, 5 µmol), RuPhos (5 mg, 10 µmol), cesium carbonate (65 mg, 0.20 mmol), tBuOH (0.5 mL) and (3S,5R)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carbonitrile 2,2,2-trifluoroacetate (**I-31**) (30mg, 0.10 mmol). The contents were heated to 120 °C overnight in an oil bath. Upon cooling to room temperature the reaction was filtered through celite and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with an EtOAc/hexane gradient as eluant to yield ethyl 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-19**). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.40 – 7.32 (m, 1 H), 7.07 – 6.96 (m, 3 H), 6.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.39 – 4.29 (m, 2 H), 4.23 – 4.14 (m, 1 H), 3.95 – 3.78 (m, 1 H), 3.42 – 3.29 (m, 1 H), 2.92 – 2.78 (m, 1 H), 2.50 – 2.39 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). MS *m/z* 379.1 $(M+1)^+$. Further elution with MeOH/DCM gradient afforded ethyl 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (**X-20**). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.

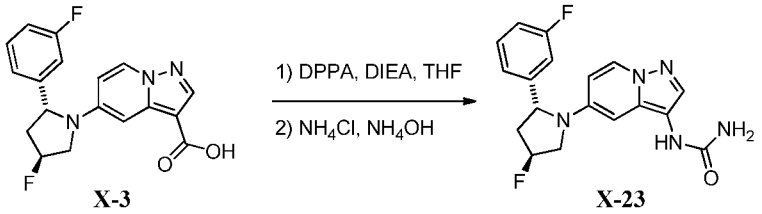
Synthesis of Benzyl (5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbamate (X-21)



[000312] To a solution of 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**X-3**) (50 mg, 0.15 mmol) and DIEA (0.052 mL, 0.30 mmol) in THF (0.75 mL) under N_2 was added DPPA (0.035 mL, 0.17 mmol) and the reaction was stirred overnight at room temperature. Benzyl alcohol (0.025 mL, 0.24 mmol) was added to the reaction and the mixture was heated to 65 °C for 3 days. Upon cooling to room temperature the reaction was partitioned with EtOAc and aqueous saturated $NaHCO_3$. The organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica

gel with an EtOAc/hexane gradient as eluant to yield benzyl (5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbamate (**X-21**). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.52 – 7.25 (m, 6 H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 – 6.84 (m, 2 H), 6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, *J* = 52.9 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.03 – 4.86 (m, 1 H), 4.17 – 3.93 (m, 1 H), 3.93 – 3.72 (m, 1 H), 2.92 – 2.73 (m, 1 H), 2.16 – 1.97 (m, 1 H). MS *m/z* 449.1 $(M+1)^+$.

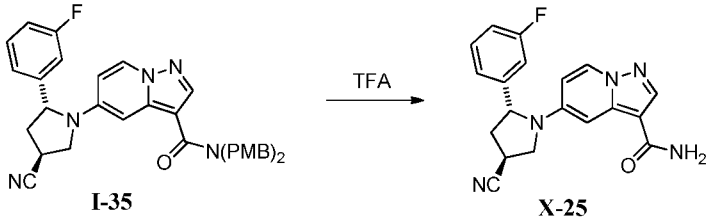
Synthesis of 1-(5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)urea (X-23)



X-3 X-23

[000313] To a solution of 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (**X-3**) (50 mg, 0.15 mmol) and DIEA (0.052 mL, 0.30 mmol) in THF (0.75 mL) under N_2 was added DPPA (0.035 mL, 0.17 mmol) and the reaction was stirred overnight at room temperature. NH_4Cl (42 mg, 0.73 mmol) and NH_4OH were added to the reaction and the mixture was heated to 65 °C overnight. Upon cooling to room temperature the reaction was concentrated, taken up in MeOH and filtered. The filtrate was purified by preparative LCMS and lyophilized to give 1-(5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)urea (**X-23**). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 7.83 – 7.67 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 14.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 – 7.01 (m, 1 H), 6.97 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.44 (bd, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.9 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.16 (dd, *J* = 11.4, 35.7 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 12.0, 23.4 Hz, 1 H), 2.93 – 2.77 (m, 1 H), 2.24 – 2.04 (m, 1 H). MS *m/z* 358.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (X-25)

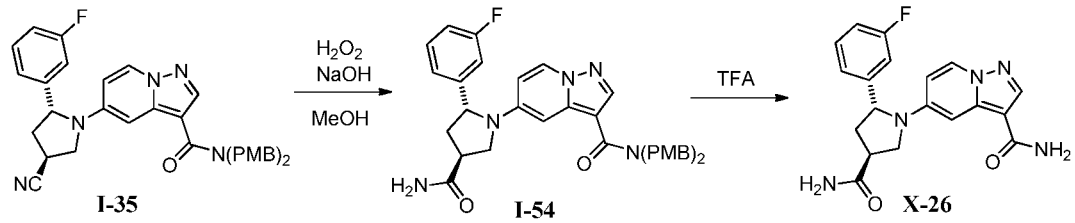


I-35 X-25

[000314] A solution of 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-35**) (15 mg, 0.025

mmol) in TFA (0.5 mL) was heated to 60 °C for 2 hours. The reaction was reduced to dryness and the crude material was taken up in DMSO and purified by preparative LCMS and lyophilized to give 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-25**). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.43 – 7.28 (m, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.96 (m, 3 H), 6.38 (dd, *J* = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.49 – 3.34 (m, 1 H), 2.86 – 2.68 (m, 1 H), 2.38 – 2.28 (m, 1 H). MS *m/z* 350.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (X-26)



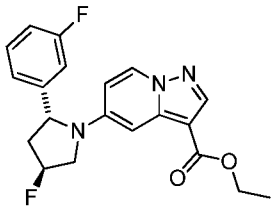
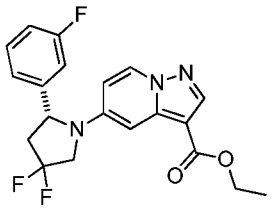
[000315] A solution of 5-((2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-35**) (25 mg, 0.042 mmol) in MeOH (1 mL) was cooled to 0 °C. A 1M NaOH solution (0.17 mL, 0.17 mmol) and 30% H_2O_2 (0.01 mL) were added to the reaction and stirred at 0 °C for 1 hour followed by room temperature for 1 hour. The reaction was concentrated to dryness and the residue was partitioned between EtOAc and H_2O. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc and the combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica chromatography with EtOAc/hexane gradient as eluent to yield 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-54**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 7.14 – 7.09 (m, 1 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 6.15 (dd, *J* = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.75 (bs, 1 H), 5.54 (bs, 1 H), 5.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 2 H), 4.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H), 4.04 – 3.97 (m, 1 H), 3.88 – 3.82 (m, 1 H), 3.81 (s, 6 H), 3.23 – 3.11 (m, 1 H), 2.87 – 2.73 (m, 1 H), 2.19 (ddd, *J* = 1.4, 6.5, 12.3 Hz, 1 H). MS *m/z* 608.3 $(M+1)^+$.

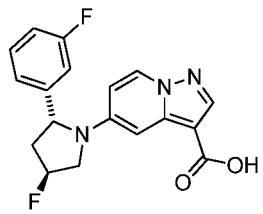
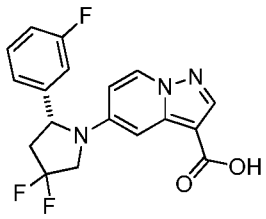
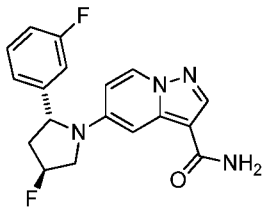
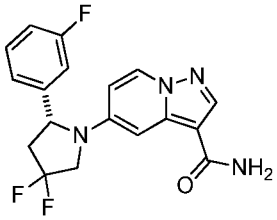
[000316] A solution of 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**I-54**) (10 mg, 0.016 mmol) in TFA (0.5 mL) was heated to 60 °C for 2 hours. The reaction was reduced to dryness and the crude material was taken up in DMSO and purified by preparative LCMS and lyophilized to give 5-((2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-

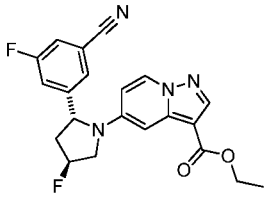
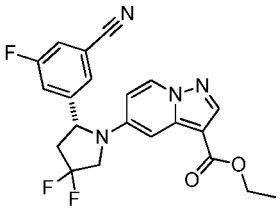
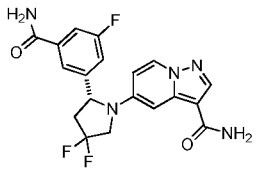
yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide (**X-26**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 – 7.31 (m, 1 H), 7.15 – 7.01 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.98 – 3.85 (m, 1 H), 3.65 – 3.54 (m, 1 H), 3.20 – 3.07 (m, 1 H), 2.60 – 2.52 (m, 1 H), 2.08 (dd, *J* = 6.9, 12.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.

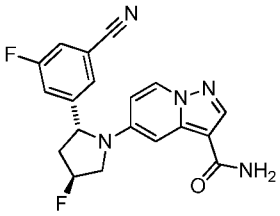
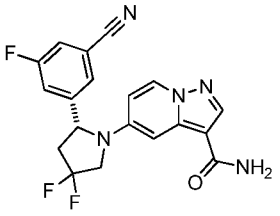
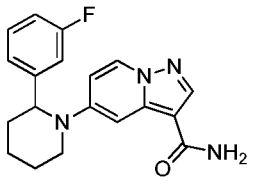
[000317] By repeating the procedures described in the above examples, using appropriate starting materials, the following compounds of Formula I, as identified in Table 1, were obtained.

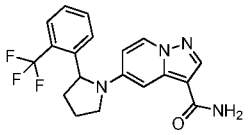
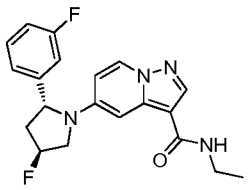
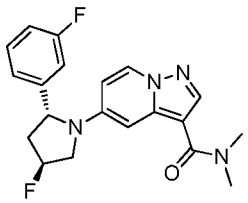
Table 1

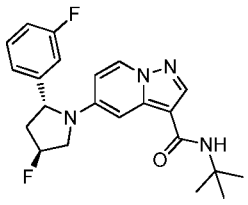
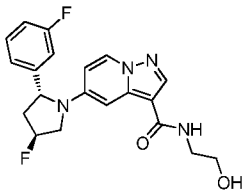
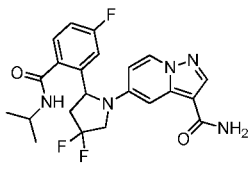
Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
X-1		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.26 (m, 2 H), 4.17 – 3.90 (m, 2 H), 2.93 – 2.81 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.8 Hz, 1 H). MS *m/z* 372.1 $(M+1)^+$.	0.001	0.0	4.1
X-2		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 – 6.93 (m, 3 H), 6.22 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.35 – 4.27 (m, 2 H), 4.19 (q, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.00 (q, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.10 – 2.95 (m, 1 H), 2.56 – 2.44 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.003	0.003	>10

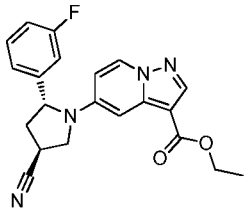
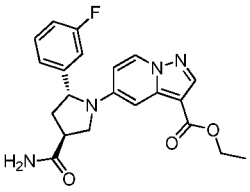
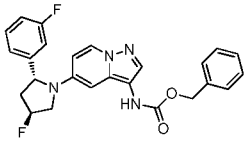
Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
X-3		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 – 7.29 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 2 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.41 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.29 – 3.92 (m, 2 H), 2.94 – 2.82 (m, 1 H), 2.24 – 2.05 (m, 1 H). MS *m/z* 344.1 $(M+1)^+$.	0.11	0.147	>10
X-4		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (td, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.09 – 6.95 (m, 4 H), 6.22 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.22 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.03 (q, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.13 – 2.96 (m, 1 H), 2.60 – 2.46 (m, 1 H). MS *m/z* 362.1 $(M+1)^+$.	0.666	1.683	>10
X-5		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.32 (td, *J* = 6.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H),7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 – 6.90 (m, 2 H), 6.21 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (bs, 2 H), 5.38 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.18 – 3.92 (m, 2 H), 2.92 – 2.80 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 343.1 $(M+1)^+$.	0.007	0.006	>10
X-6		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.34 (td, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.01 – 6.92 (m, 2 H), 6.20 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.44 (bs, 2 H), 5.11 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.20 (q, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.01 (q,	0.016	0.024	>10

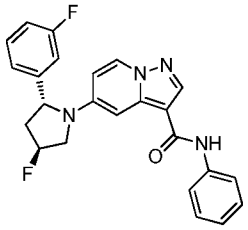
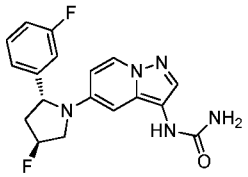
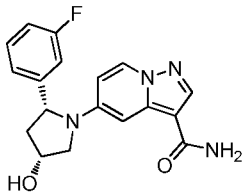
Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		J = 12.8, Hz, 1 H), 3.10 – 2.94 (m, 1 H), 2.56 – 2.42 (td, *J* = 4.8, 13.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 361.1 $(M+1)^+$.			
X-7		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 -7.27 (m, 1 H), 7.26 -7.21 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.07 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.35 – 4.26 (m, 2 H), 4.23 – 4.08 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 2.97 – 2.85 (m, 1 H), 2.17 – 1.99 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.	0.002	0.001	4.49
X-8		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 -7.29 (m, 1 H), 7.25 -7.21 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.25 (m, 2 H), 4.25 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 3.14 – 2.98 (m, 1 H), 2.53 – 2.42 (m, 1 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 415.1 $(M+1)^+$.	0.019	0.017	>10
X-9		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.25 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.26 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.99 (q, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.20 – 3.02 (m, 1 H), 2.52	0.048	0.037	>10

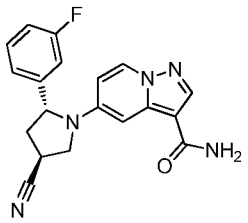
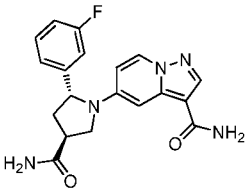
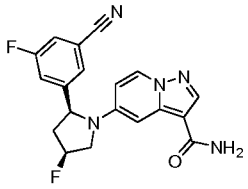
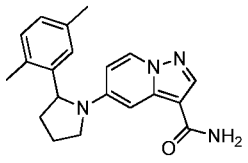
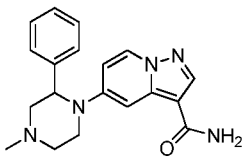
Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		– 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.			
X-10		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.48 -7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.4, 23.6 Hz, 1 H), 2.98 – 2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.	0.008	0.005	>10
X-11		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.31 -7.27 (m, 1 H), 7.25 -7.21 (m, 1 H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.18 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.62 (bs, 2 H), 5.15 (dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 1 H), 4.21 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.94 (m, 1 H), 3.13 – 2.97 (m, 1 H), 2.52 – 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 386.1 $(M+1)^+$.	0.024	0.021	>10
X-12		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.22 (bd, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.34 – 7.28 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.97 – 6.88 (m, 2 H), 6.59(bd, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 3.81 – 3.74 (m, 1 H), 3.43 – 3.31 (m, 1 H), 2.27 – 2.18 (m, 1 H), 2.15 – 2.02 (m, 1 H), 1.86 – 1.73 (m, 2 H), 1.72 – 1.62 (m, 1 H), 1.62 – 1.48 (m, 1 H). MS m/z	0.097	0.225	>10

Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		339.1 (M+1)+.			
X-13		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.76 (bd, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 – 7.44 (m, 1 H), 7.44 – 7.35 (m, 1 H), 7.20 (bd, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.19 (bs, 1 H), 5.30 (bd, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.97 – 3.82 (m, 1 H), 3.71 – 3.59 (m, 1 H), 2.69 – 2.48 (m, 1 H), 2.28 – 2.06 (m, 2 H), 2.06 – 1.88 (m, 1 H). MS m/z 375.1 (M+1)+.	0.341	0.712	>10
X-14		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.33 (td, J = 5.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.02 – 6.88 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.82 – 5.68 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 52.6 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.11 (ddd, J = 3.5, 12.3, 35.4 Hz, 1 H), 4.04 – 3.91 (m, 1 H), 3.55 – 3.44 (m, 2 H), 2.95 – 2.77 (m, 1 H), 2.28 – 2.00 (m, 1 H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). MS m/z 371.1 (M+1)+.	0.008	0.006	>10
X-15		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.42 – 7.32 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 – 7.04 (m, 1 H), 6.99 (td, J = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.51 – 5.46 (m, 1 H), 5.08 (dd, J = 7.1, 9.2 Hz, 1 H),	0.043	0.05	>10

Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		4.17 (ddd, J = 3.4, 12.2, 36.4 Hz, 1 H), 3.92 (ddd, J = 1.8, 12.3, 23.7 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 2.94 – 2.80 (m, 1 H), 2.26 – 2.06 (m, 1 H). MS m/z 371.2 (M+1)+.			
X-16		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.40 – 7.30 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 6.97 (td, J = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 2.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.16 – 5.06 (m, 1 H), 4.16 (ddd, J = 3.2, 12.3, 36.1 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 12.3, 23.4 Hz, 1 H), 2.96 – 2.76 (m, 1 H), 2.27 – 2.06 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H). MS m/z 399.2 (M+1)+.	0.006	0.005	>10
X-17		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 – 8.11 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 7.7, 14.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.12 – 7.03 (m, 2 H), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.10 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.26 – 4.07 (m, 1 H), 4.00 – 3.84 (m, 1 H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.96 – 2.79 (m, 1 H), 2.28 – 2.05 (m, 1 H). MS m/z 387.1 (M+1)+.	0.014	0.009	>10
X-18		NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.17 – 7.04 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 1 H), 4.31 (q, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.18 (dt, J = 6.6, 13.2 Hz,	0.007	0.007	>10

Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		1 H), 4.02 (q, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.19 – 3.02 (m, 1 H), 2.60 (tt, J = 6.8, 13.6 Hz, 1 H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). MS m/z 446.2 (M+1)+.			
X-19		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.40 – 7.32 (m, 1 H), 7.07 – 6.96 (m, 3 H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.39 – 4.29 (m, 2 H), 4.23 – 4.14 (m, 1 H), 3.95 – 3.78 (m, 1 H), 3.42 – 3.29 (m, 1 H), 2.92 – 2.78 (m, 1 H), 2.50 – 2.39 (m, 1 H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/z 379.1 (M+1)+.	0.007	0.007	>10
X-20		MS m/z 397.1 (M+1)+.	0.002	0.002	>10
X-21		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.52 – 7.25 (m, 6 H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 – 6.84 (m, 2 H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.03 – 4.86 (m, 1 H), 4.17 – 3.93 (m, 1 H), 3.93 – 3.72 (m, 1 H), 2.92 – 2.73 (m, 1 H), 2.16 – 1.97 (m, 1 H). MS m/z 449.1 (M+1)+.	0.179	0.177	>10

Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
X-22		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.45 – 8.39 (m, 1 H), 8.28 – 8.13 (m, 1 H), 7.69 – 7.57 (m, 2 H), 7.43 – 7.26 (m, 2 H), 7.22 – 7.13 (m, 2 H), 7.14 – 7.03 (m, 2 H), 7.02 – 6.92 (m, 1 H), 6.92 – 6.83 (m, 1 H), 6.55 – 6.40 (m, 1 H), 5.54 – 5.33 (m, 1 H), 5.16 – 5.07 (m, 1 H), 4.27 – 4.07 (m, 1 H), 4.03 – 3.85 (m, 1 H), 2.97 – 2.76 (m, 1 H), 2.31 – 2.06 (m, 1 H). MS m/z 419.1 (M+1)+.	0.017	0.011	>10
X-23		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 7.83 – 7.67 (m, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.8, 14.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 – 7.01 (m, 1 H), 6.97 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.44 (bd, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 5.40 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.16 (dd, J = 11.4, 35.7 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 12.0, 23.4 Hz, 1 H), 2.93 – 2.77 (m, 1 H), 2.24 – 2.04 (m, 1 H). MS m/z 358.1 (M+1)+.	0.176	0.154	>10
X-24		1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.39 – 7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 – 7.04 (m, 1 H), 7.00 – 6.89 (m, 2 H), 6.39 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.78 (bs, 1 H), 4.92 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.60 – 4.46 (m, 1 H), 3.78 – 3.67 (m, J = 3.7 Hz, 2 H), 3.11 – 3.07 (m, J = 3.0 Hz, 1 H), 2.75 – 2.63 (m, 1 H). MS m/z 341.1 (M+1)+.	0.119	0.395	>10

Ex. No.	STRUCTURE	NMR and LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
X-25		1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.43 – 7.28 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.96 (m, 3 H), 6.38 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.49 – 3.34 (m, 1 H), 2.86 – 2.68 (m, 1 H), 2.38 – 2.28 (m, 1 H). MS m/z 350.1 (M+1)+.	0.058	0.125	>10
X-26		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 – 7.31 (m, 1 H), 7.15 – 7.01 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.31 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.98 – 3.85 (m, 1 H), 3.65 – 3.54 (m, 1 H), 3.20 – 3.07 (m, 1 H), 2.60 – 2.52 (m, 1 H), 2.08 (dd, J = 6.9, 12.0 Hz, 1 H). MS m/z 368.1 (M+1)+.	0.232	0.443	>10
X-27		MS m/z 368.1 (M+1)+.	>10	>10	>10
X-28		MS m/z 335.1 (M+1)+.	1.092	2.142	>10
X-29		MS m/z 336.1 (M+1)+.	>10	>10	>10

Assays

Preparation of compound dilutions

[000318] Test compounds were dissolved in DMSO (10 mM) and transferred into 1.4 mL flat bottom or V-shaped Matrix tubes carrying a unique 2D matrix chip by individual compound hubs. The numbers of these chips were distinctively linked to the individual compound identification numbers. The stock solutions were stored at –20°C if not used immediately. For the test procedure the vials were defrosted and identified by a scanner whereby a working sheet is generated that guides the subsequent working steps.

[000319] Compound dilutions were made in 384 well plates. This format enabled the assay of maximally 28 individual test compounds at 11 concentrations (single points) including 2 reference compounds. The dilution protocol included the production of pre-dilution plates, master plates and assay plates:

Compound plates: 30 µL of individual compound (10 mM) DMSO solution including reference compound were transferred into columns 1 and 13 of a 384 well plate. 20 µL of DMSO were added to the rest of the wells and the compounds were serially diluted (1:3) by transferring 10 µL from a well in column 1 or 13 to the next well in column 2 or 14 respectively and successively with the help of a Minitrack robot.

Assay plates: Identical assay plates were then prepared by adding 50 nL each of compound dilutions of the compound plates into 384-well "assay plates". In the following the compounds were mixed with 50 µL of assays components (cells or enzyme) and tested for their inhibitory activity.

[000320] Compounds of Formula (I) were assayed to measure their capacity to inhibit TrkA, TrkB, and/or TrkC protein kinases. Other compounds of Formula (I) were assayed to measure their capacity to inhibit a Ba/F3 kinase panel, including but not limited to Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R and ALK protein kinases.

Ba/F3 cell proliferation assay panel

[000321] Compounds were tested for their ability to inhibit the proliferation of wt Ba/F3 cells and Ba/F3 cells transformed with constitutively expressed luciferase reporter and BCR-ABL or Tel-FMS or other Tel fusion kinases (EGFR, JAK2, ALK, BMX,FGFR3, FGFR4,FGR2, FLT1, FLT3, IGF1R,INSR,KDR, KIT,LCK, LYN, MEK, MET, PDGFRα, PDGFRβ, RET, RON, ROS, SRC, SYK, TIE and TYRO) or BRafV600E. Parental

Ba/F3 cells were maintained in media containing recombinant mouse IL3 and the kinase transformed Ba/F3 cells were maintained in media without IL-3. 7.5 nl of compounds were spotted to each well of 1536-well assay plates by Liquid handling System Echo 555 (Labcyte). 700 cells were then plated into each well of the assay plates in 7 uL culture media per well and compounds were tested at 0.17 nM to 10 uM in 3-fold serial dilutions. The cells were then incubated for 48 hours at 37 ˚C. 3 uL of Bright-Glo® (Promega) was added to each well and the plates were read using ViewLux (PerkinElmer).

Inhibition of cellular TrkA, TrkB and TrkC dependent proliferation

[000322] Compounds of Formula (I) were assayed to measure their capacity to selectively inhibit cell proliferation of Ba/F3 cells expressing activated TrkA, TrkB or TrkC through fusion to the dimerization domain of Tel (ETV6) transcription factor as well as Ba/F3 cells co-expressing full length rTrkA and mNGF compared with parental BaF3 cells.

[000323] The cell line used is the luciferase expressing Ba/F3 murine hematopoietic progenitor cell line transformed with human Tel-TrkA, Tel-TrkB or Tel-TrkC cDNAs (Ba/F3 EN A/B/C). These cells maintained in RPMI/10% fetal bovine serum (RPMI/FCS) supplemented with penicillin 50 mg/mL, streptomycin 50 mg/mL and L-glutamine 200 mM. Untransformed Ba/F3 cells were similarly maintained with the addition 5ng/ml of murine recombinant IL3. 50 µl of a Ba/F3 or Ba/F3 EN A/B/C cell suspension were plated in Greiner 384 well microplates (white) at a density of 2000 cells per well. 50nl of serially diluted test compound (10-0.0001 mM in DMSO solution) is added to each well. The cells were incubated for 48 hours at 37 ˚C, 5% CO_2. 25µl of Bright glo® (Promega) luciferase substrate is added to each well. The emited luminiscence is quantified using ViewLux (PerkinElmer). IC_{50} values were calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 11 concentrations.

Certain Assay Results

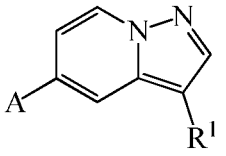
[000324] Various compounds of Formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* and *in vivo* tests described in this application. The IC_{50} value in those experiments is given as that concentration of the test compound in question that results in a cell count that is 50 % lower than that obtained using the control without inhibitor. In certain examples compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.1 nM 1 µM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 µM to 0.8 µM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001

μM to 0.6 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.4 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.2 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.1 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.08 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.06 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.04 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.02 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.0001 μM to 0.01 μM. In other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values from 0.01 μM to 1 μM. In yet other examples, compounds of Formula (I) have IC_{50} values of less than 1 nM. In certain embodiments, compounds of Formula (I) exhibit a percentage inhibition of greater than 50%, or in other embodiments compounds of Formula (I) exhibit a percentage inhibition greater than about 70%.

Embodiments

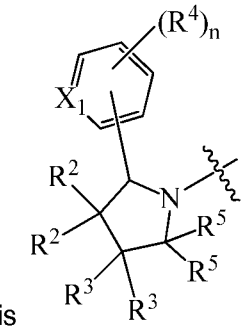
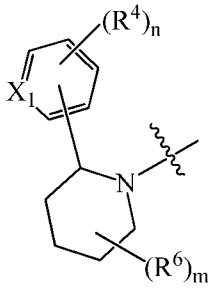
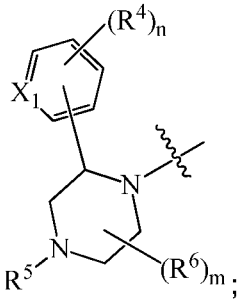
[000325] The following are further embodiments of the invention:

Embodiment 1: A compound of Formula (I):



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -OR^7 and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -C(O)N(R^7)$_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -OR^7 and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

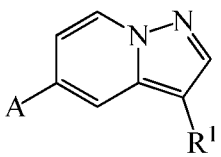
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2,

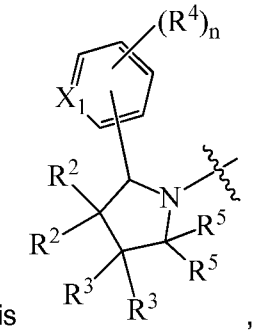
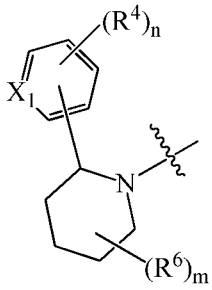
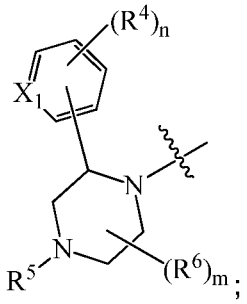
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 2: A compound of Formula (I):



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

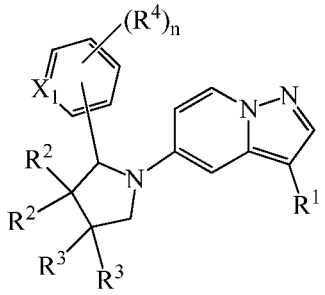
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2,

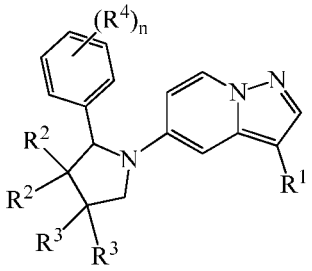
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 3: The compound according to embodiment 1, wherein the compound of Formula (I) is a compound having the structure of Formula (II):

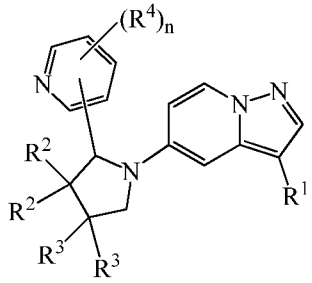


Formula (II).

Embodiment 4: The compound according to embodiment 2, wherein the compound of Formula (II) is a compound having the structure of Formula (II-a) or Formula (II-b):

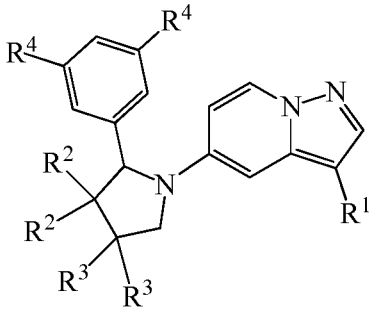


Formula (II-a)



Formula (II-b).

Embodiment 5: The compound of embodiment 2 or emodiment 3, wherein the compound of Formula (II) or Formula (II-a) is a compound having the structure of Formula (II-c):



Formula (II-c).

Embodiment 6: The compound of any one of embodiments 1 to 4, wherein each R^7 is independently selected from H, methyl and ethyl.

Embodiment 7: The compound of any one of embodiments 1 to 5, wherein each R^4 is independently selected from H, F, -CN, $-C(O)NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ and $-OCH_2F$.

Embodiment 8: The compound of any one of the embodiments 1 to 7, wherein each R^3 is independently selected from H, -CN, $-C(O)NH_2$ and F, and wherein each R^2 is H.

Embodiment 9: The compound of any one of embodiments 1 to 6, wherein each R^3 is independently selected from H and F, and wherein each R^2 is H.

Embodiment 10: The compound of any one of the embodiments 1 to 9, wherein R^1 is $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R7)_2$ or $-C(O)OR7$.

Embodiment 11: The compound of any one of embodiments 1 to 7, wherein each R^1 is $-C(O)NH_2$.

Embodiment 12: The compound of embodiments 1 or 2 selected from: 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-ethyl 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; (R)-5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; (R)-5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-(4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; ethyl 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; 5-(4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid; 5-(4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; 5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide, and 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

Embodiment 13: The compound of embodiment 1 selected from: 5-[2-(3-fluorophenyl)piperidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-{2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidin-1-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; N-tert-butyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(2-hydroxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-yl)carbamoyl]phenyl}pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate; benzyl N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}carbamate; 5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-phenylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; {5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}urea; 5-[(2R,4R)-2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide, and (3S,5R)-1-{3-carbamoylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxamide.

Embodiment 14: The compound of embodiment 1 selected from: 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

Embodiment 15: The compound of embodiment 1 selected from: N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

Embodiment 16: The compound of embodiment 1 selected from: ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

Embodiment 17: The compound of embodiment 1 selected from: ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

Embodiment 18: A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of embodiments 1-17 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Embodiment 19: A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of embodiments 12 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Embodiment 20: Use of a compound of any one of embodiments 1-17 in the manufacture of a medicament for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma,

pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

Embodiment 21: A method for inhibiting a TRK kinase comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound any one of embodiments 1-17, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof.

Embodiment 22: A method for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of any one of embodiments 1-17, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

Embodiment 23: A compound of any one of embodiments 1-17 for use in a the treatment of a disease wherein TRK kinase activity is implicated, wherein the disease is selected from papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis and asthma.

Embodiment 24: A combination comprising a therapeutically effective amount of the compound according to any one of embodiments 1 to 17 and one or more therapeutically active co-agents.

Embodiment 25: A combination of embodiment 24, wherein the combination is a pharmaceutical combination.

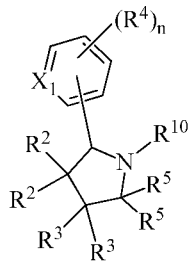
Embodiment 26: A combination of embodiment 24, wherein the co-agent is selected from a chemotherapeutic agent, an anti-inflammatory agent, a bronchodilatory agent, and an antiproliferative agents.

Embodiment 27: A combination comprising a therapeutically effective amount of the compound according to any one of embodiments 1 to 17 and one or more additional thereapeutic agents.

Embodiment 28: A combination of embodiment 27, wherein the combination is a pharmaceutical combination.

Embodiment 29: A combination of embodiment 27, wherein the additional thereapeutic agent is selected from a chemotherapeutic agent, an anti-inflammatory agent, a bronchodilatory agent, and an antiproliferative agents.

Embodiment 30: Compounds of Formula (A), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(Formula A)

wherein:

X_1 is CH or N;

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -OR^7 and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

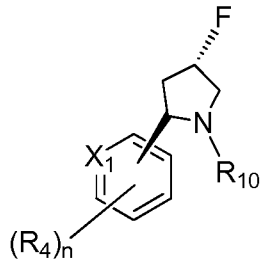
each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -C(O)N(R^7)$_2$;

each R^5 is independently selected from H;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

Embodiment 31: Compounds of Formula (A) of embodiment 30, wherein the compound of Formula (A) are a compounds of Formula (B),



Formula (B)

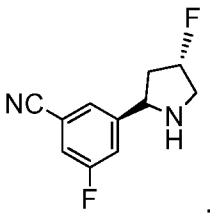
wherein:

X_1 is CH or N;

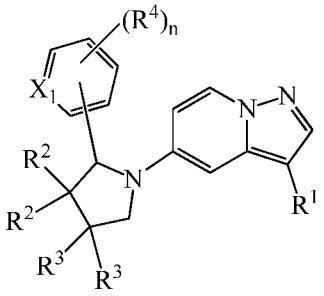
each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -C(O)N(R^7)$_2$;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

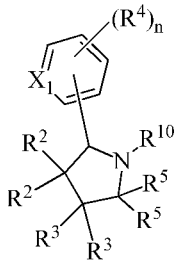
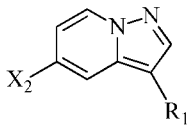
n is 0, 1 or 2.

Embodiment 32: Compounds of Formula (B) of embodiment 31, wherein the compound of Formula (B) is  .

Embodiment 32: Compounds of Formula (II), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (II)

prepared by a process comprising coupling in the presence of a catalyst an amine of Formula A  with a compound of Formula C 

(Formula A) (Formula C)

wherein:

X_1 is CH or N;

X_2 is I, Br or Cl;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

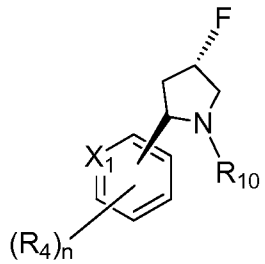
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

R^{10} is H, and

m is 0, 1, 2, 3 or 4, and

n is 0, 1 or 2.

Embodiment 34: Such compounds of Formula (II) of embodiment 33, the amine of Formula (A) is a compound of Formula (B),



Formula (B)

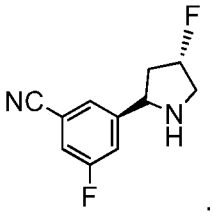
wherein:

X_1 is CH or N;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -$C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} is H, and

n is 0, 1 or 2.

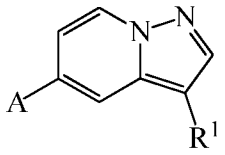
Embodiment 35: Such compounds of Formula (B) of embodiment 34, wherein the compound of Formula (B) is 

.

[000326] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

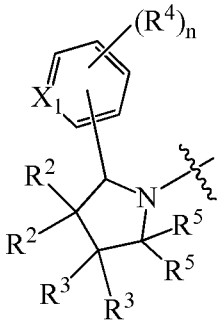
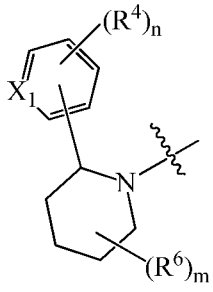
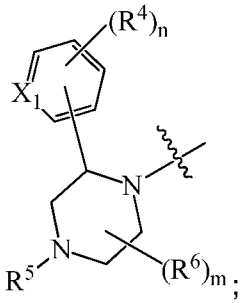
WE CLAIM:

1. A compound of Formula (I):



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, benzyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, benzyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an

unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

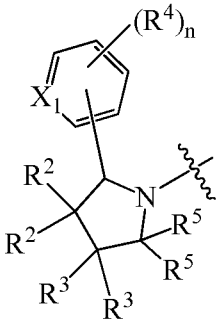
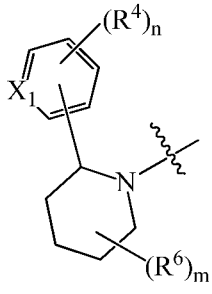
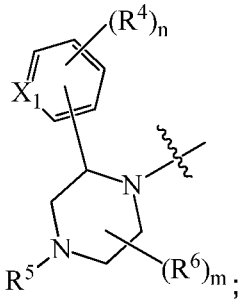
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

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

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, $-OR^7$ and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

each R^4 is independently selected from H, halo, -OR^7, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and -$C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -OR^7 and halo;

each R^7 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl or C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 -OH;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, phenyl, phenyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heterocycloalkyl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted C_3-C_6cycloalkyl, a C_3-C_6cycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6, an unsubstituted 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N, a 5-6 membered heteroaryl having 1 to 2 heteroatoms independently selected from O and N which is substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

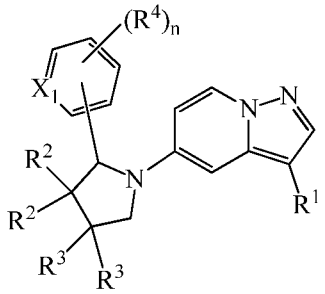
each R^9 is a C_1-C_6alkyl and together with the N atom they are attached form an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl or a 5-6 membered heterocycloalkyl substituted with 1-3 groups independently selected from R^6;

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2,

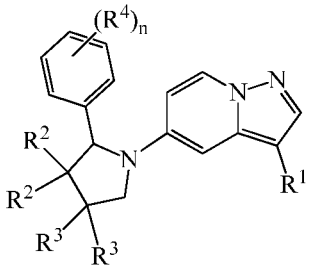
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of claim 1 or claim 2, wherein the compound of Formula (I) is a compound having the structure of Formula (II)

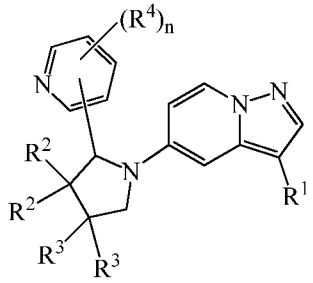


Formula (II).

4. The compound of claim 1 or claim 2, wherein the compound of Formula (II) is a compound having the structure of Formula (II-a) or Formula (II-b):

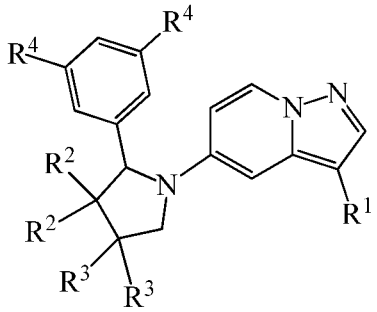


Formula (II-a)



Formula (II-b).

5. The compound of claim 3 or claim 4, wherein the compound of Formula (II) or Formula (II-a) is a compound having the structure of Formula (II-c):



Formula (II-c).

6. The compound of any one of claims 1 to 5, wherein each R^7 is independently selected from H, methyl and ethyl.

7. The compound of any one of claims 1 to 6, wherein each R^4 is independently selected from H, F, -CN, -C(O)NH_2, -OCF_3, -$OCHF_2$ and –OCH_2F.

8. The compound of any one of claims 1 to 7, wherein each R^3 is independently selected from H, -CN, -C(O)NH_2 and F, and wherein each R^2 is H.

9. The compound of any one of claims 1 to 8, wherein each R^3 is independently selected from H and F, and wherein each R^2 is H.

10. The compound of any one of claims 1 to 9, wherein R^1 is -C(O)NH_2, -C(O)$N(R^7)_2$ or -C(O)OR^7.

11. The compound of any one of claims 1 to 10, wherein R^1 is -C(O)NH_2.

12. The compound of claim 1 or claim 2 selected from:

5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
ethyl 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
(R)-ethyl 5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid;
(R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid;
5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
(R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
ethyl 5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
(R)-ethyl 5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
(R)-5-(2-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide, and
(R)-5-(2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4,4-difluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

13. The compound of claim 1 selected from:
5-[2-(3-fluorophenyl)piperidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide
5-{2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidin-1-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-tert-butyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(2-hydroxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
5-(4,4-difluoro-2-{5-fluoro-2-[(propan-2-yl)carbamoyl]phenyl}pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate;
benzyl N-{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}carbamate;
5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N-phenylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
{5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}urea;
5-[(2R,4R)-2-(3-fluorophenyl)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide, and
(3S,5R)-1-{3-carbamoylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxamide.

14. The compound of claim 1 selected from:
5-((2R,4S)-2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

15. The compound of claim 1 selected from:
N-ethyl-5-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide.

16. The compound of claim 1 selected from:
ethyl 5-[(2R,4S)-4-cyano-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

17. The compound of claim 1 selected from:
ethyl 5-[(2R,4S)-4-carbamoyl-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

18. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-17 and a pharmaceutically acceptable carrier.

19. Use of a compound of any one of claims 1-17 in the manufacture of a medicament for treating a TRK kinase-mediated disease or condition,

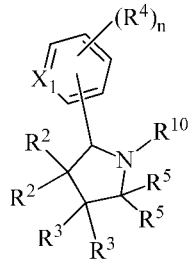
wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

20. A method for inhibiting a TRK kinase comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound any one of claims 1-17, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof.

21. A method for treating a TRK kinase-mediated disease or condition, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of any one of claims 1-17, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, wherein the disease or condition is papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis or asthma.

22. A compound of any one of claims 1-17 for use in a the treatment of a disease wherein TRK kinase activity is implicated, wherein the disease is selected from papillary thyroid carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, breast carcinoma, neuroblastoma, pain, cachexia, dermatitis and asthma.

23. A compound of Formula (A), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(Formula A)

wherein:

X_1 is CH or N;

each R^2 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

each R^3 is independently selected from H, C_1-C_6alkyl, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -OR^7 and halo, or the two R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl group spiro attached to the pyrrolidine;

or a R^2 and a R^3 together with the C atom they are attached form a cyclopropyl ring fused to the pyrrolidine;

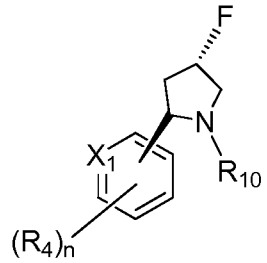
each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

each R^5 is independently selected from H;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

24. The compound of claim 23, wherein the compound of Formula (A) is a compound of Formula (B),



Formula (B)

wherein:

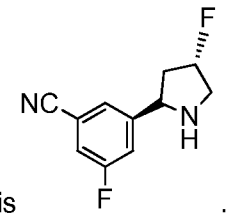
X_1 is CH or N;

each R^4 is independently selected from H, halo, $-OR^7$, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyl substituted with 1-3 halo, C_1-C_6alkoxy substituted with 1-3 halo, -CN and $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{10} is H or an amine protecting group, and

n is 0, 1 or 2.

25. The compound of claim 24, wherein the compound of Formula (B)

is 

.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/026377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/140128 A2 (IRM LLC [US]; ALBAUGH PAMELA A [US]; CHOI HA-SOON [US]; CHOPIUK GREGOR) 19 November 2009 (2009-11-19) page 217, paragraph 443 - paragraph 444 claim 1	1-25
A	WO 2010/048314 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; HAAS JULIA [US]; ANDREWS STEVEN W [US]; JIAN) 29 April 2010 (2010-04-29) claim 1	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 April 2012	11/05/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/026377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009140128 A2	19-11-2009	AR 071778 A1	14-07-2010
		AU 2009246687 A1	19-11-2009
		CA 2722418 A1	19-11-2009
		CN 102056927 A	11-05-2011
		CO 6321286 A2	20-09-2011
		DO P2010000349 A	30-11-2010
		EA 201001774 A1	30-06-2011
		EC SP10010676 A	31-01-2011
		EP 2300469 A2	30-03-2011
		JP 2011520887 A	21-07-2011
		KR 20110016931 A	18-02-2011
		MA 32393 B1	01-06-2011
		PA 8826501 A1	21-04-2010
		PE 18492009 A1	21-12-2009
		SV 2010003733 A	05-07-2011
		TW 201012820 A	01-04-2010
		US 2011166133 A1	07-07-2011
		UY 31821 A	05-01-2010
		WO 2009140128 A2	19-11-2009
WO 2010048314 A1	29-04-2010	AR 074052 A1	22-12-2010
		AU 2009308465 A1	29-04-2010
		CA 2741313 A1	29-04-2010
		CN 102264736 A	30-11-2011
		EP 2350071 A1	03-08-2011
		JP 2012506446 A	15-03-2012
		KR 20110074617 A	30-06-2011
		TW 201020253 A	01-06-2010
		US 2011195948 A1	11-08-2011
		UY 32192 A	31-05-2011
		WO 2010048314 A1	29-04-2010

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA TRK

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a inhibidores de la proteína kinasa, y métodos de uso de tales compuestos.

FUDAMENTO DE LA INVENCIÓN

Las proteínas kinasas (PK) son un gran conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas que tienen estructuras altamente conservadas y funciones catalíticas. Las proteínas kinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal desde ATP al grupo hidroxilo de residuos de tirosina, serina y/o treonina de proteínas, y por tanto se clasifican en familias según los sustratos que fosforilan: Proteína Tirosina Kinasas (PTK), y Proteínas Serina/Treonina Kinasas.

Las proteínas kinasas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y diferenciación celular y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en donde las proteína kinasas son los principales mediadores de señales celulares que conducen a la producción de factores de crecimiento y citoquinas. La sobreexpresión o expresión inapropiada de las proteínas kinasas normales o mutantes juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos, incluyendo, trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias como la artritis, enfermedades óseas como la osteoporosis, trastornos metabólicos como la diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como angiogénesis, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, ateroesclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, reestenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales y mitóticas.

Ejemplos de proteína tirosina kinasas incluyen, pero no se limitan a, Irk, IGFR- 1, Syk, 70- Zap, Bmx, Btk, CHK (kinasa Csk homóloga), CSK (kinasa Src C-terminal), ltk- 1, Src (c- Src, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR- 1/ErbB- 1, ErbB- 2/NEU/HER- 2, ErbB- 3 y ErbB- 4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR- 1), FGF2R (también FGR- 2), MET (también Met- I

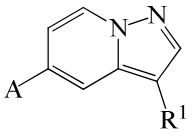
o c- MET), PDGFR (α y β), Tie- 1, Tie- 2 (también Tek- 1 o Tek), VEGFR1 (también FLT- 1), VEGFR2 (también KDR), FLT- 3, FLT- 4, c- KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, ***TRKA,*** PYK2, ALK (Kinasa de Linfoma Anaplásico), EPHA (1- 8), EPHB (1- 6), RON, Ros, Fes, Fer ó EPHB4 (también EPHB4- 1).

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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

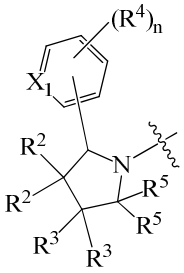
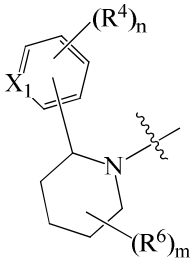
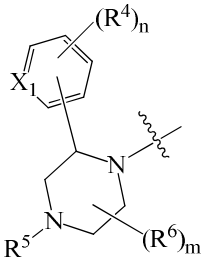
Se proporcionan en la presente compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles como inhibidores de las kinasas TRKA, TRKB y / o TRKC. Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características indicadas para proporcionar realizaciones adicionales.

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



Fórmula (I)

en donde:

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

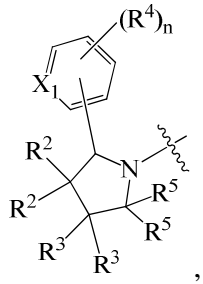
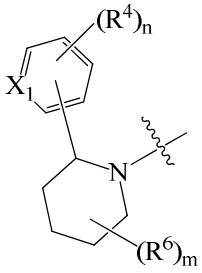
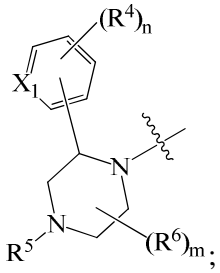
cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocycloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I)

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos, forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir

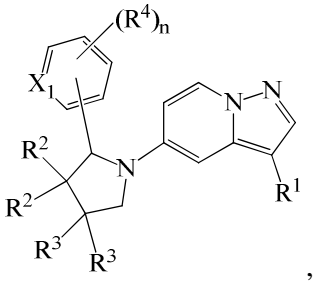
de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, an heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

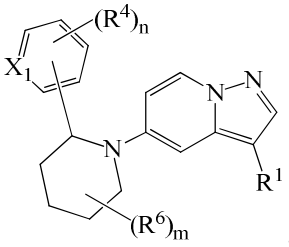
m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

n es 0, 1 o 2.

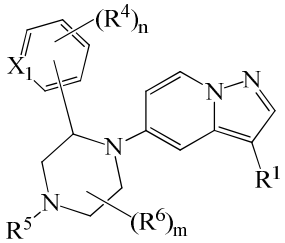
En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV):



,

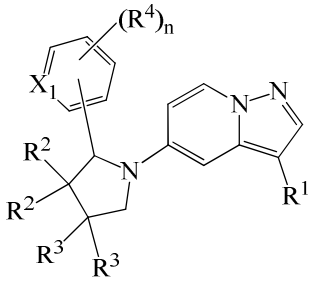


,



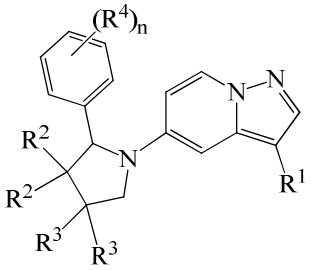
Fórmula (II) Fórmula (III) Fórmula (IV).

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

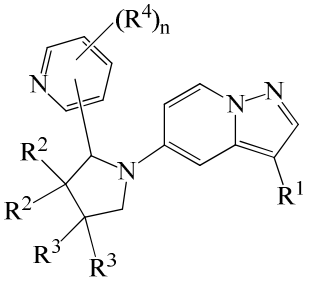


Fórmula (II).

En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II- a) o la Fórmula (II- b):

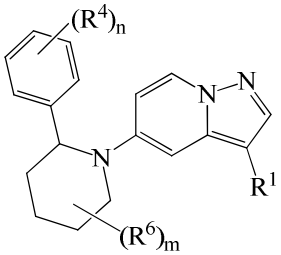


Fórmula (II- a)

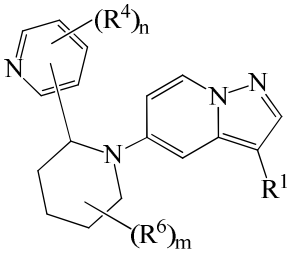


Fórmula (II- b).

En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (III- a) o la Fórmula (III- b):

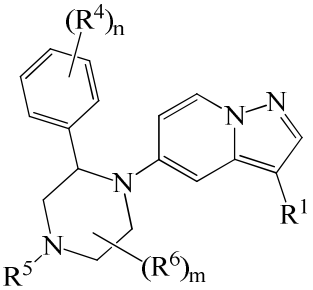


Fórmula (III- a)

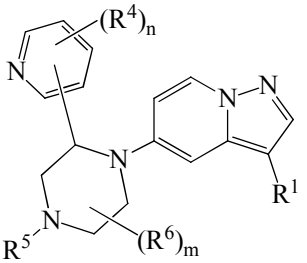


Fórmula (III- b).

En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (IV- a) o la Fórmula (IV- b):

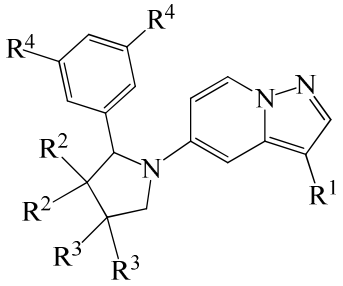


Fórmula (IV- a)



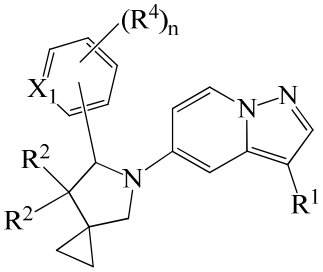
Fórmula (IV- b).

En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II- c):

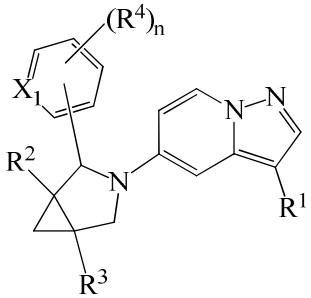


Fórmula (II- c).

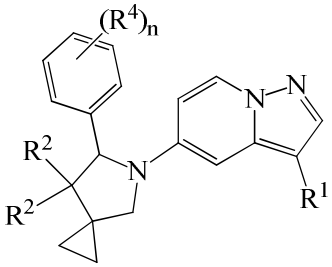
En ciertas realizaciones, tales compuestos de la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j) o Fórmula (II- k):



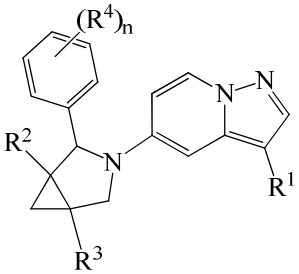
Fórmula (II- d)



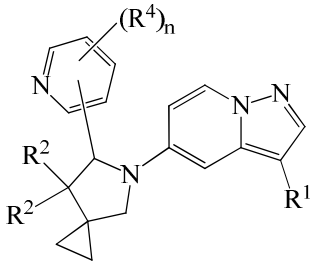
Fórmula (II- e)



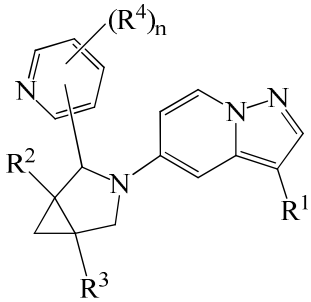
Fórmula (II- f)



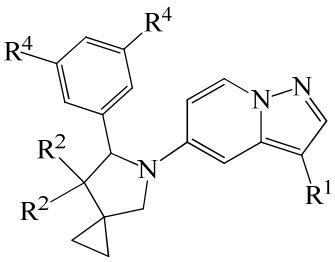
Fórmula (II- g)

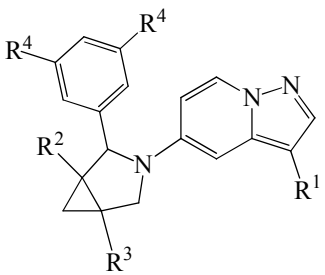


Fórmula (II- h)



Fórmula (II- i)





Fórmula (II- j) Fórmula (II- k).

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b), cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b), cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, F, - CN, - $C(O)NH_2$, - OCF_3, - $OCHF_2$ y $–OCH_2F$.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b), cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, - CN, - $C(O)NH_2$ y F, y en donde cada R^2 es H.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b), cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R^2 es H.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b), R^1 es - $C(O)NH_2$, - $C(O)N(R^7)_2$ o - $C(O)OR^7$.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o

Fórmula (IV- b), R^1 es - $C(O)NH_2$.

En ciertas realizaciones los compuestos de la Fórmula (I) se selecciona a partir de 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo; ácido 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; ácido (R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; (R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo; (R)- 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida, y (R)- 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

En ciertas realizaciones los compuestos de la Fórmula (I) se selecciona a partir de 5- [2- (3- fluorofenil)piperidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- {2- [2- (trifluorometil)fenil]pirrolidin- 1- il}pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; N- etil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N,N- dimetilpirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; N- tert- butil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- (2- hidroxietil)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- (4,4- difluoro- 2- {5- fluoro- 2- [(propan- 2- il)carbamoil]fenil}pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- [(2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; N- {5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}carbamato de bencilo; 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- fenilpirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; {5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}urea; 5- [(2R,4R)- 2- (3-

fluorofenil)- 4- hidroxipirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida, y (3S,5R)- 1- {3- carbamoilpirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}- 5- (3- fluorofenil)pirrolidina- 3- carboxamida.

En ciertas realizaciones el compuesto de la Fórmula (I) es 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

En ciertas realizaciones el compuesto de la Fórmula (I) es N- etil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

En ciertas realizaciones el compuesto de la Fórmula (I) es 5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo.

En ciertas realizaciones compuestos de la Fórmula (I) es 5- [(2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo.

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

Otro aspecto proporcionado en la presente son composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto proporcionado en la presente son composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II- a), Fórmula (II- b), Fórmula (II- c), Fórmula (II- d), Fórmula (II- e), Fórmula (II- f), Fórmula (II- g), Fórmula (II- h), Fórmula (II- i), Fórmula (II- j), Fórmula (II- k), Fórmula (III- a), Fórmula (III- b), Fórmula (IV- a) o Fórmula (IV- b) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones de tales composiciones farmacéuticas, tales composiciones farmacéuticas se formulan para, administración intravenosa,

administración oral, administración rectal, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En ciertas realizaciones tales composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para pulverización nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, una pomada, gotas para los ojos o gotas para los oídos.

Otro aspecto proporcionado en este documento es el uso de un compuesto de ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por TRK. En ciertas realizaciones de tales usos, la enfermedad o afección es cáncer, un enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, muerte celular y enfermedad inflamatoria hiperplásica. En ciertas realizaciones de tales usos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas formas de realización de tales usos, la enfermedad o afección es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en este documento es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por TRK. En ciertas realizaciones de tales usos, la enfermedad o afección es cáncer, un enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, muerte celular y enfermedad inflamatoria hiperplásica. En ciertas realizaciones de tales usos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas formas de realización de tales usos, la enfermedad o afección es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en este documento es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), Fórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasaTRK, en donde la enfermedad

o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en este documento son medicamentos para tratar una enfermedad o condición mediada por TRK en un paciente en donde el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b). En ciertas realizaciones de tales usos, la enfermedad o afección es cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, muerte celular y enfermedad inflamatoria hiperplásica. En ciertas realizaciones de tales medicamentos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus. En ciertas realizaciones de tales medicamentos, la enfermedad o afección es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.
Otro aspecto proporcionado en este documento es un método para inhibir una kinasa TRK que comprende administrar a un sistema o sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d),

Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo. Otro aspecto proporcionado en este documento es un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK, que comprende administrar a un sistema o sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i), Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), Fórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en el que se selecciona la enfermedad o condición de cáncer, dolor, caquexia, enfermedades proliferativas, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica , una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad renal, una enfermedad del hígado, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, muerte celular y enfermedad inflamatoria hiperplásica y en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus, cáncer de colon o carcinoma papilar tiroideo. En ciertas realizaciones de tales medicamentos, la enfermedad o afección es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en este documento es un método para tratar una

enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK que comprende administrar a un sistema o sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, en donde la enfermedad o condición es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

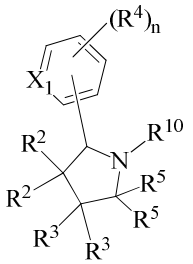
Otro aspecto proporcionado en en la presente son métodos de tratar una condición proliferativa celular, que comprende administrar a un sistema o sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), lFórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, en donde la condición de proliferación celular es linfoma, metástasis, linfoma de células grandes anaplásicas, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero o cáncer gastrointestinal. En ciertas realizaciones de tales métodos, la condición de proliferación celular es el linfoma anaplásico de células grandes, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer de pulmón.

Otro aspecto proporcionado en este documento son los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i), Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), Fórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b), para su uso en el tratamiento de una enfermedad en donde la actividad kinasa de TRK está implicada, en donde la enfermedad se selecciona de cáncer, dolor, caquexia, enfermedades proliferativas, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad

autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad renal, una enfermedad del hígado, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, muerte celular e hiperplasia, una enfermedad inflamatoria. En ciertas realizaciones la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, VIH o lupus, cáncer de colon o carcinoma papilar tiroideo. En ciertas realizaciones la enfermedad es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Otro aspecto proporcionado en este documento son los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (II-a), Fórmula (II-b), Fórmula (II-c), Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f), Fórmula (II-g), Fórmula (II-h), Fórmula (II-i) , Fórmula (II-j), Fórmula (II-k), Fórmula (III-a), Fórmula (III-b), Fórmula (IV-a) o Fórmula (IV-b) para uso en el tratamiento de una enfermedad en donde la actividad kinasade TRK está implicada, en donde la enfermedad se selecciona de carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma

Otro aspecto proporcionado en este documento son los compuestos de fórmula (A), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

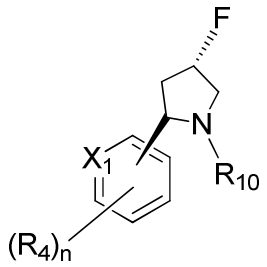
cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

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

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (A), el compuesto de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

en donde:

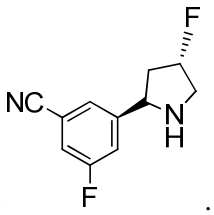
X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

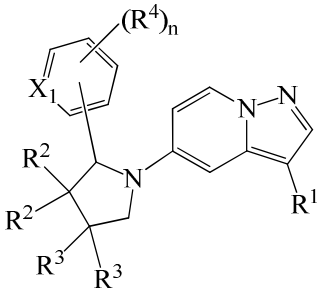
R^{10} es H o un grupo protector de amina, y

n es 0, 1 o 2.

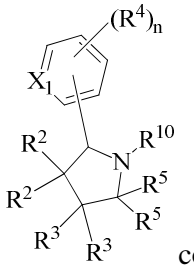
En una cierta realización de tales compuestos de la Fórmula (B), el

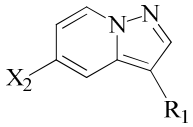
compuesto de la Fórmula (B) es  .

Otro aspecto proporcionado en la presente son compuestos de la Fórmula (II), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

preparados mediante un proceso que comprende acoplar en presencia de un catalizador una amina de la Fórmula A  con un compuesto de la Fórmula C



(Fórmula A) (Fórmula C)

en donde:

X_1 es CH o N;

X_2 es I, Br o Cl;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, an heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

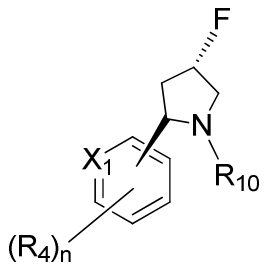
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

R^{10} es H, y

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (II), la amina de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

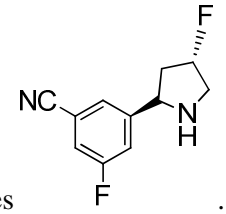
en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} es H, y

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (B), el compuesto de la Fórmula (B) es 

.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

El término "alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal ramificado o no ramificado completamente saturado. Como se usa en la presente, los términos "C_1-C_3alquilo", "C_1-C_4alquilo", "C_1-C_5alquilo", "C_1-C_6alquilo", "C_1-C_7alquilo " y "C_1-C_8alquilo" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1 , y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente.

Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo,

neopentilo, hexilo heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillo monocíclico saturado o un sistema de anillo bicíclico condensado saturado. Como se usan en este documento, los términos "C_3-C_5cicloalquilo", "C=-C_6cicloalquilo" y "C_3-C_7cicloalquilo" se refieren a un grupo cicloalquilo en el que el sistema de anillo saturado contiene al menos 3, y como máximo 5, 6 o 7 de carbono átomos. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, tal como se utiliza en este documento, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “halógeno” o “halo” como se utiliza en la presente se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

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

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

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático saturado o insaturado o sistema cíclico, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4- , 5- , 6- , o 7 miembros, bicíclico de 7- , 8- , 9- , 10- , 11- , o 12- miembros o tricíclico de 10- , 11- , 12- , 13- , 14- o 15- miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N , donde el N y S también pueden opcionalmente ser oxidados a varios estados de oxidación. El grupo cicloheteroalquilo puede fijarse en un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o unidos así como también anillos espirocíclicos. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, tal como se utiliza en este documento, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo,

piperazinil-2-ona, piperidinilo, piperidinilona, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tioxanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, 2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano y 3-azabiciclo [4.1.0] heptanilo.

El término "hidroxilo", como se usa aquí, se refiere al grupo-OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en este documento sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de grupos "C_1-C_6 hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada tal como se usa en este documento incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, compuesto o ingrediente, tal como se utiliza en la presente, significa no tener ningún efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto a tratar.

El término "administración" o "administrar" el presente compuesto significa proporcionar un compuesto de la invención o una sal del mismo a un sujeto en necesidad de tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

El término "cáncer", como se usa aquí se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a la metástasis (diseminación). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como los de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas o de otro órgano endocrino (tiroides), de próstata, de piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

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

Los términos "co- administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente pretenden abarcar la administración de los

agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "enfermedad dermatológica" como se usa en la presente se refiere a un trastorno de la piel. Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, dermatitis, trastornos vesiculares, colagenosis, dermatitis de contacto, eccema, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren- Larsso, y urticaria.

El término "diluyente", tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en este documento antes de la liberación. Los diluyentes también pueden utilizarse para estabilizar los compuestos descritos en este documento.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en este documento que se administra el cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición a ser tratada. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en este documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en síntomas de la enfermedad. Una cantidad adecuada "eficaz" en cualquier caso en particular se puede determinar mediante el uso de técnicas, tales como un estudio de escalonamiento de dosis.

Los términos "mejorar" o "aumentar", como se utilizan en la presente, se refieren a aumentar o prolongar bien sea la potencia o duración de un efecto deseado. Así, en lo que respecta a aumentar el efecto de agentes terapéuticos, el término "aumentar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una " cantidad eficaz aumentadora", tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada para aumentar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "fibrosis" o "enfermedad de fibrosis," como se utilizan en la presente, se refieren a las condiciones que siguen la inflamación aguda o crónica y se asocian con la acumulación anormal de las células y/o colágeno e incluyen pero no se limitan a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, los riñones,

las articulaciones, los pulmones o la piel, e incluyen trastornos como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

El término "trastornos inflamatorios", como se utiliza en la presente, se refiere a aquellas enfermedades o condiciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, de excesiva entrada o salida restringida de líquido), y la pérdida de la función (funcio Laesa, que puede ser parcial o total, temporal o permanente) . La inflamación tiene muchas formas e incluye, pero no se limita a, la inflamación, que es uno o más de los siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrotica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plásica, productiva, prolíferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa. Los trastornos inflamatorios además incluyen, sin limitarse a los que afectan los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal), articulaciones (artritis: cristalina, osteo- , psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter), tracto gastrointestinal (enfermedad,), piel (dermatitis), o múltiples órganos y tejidos (lupus sistémico eritematoso).

El término “en necesidad del mismo”, como se utiliza en la presente, se refiere al tratamiento de un sujeto y si tal sujeto se beneficia biologicamente, medicamente o en su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado del presente invento e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente será fijado a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen

especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R-S de Cahn- lngold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los términos "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso," tal como se utiliza en la presente, se refiere a las condiciones que alteran la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico, incluyendo, pero no limitado a enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral , esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, las que se encuentran después de

traumatismo cerrado o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de médula espinal o tronco cerebral), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de discos y ciática. El acrónimo "SNC" se refiere a los trastornos del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

El término “farmacéuticamente aceptable,” como se utiliza en la presente, se refiere a un material tal como un vehículo o diluyente, el cual no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos en la presente. Tales materiales se administran a un individuo sin producir efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en que está contenida.

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos , agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención pero que no causan irritación significativa a un organismo al que se administra.

El término "combinación" como se utiliza en la presente significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente de forma simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente

sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

El término "composición farmacéutica", como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y / o excipientes.

El término "enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que intervienen en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alergenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en la niñez, asma del adulto, asma con variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto del invento. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

El término "solvato" como se utiliza en la presente, se refiere a un complejo molecular de estoiquiometría variable formado por un compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. Ejemplos no limitantes de un disolvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

El término "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente, abarca

mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, primates, seres humanos, chimpancés, gorilas, monos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa aquí, se refiere a una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, retardará la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por TRKA, TRKB y / o TRKC, o (ii) asociada con actividad de TRKA, TRKB y / o TRKC, o (iii) que se caracteriza por la actividad (normal o anormal) de TRKA, TRKB y / o TRKC; o (2) reducir o inhibir la actividad de TRKA, TRKB y / o TRKC; o (3) reducir o inhibir la expresión de TRKA, TRKB y / o TRKC. En otra realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de TRKA, TRKB y/o TRKC; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de TRKA, TRKB y/o TRKC.

Como se utilizan en la presente, los términos “tratar”, “que trata” o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, “tratar”,

“que trata” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Los términos "uso" o "usado", como se utiliza en la presente, se pretende que incluya un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en este documento para su uso en el tratamiento profiláctico y / o terapéutico de una o más enfermedades proporcionadas en este documento, un método de uso o un método de tratamiento que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) a una persona en necesidad de tal tratamiento en una cantidad eficaz para el tratamiento profiláctico y / o terapéutico de una o más enfermedades proporcionada en este documento, la preparación o un método o una preparación de una formulación / preparación farmacéutica para el uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de una o más enfermedades proporcionadas en este documento, especialmente que involucre mezclar un compuesto de la Fórmula (I) (como ingrediente terapéuticamente activo) con al menos un material portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo alistarlo para utilizar en dicho tratamiento (por ejemplo, la adición de un inserto de instrucciones (por ejemplo, prospecto o similares), formulación, preparación adecuada, la adaptación para usos específicos, personalización y similares), y el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para tal preparación, y / o todos los otros usos profilácticos o terapéuticos mencionados en este documento.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.,* "tal como”) proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas, se dan a modo de ilustración solamente.

Los nombres de compuestos proporcionados en este documento se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft ®) ó JChem versión 5.3.1 (ChemAxon).

Compuestos

Proporcionados en este documento son los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que son inhibidores de actividad kinasa de TRKA, TRKB y TRKC. También se proporcionan en este documento compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, combinaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o condiciones / trastornos asociados con actividad kinasa de TRKA, TRKB y TRKC. También se proporcionan en la presente métodos de tratar enfermedades o afecciones / trastornos asociados con actividad kinasa de TRKA, TRKB y TRKC, en el que el método incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos , y composiciones farmacéuticas que contienen tales sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos.

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

Tal cáncer y enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, enfermedades malignas hematopoyéticas, malignidades no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de la cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretora, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de recto, adenoma colorrectal, cáncer de prostata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma adenoide quístico humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST),

mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B, carcinoma de mama, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana.

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

Tales tumores malignos hematológicos incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma de no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin) y mieloma, incluyendo, pero no se limita a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (APL), la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda indiferenciada (AUL), linfoma de células anaplásicas (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocitica juvenil (JMML), ALL de células T del aduto, AML con mielodisplasia trilinaje (AML / TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple (MM), sarcoma mieloide y leucemia promielocítica aguda (APL).

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

Tales enfermedades dermatológicas y / o trastornos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), dermatitis del pañal, dermatitis inducida por contacto con urushiol, dermatitis de contacto, eritrodermia, liquen simple crónico, prurigo nodular, picazón, prurito o irritación anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, angiitis debida a hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampollar, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa adquirida, adherencia peritoneal y subcutánea y fotoenvejecimiento de la piel.

Tales enfermedades y / o trastornos metabólicos y trastornos de la alimentación incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

Tales enfermedades musculares y / o trastornos incluyen, pero no se limitan a, atrofias musculares (por ejemplo, falta de uso), distrofias musculares (por ejemplo, la distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de Limb-Girdle), sarcopenia, caquexia, debilidad y distrofia facioescapulohumeral.

Tales enfermedades y / o trastornos neurológicos y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, alteración de la función neurológica y la enfermedad de Alzheimer.

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

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

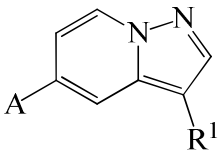
Tales enfermedades y / o trastornos oftálmicos / oculares incluyen, pero no se limitan a, vitreorretinopatía proliferativa, cicatrización ocular, cicatrización corneal, trastornos oculares, heridas corneales, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal.

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

Tales enfermedades y / o trastornos respiratorios y enfermedades pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca (no alérgica), asma extrínseca (alérgica), asma inducida por el ejercicio, asma inducida por fármacos (incluyendo la aspirina y AINEs) y asma inducida por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis ftinoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis, rinitis medicamentosa crónica, rinitis vasomotora rinitis alérgica, estacional y perenne, rinitis nerviosa (fiebre del heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías

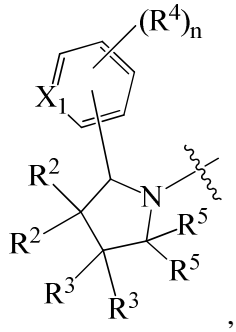
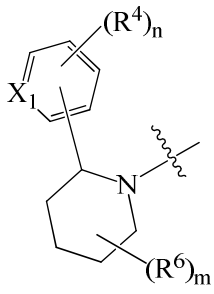
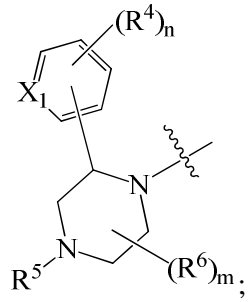
respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debido a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinohemofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (HPP), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), HPP familiar, HPP esporádica, HTP arterial, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, clases funcionales I a IV de la hipertensión pulmonar y hipertensión pulmonar asociada a, en relación con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, miocardiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluramina, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, anemia de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

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



Fórmula (I)

en donde:

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C=cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3

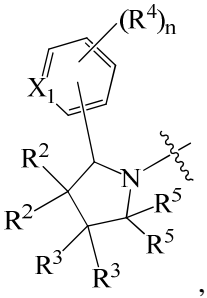
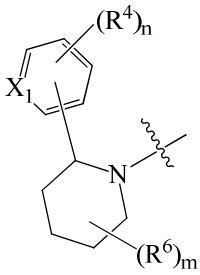
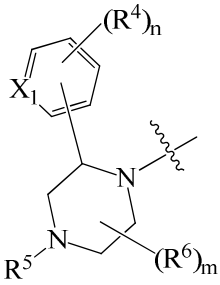
grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de los compuestos antes mencionados y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, que tienen estructuras según la Fórmula (I):

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro-ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

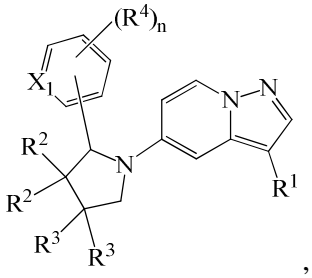
cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, an heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

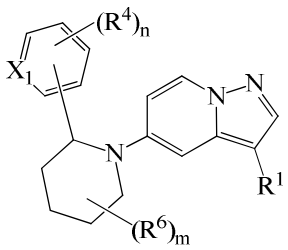
m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2.

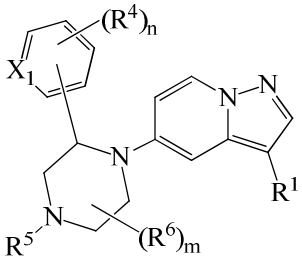
En ciertas formas de realización de los compuestos mencionados anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen estructuras de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula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



,



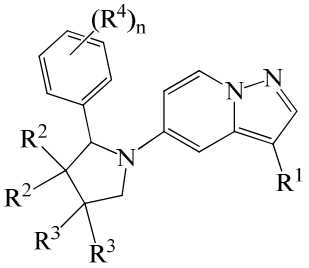
,



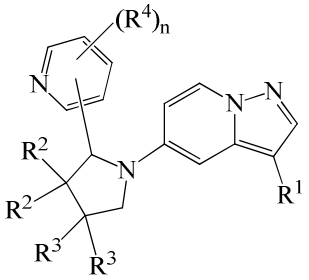
Fórmula (II) Fórmula (III) Fórmula (IV),

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

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



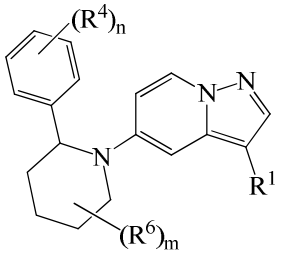
Fórmula (II-a)



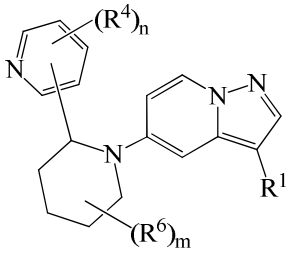
Fórmula (II-b).

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

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

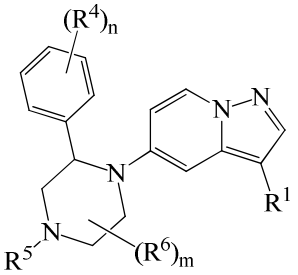


Fórmula (III-a)

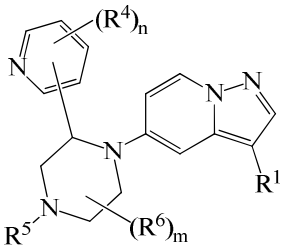


Fórmula (III-b).

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

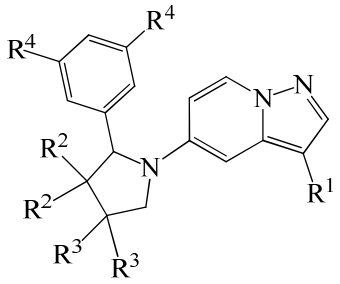


Fórmula (IV-a)



Fórmula (IV-b).

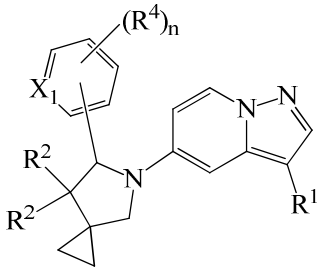
En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen estructuras de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II-c):



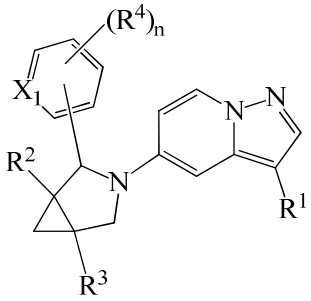
Fórmula (II-c),

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

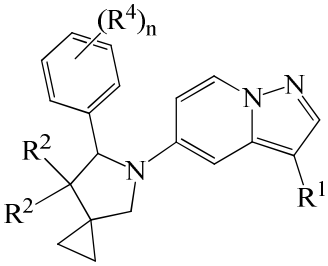
En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, que tienen estructuras de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II-d), Fórmula (II-e), Fórmula (II-f),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



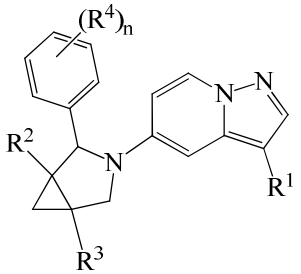
Fórmula (II-d)



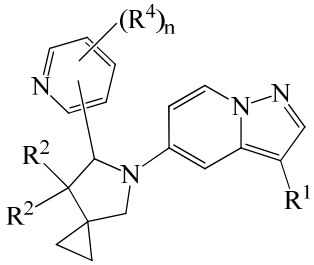
Fórmula (II-e)



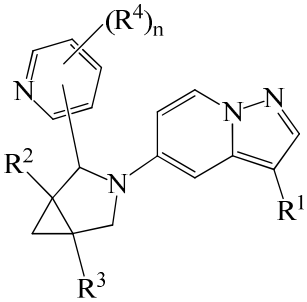
Fórmula (II-f)



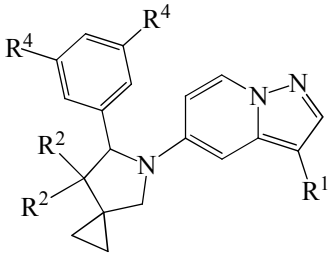
Fórmula (II-g)



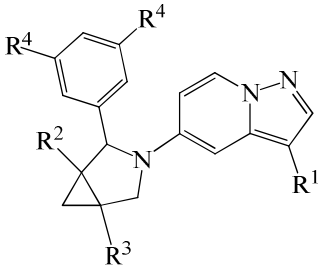
Fórmula (II-h)



Fórmula (II-i)



Fórmula (II-j)



Fórmula (II-k),

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

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

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

Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como aquella en la que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{15}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl y ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos

marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se preparan por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos y Preparaciones utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la Fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico.

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D2O, d6-acetona, d6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados. Estos co- cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados.

Formadores de co- cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co- cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Procesos para Preparar los Compuestos de la Fórmula (I)

Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) se describen en los Ejemplos, más adelante. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación indeseada en las reacciones. Grupos protectores convencionales pueden utilizarse de conformidad con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en este documento se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula (I) con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable o un ácido inorgánico. En otras relizaciones, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula (I) descrita en este documento se prepara haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de Fórmula (I) con una base orgánica farmacéuticamente aceptable o una base inorgánica. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la Fórmula (I) descritas en la presente, se preparan usando sales de los intermedios o materiales de inicio. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente están en la forma de otras sales, incluyendo pero no limitado a, oxalatos y trifluoroacetatos. En ciertas realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

El ácido orgánico farmacéuticamente aceptable o ácidos inorgánicos utilizados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, fosfórico ácido, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido

fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácido salicílico, ácido hexanoico, ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido sulfosalicílico, ácidos sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico , ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido (+) alcanfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Solvatos farmacéuticamente aceptables son generalmente hidratos.

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a sales de hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato, canforsulfonato, bicarbonato/carbonato, propionato, etandisulfonato, fumarato, clorteofilonato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalensulfonato (por ejemplo, 2- naftalensulfonato), sal de hexanoato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftilato, naftoato, napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenfosfato/dihidrogefosfato, poligalacturonato, propionato, sacarato, estearato, sulfosalicilato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato .

Dicha sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, aluminio, amonio, arginina, benzatina, calcio, colina, colinato, dietanolamina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, etanolaminas, bencilaminas, piridina, benetamina, dietanolamina, 4 - (2-hidroxi-etil) morfolina,1- (2-hidroxietil) pirrolidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanolamina, trometamina y sales de zinc.

En ciertas realizaciones, el ácido libre o formas de base libre de los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente se preparan a partir de la sal de adición de base correspondiente o sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se convierte en la correspondiente base libre por tratamiento con una cantidad

estequiométrica de una base adecuada (a modo de ejemplo solamente, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, o similares). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se convierte en el correspondiente ácido libre por tratamiento con una cantidad estequiométrica de un ácido adecuado (a modo de ejemplo solamente, ácido clorhídrico). Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en "*Remington's Farmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook of Farmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente en en forma no oxidada se preparan a partir de N- óxidos de los compuestos de la Fórmula (I) por tratamiento con un agente reductor (a modo de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (a modo de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) entre 0 y 80 °C.

Además, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.

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

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

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y procedimientos, los compuestos de la Fórmula pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos o isómeros geométricos (cis o trans). La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos de la Fórmula (I) en la presente pueden presentarse en mezclas racémicas o enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-.

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

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido

tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente se preparan como una mezcla racémica y sus estereoisómeros individuales se obtienen usando la cromatografía quiral, incluyendo, pero no limitados a, cromatografía líquida quiral. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la Fórmula (I) o mediante el uso de complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas).

Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc) y se separan fácilmente mediante el aprovechamiento de estas diferencias. En ciertas realizaciones, los diastereoisómeros se separaron por cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basados en diferencias en solubilidad. Luego el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no de lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos de la mezcla racémica se puede encontrar en Jean- Jacques, André Collet, Samuel H. Wilen, " Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan en forma sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 60% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 75% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son 85% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 98% puros (los porcentajes se basan en peso).

Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible,

estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) descritos en este documento se preparan como derivados protegidos utilizando métodos conocidos por los expertos normales en la técnica. Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales protectores de grupo, los protectores de grupo mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, en "Los Péptidos "; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edición, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.- D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoacidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Quimica de Carbohidratos: Monosacaridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de protectores de grupo es que estos se pueden retirar de manera fácil (es decir sin la ocurrencia de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotolisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (*ej.,* mediante escisión enzimática). Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en TW Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3 ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En ciertas realizaciones, sales de compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Por ejemplo, sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tal como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, ej., la sal de sodio de ácido 2- etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de

hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estoiquiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sales preferiblemente siendo utilizado. Las sales de adición ácida de los compuestos del presente invento son obtenidas en forma habitual, *ej.,* al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de compuestos del presente invento que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, *ej.,* un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, *ej.,* mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hacia el punto isoeléctrico, *ej.,* con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales pueden convertirse en los compuestos libres según métodos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Las sales metálicas y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición ácida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente alcalino apropiado.

Las mezclas de isoméros obtenibles según el invento pueden separarse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, al particionar entre mezclas solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por *ej.,* cromatografía líquida de mediana presión sobre una columna de fase invertida, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activa.

Intermedios y productos finales pueden purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)- cristalización, y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente antes y de aquí en adelante.

Todos los pasos de proceso antes mencionados pueden realizarse bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, incluyendo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia o,

comúnmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutrolizadores, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, *ej.,* en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura dentro - 100 ºC y 190 ºC aproximadamente, incluyendo, por ejemplo, desde - 80 ºC a 150 ºC aproximadamente, por ejemplo entre - 80 y - 60 ºC aproximadamente, a temperatura ambiente, desde - 20 a 40 ºC aproximadamente o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isoméros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiomeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isoméros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros.

Los solventes desde los cuales estos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyen aquellos específicamente mencionados o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior- alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilos, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*- metilpirrolidin- 2- ona, anhidridos de ácido carboxílicos, tales como anhidridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas solventes también pueden utilizarse en tratamientos finales, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

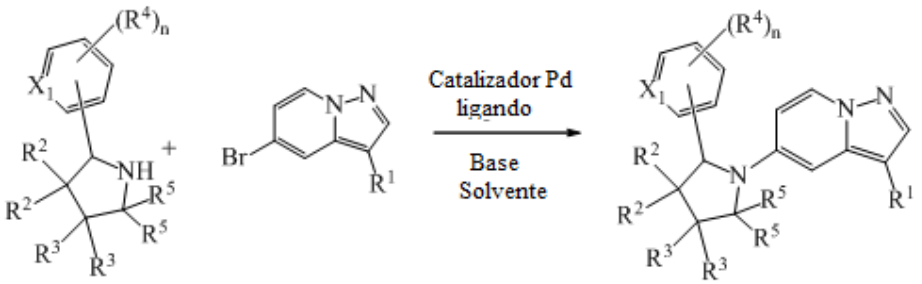
La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermedio cualquier etapa del proceso se utiliza como material de inicio y se realizan los restantes pasos del proceso, o en los cuales un material de inicio se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según el invento se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de inicio, componentes fundamentales (materia prima), reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos del presente invento están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien habilidad común en el estado de la técnica (Houben- Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse por los procesos descritos en este documento y como se ilustra en los Ejemplos. Los ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos usados para preparar compuestos de la Fórmula (I) descritos en este documento, o productos intermedios usados para preparar compuestos de la Fórmula (I), se ilustran en los esquemas de reacción (I) - (XVI), en donde m, n, A , X_1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente.

El esquema de reacción (I) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un solvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

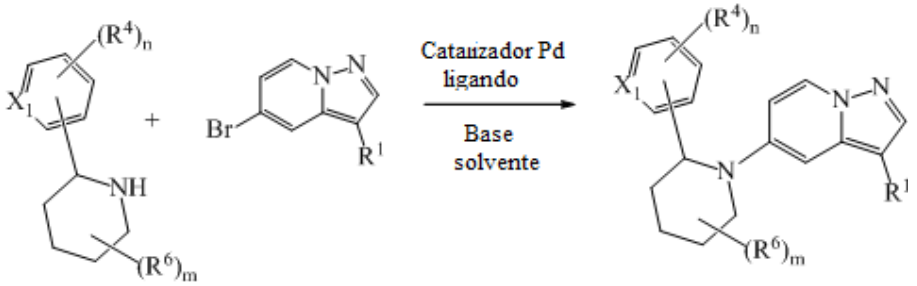
Esquema de Reacción (I)



.

El esquema de reacción (II) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un solvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

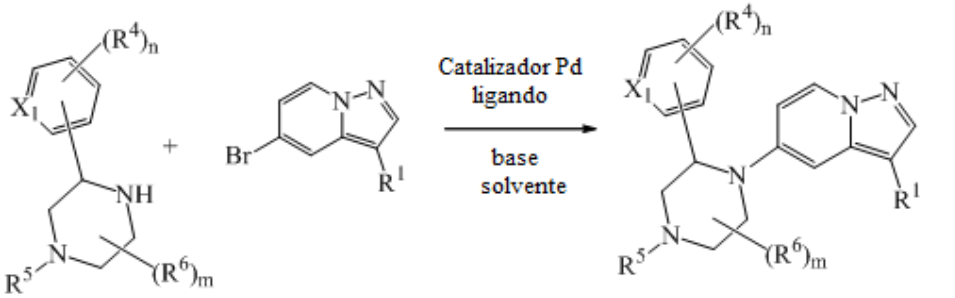
Esquema de Reacción (II)



.

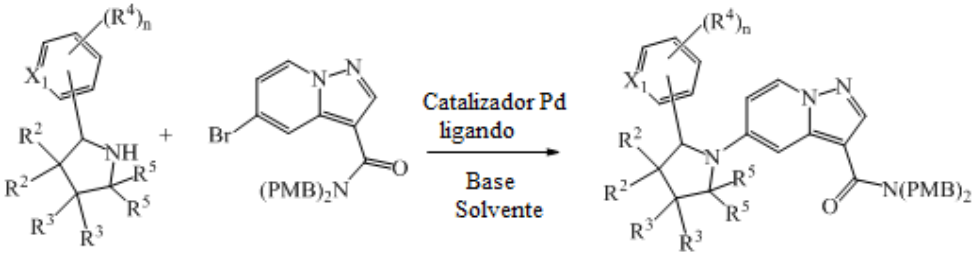
El esquema de reacción (III) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en donde R_1 es una amida protegida. Una vez más el acoplamiento es en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (III)



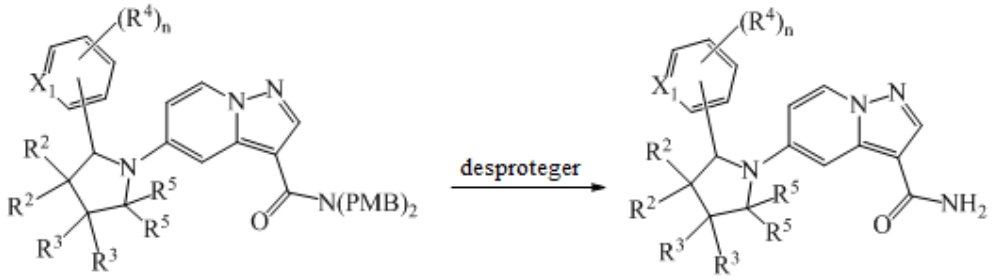
El esquema de reacción (IV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en donde R_1 es una amida protegida. Una vez más el acoplamiento es en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (IV)



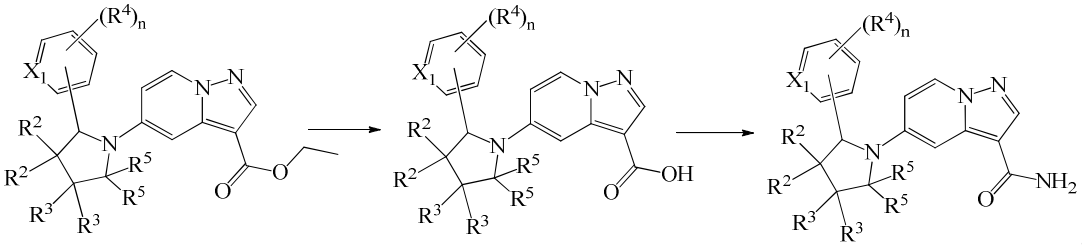
El esquema de reacción (V) ilustra la desprotección de una amida protegida para rendir los compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es una amida. A modo de ejemplo solamente, la desprotección tiene lugar en presencia de ácido trifluoroacético y diclorometano.

Esquema de Reacción (V)



El esquema de reacción (VI) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) mediante la interconversión de compuestos de la Fórmula (I) en la que R_1 es una fracción de éster a una fracción de ácido carboxílico y posterior conversión del ácido carboxílico en una amida. A modo de ejemplo solamente, el ácido carboxílico se forma por hidrólisis del éster en presencia de una base y un solvente adecuado. A modo de ejemplo solamente la base es LiOH y el solvente es una mezcla de THF, metanol y agua. A modo de ejemplo solamente, la amida se forma a partir del ácido carboxílico en presencia de hidróxido de amonio, HATU, DIEA y DMF.

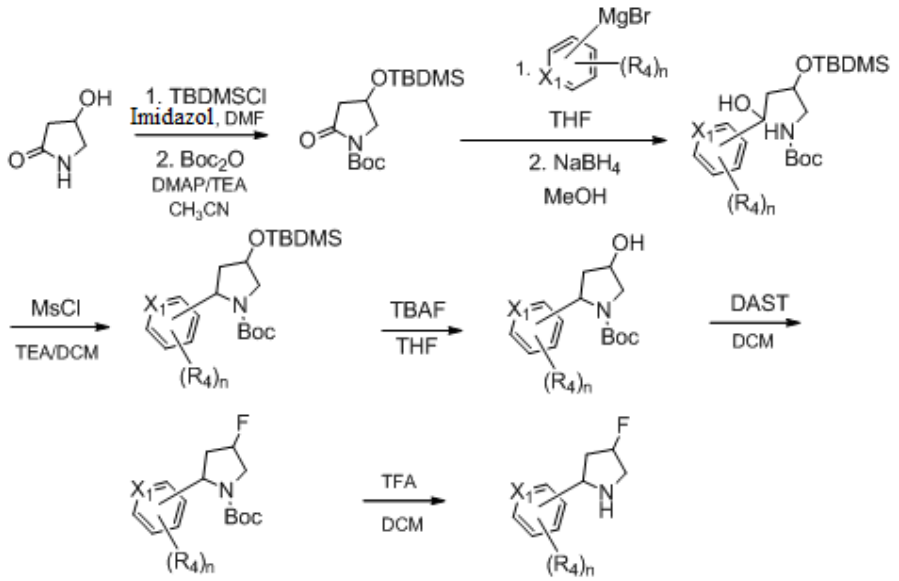
Esquema de Reacción (VI)



Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

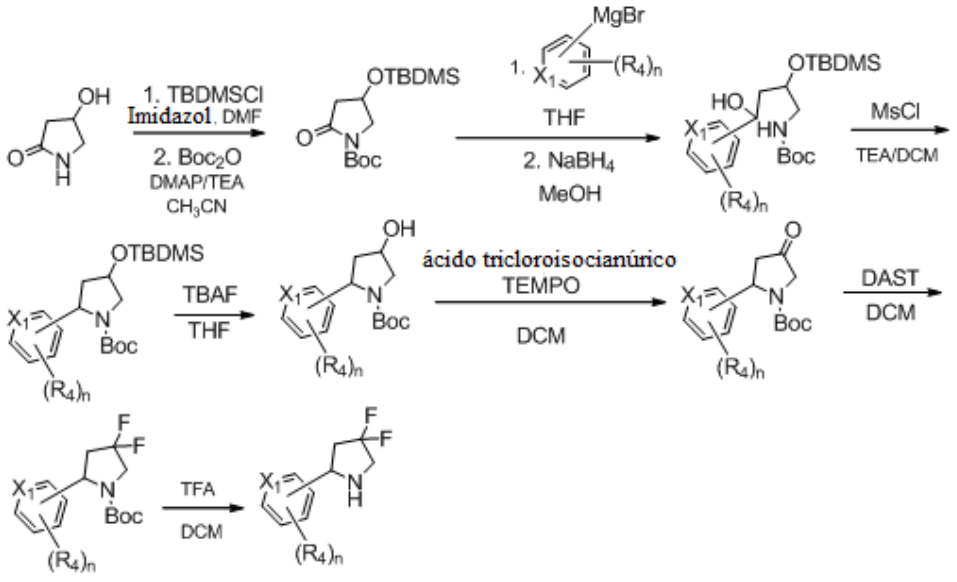
El esquema de reacción (VII) ilustra la síntesis de ciertos intermedios de amina utilizados para obtener ciertos compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H y cada R_3 es independientemente H o F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados son se muestran en el esquema de reacción (VII).

Esquema de Reacción (VII)



El esquema de reacción (VIII) ilustra la síntesis de intermedios de amina utilizados para obtener los compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H y cada R_3 es F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados son se muestran en el esquema de reacción (VIII).

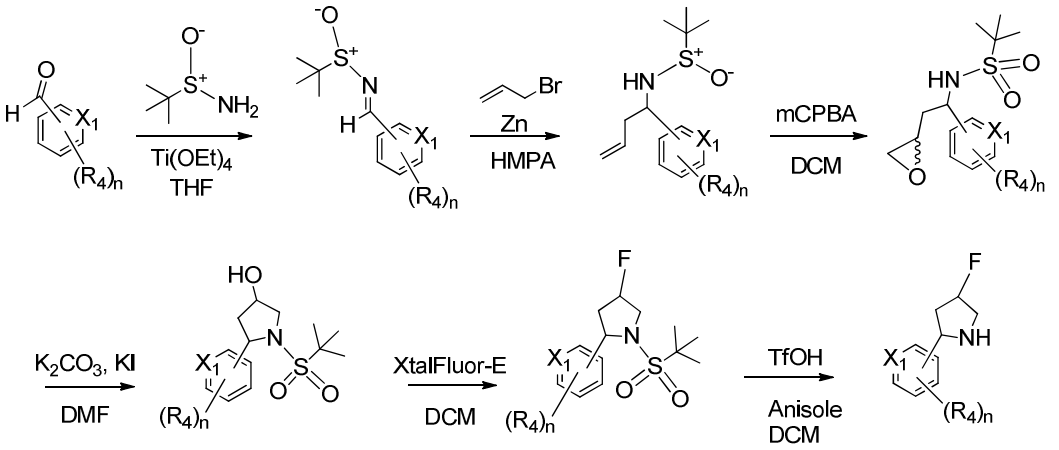
Esquema de Reacción (VIII)



El esquema de reacción (IX) ilustra la síntesis de intermedios de amina

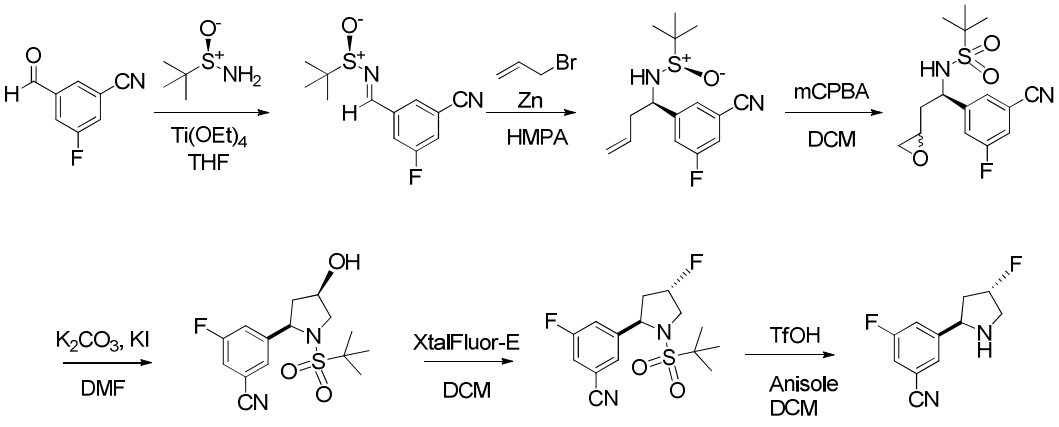
utilizados para obtener los compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H y cada R_3 es independientemente H o F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (IX).

Esquema de Reacción (IX)



El esquema de reacción (X) ilustra la síntesis de un intermedio de amina especifico utilizado para obtener los compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H y cada R_3 es independientemente CN o F y cada R_3 es independientemente H o F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (X).

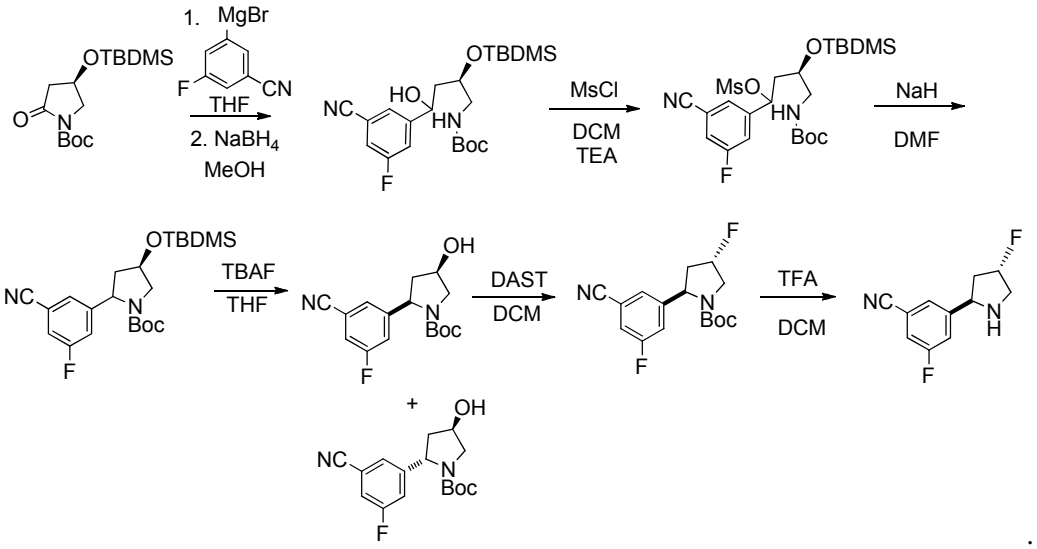
Esquema de Reacción (X)



El esquema de reacción (XI) ilustra una síntesis alternativa de un intermedio de amina especifico utilizado para obtener los compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H, n es 2 y cada R_4 es independientemente CN o F y cada R_3

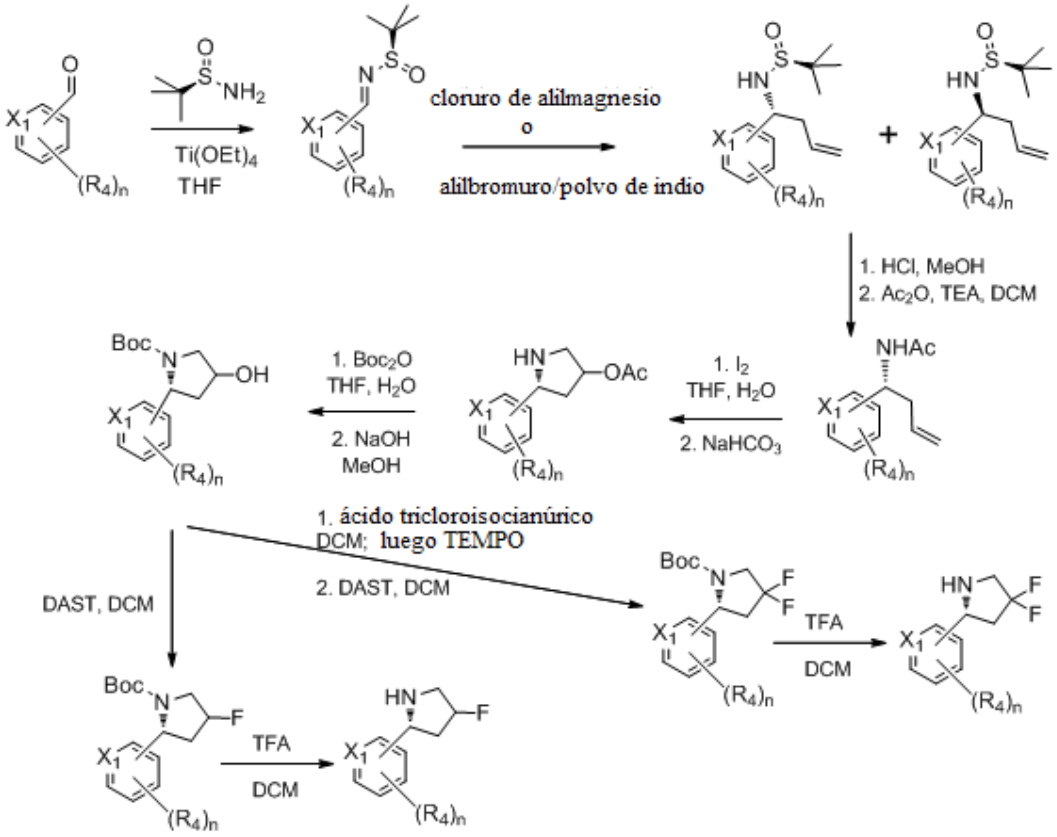
es independientemente H o F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XI).

Esquema de Reacción (XI)



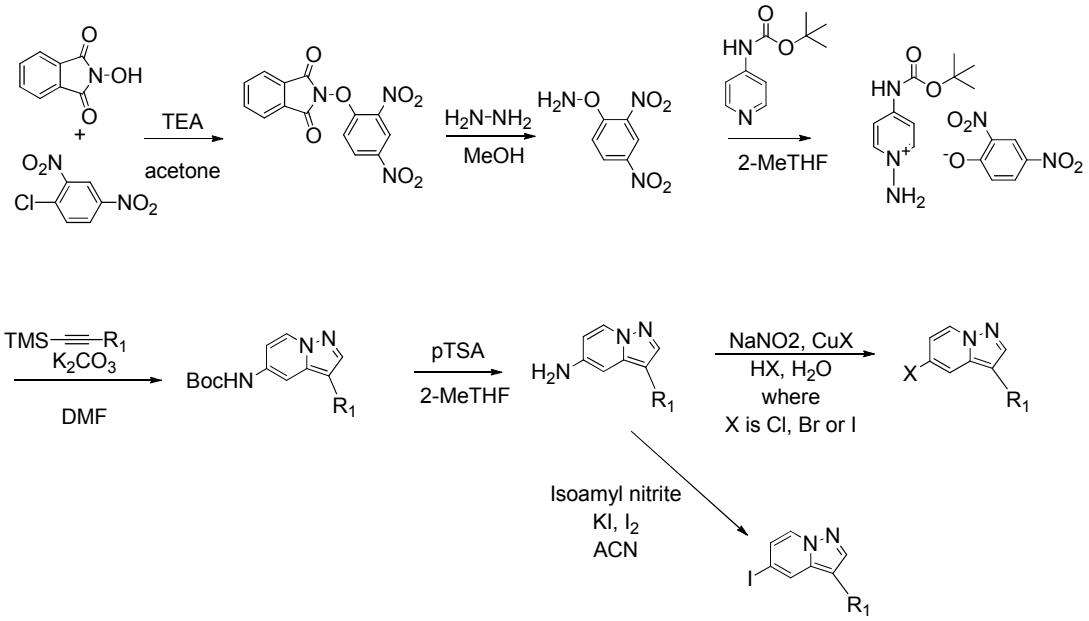
El esquema de reacción (XII) ilustra la síntesis de ciertos intermedios de amina utilizados para obtener ciertos compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_2 es H, cada R_5 es H y cada R_3 es independientemente H o F. Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XII).

Esquema de Reacción (XII)



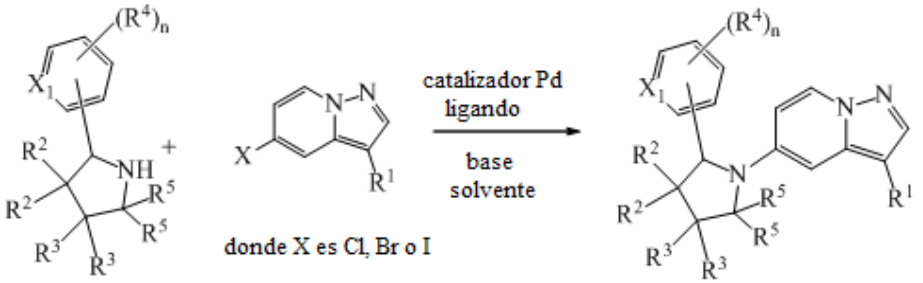
El esquema de reacción (XIII) ilustra la síntesis de compuestos intermedios de pirazolopiridina halo sustituidos utilizados para obtener los compuestos de Fórmula (I). Ejemplos no limitantes de los reactivos utilizados se muestran en el esquema de reacción (XIII).

Esquema de Reacción (XIII)



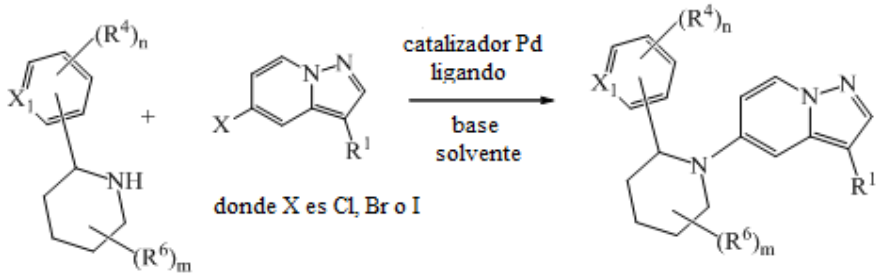
El esquema de reacción (XIV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio de pirazolopiridina en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un solvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (XIV)



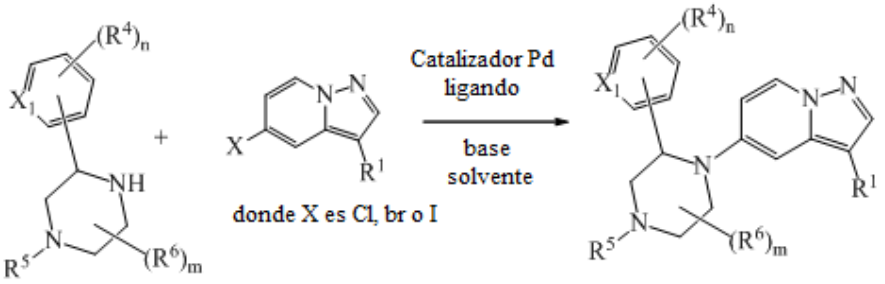
El esquema de reacción (XV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un solvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

Esquema de Reacción (XV)

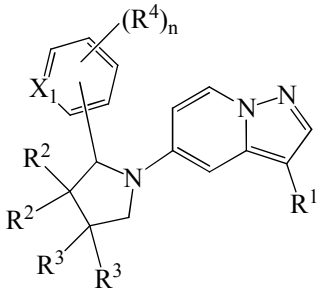


El esquema de reacción (XIV) ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) por el acoplamiento de un intermedio de amina con un haluro que contiene el intermedio en donde R_1 es una amida protegida. Una vez más el acoplamiento es en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente adecuado. A modo de ejemplo sólo el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), el ligando es fosfato de xanteno, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es 1,4-dioxano.

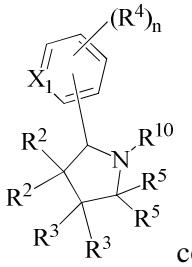
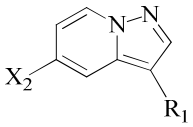
Esquema de Reacción (XVI)



En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) los compuestos de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula (II)

se hacen o preparan mediante un proceso que comprende acoplar en presencia de un catalizador una amina de la Fórula A  con un compuesto de la Fórmula C 

(Fórmula A) (Fórmula C)

en donde:

X_1 es CH o N;

X_2 es I, Br o Cl;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente

seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

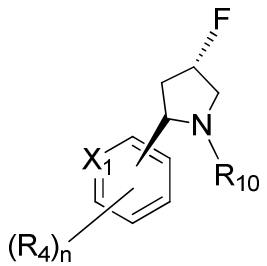
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

R^{10} es H, y

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

n es 0, 1 o 2.

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



Fórmula (B)

en donde:

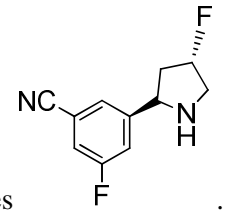
X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} es H, y

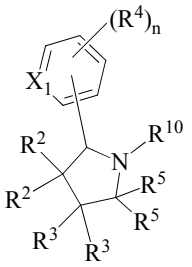
n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones el compuestos de la Fórmula (B)



es .

También se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

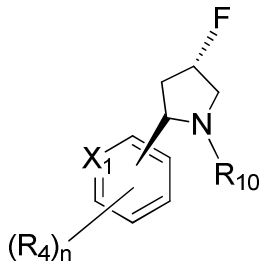
cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

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

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de tales compuestos de la Fórmula (A), el compuesto de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

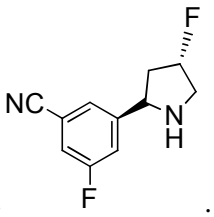
en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

n es 0, 1 o 2.

En una cierta realización de dichos compuestos de la Fórmula (B), el compuesto de la Fórmula (B) es 

.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Farmacología y Utilidad

Las proteína tirosina kinasas (PTK) juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y mantienen el control sobre la función celular. Las proteínas kinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, por el cual las kinasas covalentemente fijan grupos fosfato a las proteínas u objetivos lípidos en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Ejemplos de tales estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación,

eventos del ciclo celular, tensiones ambientales y tensiones nutricionales. Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con las respuestas celulares anormales activadas por eventos mediados por proteína kinasas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Ejemplos de proteína- tirosina kinasas incluyen, pero no están limitados a,

tirosina kinasas tales como Irk, IGFR- 1, 70- Zap, Bmx, Btk, CHK (kinasa Csk homóloga), CSK (kinasa Src C- terminal), ltk- 1, Src (c- Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR- 1/ErbB- 1, ErbB- 2/NEU/HER- 2, ErbB- 3 y ErbB- 4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR- 1), FGF2R (también FGR- 2), MET (también Met- I o c- MET), PDGFR (□ y □), Tie- 1, Tie- 2 (también Tek- 1 o Tek), VEGFR1 (también FLT- 1), c-FMS, VEGFR2 (también KDR), FLT- 3, FLT- 4, c- KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, Ros, ***TRKA,*** TRKB, TRKC, PYK2, ALK (Kinasa de Linfoma Anaplásico), EPHA (1- 8), EPHB (1- 6), RON, Fes, Fer ó EPHB4 (también EPHB4- 1), y

y serina/treonina kinasas tales como Aurora, c- RAF, SGK, kinasas MAP (ej., MKK4, MKK6, etc.), SAPK2α, SAPK2β, Ark, ATM (1- 3), CamK (1- IV), CamKK, Chk1 and 2 (kinasas de puntos de chequeo), CKI, CK2, Erk, IKK- I (también IKK- □ o CHUK), IKK- 2 (también IKK- □), Ilk, Jnk (1- 3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B, y C), CDK (1- 10), PKC (incluyendo todos los subtipos PKC), Plk (1- 3), NIK, Pak (1- 3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP- 2, GSK3 (□ y □), PKA, P38, Erk (1- 3), PKB (incluyendo todos los subtipos PKB) (también AKT- 1, AKT- 2, AKT- 3 o AKT3- 1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1- 2 (también COT).

La fosforilación modula o regula una variedad de procesos celulares como la proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Actividad PTK aberrante o excesiva se ha observado en muchos estados patológicos, incluyendo pero no limitado a, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmune y enfermedades que resultan de la activación inadecuada de los sistemas nerviosos. Enfermedades específicas y condiciones patológicas incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunes, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a la degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, hemangiomas infantiles, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, reestenosis, enfermedades auto- inmunes, alergias, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades de los huesos, rechazo de trasplantes o rechazo de transplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, shock séptico, enfermedades o trastornos fibroproliferativos y diferenciadores de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o afecciones relacionadas con el daño de nervios y degeneración axonal después de lesiones cerebrales o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedades cardiacas, enfermedades del pulmón o pulmonares o enfermedades del riñón o renales y bronquitis.

Las tirosina kinasas se pueden clasificar ampliamente como proteína tirosina kinasas del tipo receptor (con dominios extracelulares, de transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (siendo totalmente intracelulares). La activación inapropiada o no controlada de muchas de estas kinasas (actividad aberrante de proteína tirosina kinasas), por ejemplo por sobreexpresión o mutación, se traduce en un crecimiento celular descontrolado. Se ha encontrado que muchas de las proteínas tirosina kinasas, bien sea del tipo receptor o no receptor están implicadas en numerosas condiciones patológicas, incluyendo pero no sin limitar a, inmunomodulación,

inflamación, o trastornos proliferativos tales como el cáncer.

Los compuestos de la invención son inhibidores de TrkA, TrkB y / o TrkC, y como tal, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que tales kinasas contribuyen a la patología y / o sintomatología de una enfermedad o trastorno asociado con tales kinasas. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, dolor, caquexia, enfermedades proliferativas, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, enfermedades y / o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y / o trastornos neurológicos, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad infecciosa, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar y enfermedad inflamatoria hiperplásica y en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon o carcinoma papilar tiroideo.

Receptor Trk de Tirosin-Kinasas (RTK).

Los receptores de tirosin-kinasas (RTKs) comprenden una gran familia de receptores de transmembrana con diversas actividades biológicas. Un número de distintas subfamilias de RTK han sido identificadas incluyendo, pero no limitadas a, la familia del receptor ALK, familia del receptor EGF, familia de receptores de insulina, la familia del receptor de PDGF, la familia del receptor de FGF, la familia de receptores de VEGF, la familia del receptor de HGF, la familia del receptor de trk, la familia de receptores EPH, la familia de receptores de AXL, la familia de receptores LTK, la familia de receptores TIE, la familia de receptores ROR, la familia de receptores de DDR, la familia del receptor RET, la familia de receptores KLG, la familia del receptor RYK y el familia de receptores de MuSK.

Los receptores de tirosin-kinasas han demostrado ser no sólo los reguladores clave de procesos celulares normales, sino también tener un papel crítico en el desarrollo y la progresión de muchos tipos de cáncer. La familia de los receptores de

tirosin-kinasas (RTK) incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y la diferenciación de una variedad de tipos de células. La función intrínseca de transducción de señales mediada por RTK se inicia por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), típicamente seguido por la dimerización del receptor, estimulación de la actividad de la proteína tirosina kinasa intrínseca y trans-fosforilación del receptor. Los sitios de unión se crean así para las moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilitan la respuesta celular apropiada, tal como, a modo de ejemplo solamente, la división celular, diferenciación, efectos metabólicos, y cambios en el microambiente extracelular.

Familia del receptor tropomiosin-kinasa (Trk)

Los receptores de tirosin-kinasas de la familia Trk (genes NTRK), TrkA (NTRK1), TrkB (NTRK2), y TrkC (NTRK3), son los receptores de señalización que median las acciones biológicas de las hormonas peptídicas de la familia de las neurotrofinas. Los receptores Trk son los receptores unidos a la membrana que, a través de varias cascadas de señales, controlan el crecimiento y la supervivencia neuronal, y la diferenciación, la migración y la metástasis de las células tumorales. La familia de las neurotrofinas de factores de crecimiento incluyen factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y dos neurotrofinas (NT), NT-3, y NT-4. Las neurotrofinas son críticas para el funcionamiento del sistema nervioso, y la activación de los receptores deTrk por unión de neurotrofina conduce a la activación de cascadas de señales que resultan en la promoción de la supervivencia y la otra regulación funcional de las células. Cada tipo de neurotrofina tiene una afinidad de unión diferente hacia su correspondiente receptor de Trk, y nna vez que se une a la neutrofina, los receptores Trk se fosforilan a sí mismos y a los miembros de la vía de MAPK. Las diferencias en la señalización iniciada por estos distintos tipos de receptores son importantes para la generación de diversas respuestas biológicas.

Los receptores de kinasas de la familia Trk promueven la tumorigénesis y son capaces de controlar el crecimiento de celulas tumorales y la supervivencia así como la diferenciación, migración y metástasis. Los receptores Trk están implicados en el desarrollo y progresión del cáncer, a través de la regulación positiva de cualquiera de los dos, el receptor, su ligando (NGF, BDNF, NT-3, y NT-4), o ambos. En muchos casos una alta expresión de Trk se asocia con el comportamiento agresivo del tumor, mal pronóstico y metástasis. Por lo tanto, las enfermedades y trastornos relacionados

con los receptores Trk resultan de 1) la expresión de un receptor Trk (s) en células que normalmente no expresan tal receptor; 2) expresión de un receptor Trk (s) por las células que normalmente no expresan tal receptor; 3) expresión aumentada de receptores Trk (s) lo que conduce a una proliferación celular no deseada; 4) expresión aumentada de receptores Trk, lo que conduce a la supervivencia celular independiente de la adhesión; 5) mutaciones que conducen a la activación constitutiva de receptor de trk (s); 6) sobre estimulación de los receptores trk debido a la cantidad anormalmente alta de, o mutaciones en, receptores de trk, y / o 7) cantidad anormalmente alta de actividad de receptores trk (s) debido a la cantidad anormalmente alta de, o mutaciones en, receptores de Trk.

Anomalías genéticas, es decir, mutaciones puntuales, y reordenamientos cromosómicos que implican ambos los genes que expresan TrkB y TrkC se han encontrado en una variedad de tipos de cáncer. En un enfoque de todo el quinoma para identificar mutantes puntuales en las tirosina kinasas, las mutaciones en los genes que expresan TrkB y TrkC se encuentra en las líneas celulares y muestras primarias de pacientes con cáncer colorrectal. Además, las translocaciones cromosómicas que involucran los genes que expresan TrkA y TrkB se han encontrado en varios tipos diferentes de tumores. Los reordenamientos de los genes relacionados con los genes que expresan TrkA y un conjunto de diferentes parejas de fusión (TPM3, TPR, GFT) son un sello de un subconjunto de cánceres de tiroides papilares. Por otra parte, el cáncer de mama secretaria, fibrosarcoma infantil y nefroma mesoblástico congénito han sido mostrados por estar asociados con una reordenación cromosómica t(12;15) generando de un gen de fusión ETV6-NTRK3 que se ha demostrado que tiene actividad kinasa constitutiva y potencial de transformación en varias líneas celulares diferentes, incluyendo fibroblastos, células hematopoyéticas y células epiteliales de mama. TrkA tiene la más alta afinidad para la unión del factor de crecimiento nervioso (NGF). NGF es importante tanto en acciones locales como nucleares, regulación de los conos de crecimiento, motilidad, y la expresión de los genes que codifican las enzimas de la biosíntesis para neurotransmisores. Neuronas sensoriales nocireceptivas expresan principalmente TrkA y no TrkB o TrkC.

TrkB sirve como un receptor tanto para BDNF como NT-4, y se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los ganglios linfáticos y del bazo , y en las capas granulares de la epidermis. TrkB se expresa también en las células cancerosas de

próstata pero no en las células normales. La unión de BDNF al receptor TrkB provoca la activación de cascadas intracelulares que regulan el desarrollo neuronal y plasticidad, la potenciación a largo plazo, y la apoptosis. BDNF promueve la proliferación, diferenciación y crecimiento y supervivencia de los componentes neurales normales, tales como las células de la retina y las células gliales. En Además, la activación de TrkB es un supresor específico de la muerte de células independientes de tejidos (anoikis), que es la apoptosis inducida por la pérdida de fijación de una célula a su matriz. A modo de ejemplo, la activación del eje de señalización de la fosfatidilinositol-3-kinasa/ proteína kinasa B por TrkB promueve la supervivencia de las células epiteliales no transformadas en cultivos tridimensionales e induce la formación de tumores y la metástasis de las células en ratones inmunocomprometidos. La supervivencia celular independiente del anclaje es un proceso metastásico que permite que las células tumorales migren a través de la circulación sistémica y crezcan en órganos distantes. El agonismo de TrkB produce la falla de la muerte celular inducida por los tratamientos contra el cáncer. Por lo tanto, la modulación de TrkB es un objetivo para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas y malignas, especialmente enfermedades tumorales.

Las enfermedades y trastornos relacionados con el receptor TrkB incluyen, pero no se limitan a, cánceres, tales como, a modo de ejemplo solamente, la progresión del neuroblastoma, la progresión del tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de próstata, y cáncer de pulmón. El receptor TrkB se ha mostrado como asociado con la enfermedad de Alzheimer.

La investigación adicional ha descubierto mutaciones en TrkB en los seres humanos que resultan en una pérdida parcial de la actividad enzimática del receptor. Esta legión genética resulta en un aumento en apetito y la obesidad (obesidad hiperfágica). Resultados similares se han obtenido en modelos de ratón, fortaleciendo así la hipótesis de que la reducción de actividad de TrkB podría servir para modular el comportamiento de alimentación, y sería útil en el tratamiento de trastornos como la anorexia.

Otras indicaciones no oncológicas de un inhibidor de Trk incluyen dermatitis atópica y psoriasis.

TrkC se activa mediante la unión con NT-3 y se expresa por las neuronas sensoriales propioceptivas. Los axones de estas neuronas sensoriales propioceptivas son mucho más gruesos que los de las neuronas sensoriales nocireceptivas, que

expresan TrkA. La señalización a través de TrkC conduce a la diferenciación celular y el desarrollo de neuronas propioceptivas que detectan la posición del cuerpo. Las mutaciones en este gen que expresa TrkC se asocia con meduloblastomas, carcinomas de mama de secreción y otros cánceres . Además, la alta expresión de TrkC es un sello distintivo del melanoma, especialmente en los casos con metástasis cerebral.

Miembros de la familia Trk, especialmente NTRK1 y NTRK2, juegan un papel en el cáncer de páncreas, en el que: i) alta expresión de diversos miembros de la familia Trk y sus ligandos cognados se ha mostrado en muestras de tejido de pacientes con cáncer de páncreas, ii) la sobreexpresión de NTRK2 se ha relacionado con un fenotipo maligno, altamente metastásico de cáncer de páncreas; iii) la alta expresión de NTRK1/NGF, se ha correlacionado con una mayor proliferación, comportamiento invasivo y dolor en los pacientes con cáncer de páncreas, y iv) el factor de crecimiento nervioso se ha demostrado que aumenta el potencial invasivo de líneas celulares de cáncer de páncreas . La sobre-expresión de TrkA en cáncer de páncreas podría ser causada por la metilación de sitios AP-1 de regulación negativa en la región promotora de TrkA.

Los reordenamientos de genes que implican NTRK1 son un sello distintivo de un subconjunto de cánceres de tiroides papilares. Los oncogenes TRK-específicos de la tiroides se generan por reordenamientos del gen NTRK1 con tres diferentes genes activadores, a saber, TPR, TPM3, y TFG.

Varias mutaciones de pérdida de función en Thr TrkA son responsables de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), un trastorno caracterizado por una falta de sensación de dolor y anhidrosis. Más recientemente, un anticuerpo antagonista de TrkA se ha demostrado que es eficaz en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático. Además, TrkA y NGF han sido implicados en la provocación de dolor relacionado con el cáncer. Se ha demostrado que el NGF secretado por células tumorales y los macrófagos que invaden a los tumores secretan NGF que estimula directamente TrkA localizado en las fibras del dolor periférico. Utilizando varios modelos de tumores en ratón y 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 la morfina. Por lo tanto, un inhibidor selectivo de TrkA se puede utilizar en el tratamiento del dolor asociado con cáncer.

La alta expresión de Trks se encuentran en el tumor de Wilms, carcinoma de

próstata y cáncer de páncreas. La expresión alta de TrkC es un sello distintivo de carcinoma. En neuroblastoma, la alta expresión TRKB se correlaciona con tumores agresivos intratables y resistencia a terapias citotóxicas estándar. En modelos de ratón de la metástasis del cáncer, el gen NTRK2 (proteína TrkB) puede inducir la metástasis y la eliminación del gen invierte este potencial metastásico. El grueso de la evidencia sugiere que la inhibición de enzimas de Trk podría bloquear el crecimiento y propagación de diversos tipos de cáncer en los que Trk esté implicado. Además, las mutaciones activadoras en Trks están presentes en 7% de los cánceres.

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinación farmacéutica proporcionados en este documento son inhibidores de los receptores de tirosin-kinasas **Trk** (TrkA, TrkB, y TrkC), por lo tanto tales compuestos, composiciones farmacéuticas y la combinación farmacéutica son útiles para el tratamiento de enfermedades y / o trastornos que responden a inhibidores del receptor Trk de tirosin-kinasas (TrkA, TrkB, y TrkC). En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y la combinación farmacéutica son útiles en el tratamiento del cáncer mediante la inhibición del desarrollo y / o progresión del cáncer. En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y la combinación farmacéutica son útiles en el tratamiento de enfermedades y / o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, neuroblastoma, tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, dermatitis atópica, psoriasis y enfermedad de Alzheimer.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, tal método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (Véase, "*Routes of Administration and Pharmaceutical Compositions*", a continuación) de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para los usos anteriores, la dosis requerida, por supuesto, varía en función del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

Vías de Administración y Composiciones Farmacéuticas

Para usos terapéuticos de los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, descritos

en la presente, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces, ya sea solos o como parte de una farmacéutica composición. Por consiguiente, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes . Además, tales compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las vías de administración de los compuestos de la Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración intravítrea, administración rectal, parenteral, administración intravenosa, administración intraperitoneal, administración intramuscular, inhalación, administración transmucosal, administración pulmonar, administración intestinal, administración subcutánea, administración intramedular, administración intratecal, intraventricular directa, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran localmente, mientras que en otras realizaciones los compuestos de la Fórmula (I) o compuesto farmacéutico descrito en este documento se administran sistémicamente. La administración local incluye, pero no se limita a, inyección en un órgano, opcionalmente en una formulación de depósito o de liberación sostenida. La administración sistémica incluye, pero no se limita a, administración oral o administración intravenosa. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en un sistema de administración dirigida de fármacos, tal como, sólo a modo de ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico a órgano. El liposoma es dirigido y recolectado selectivamente por el órgano. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en forma de una formulación de liberación rápida, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran en la forma de una formulación de liberación prolongada. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en forma de una formulación de liberación intermedia.

La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo, entre otras, de la

enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, la vía de administración y el tratamiento deseado.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1-1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

La actividad de un compuesto según el presente invento puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro & in vivo*.

Otros aspectos proporcionados en este documento son procesos para la preparación de la composición farmacéutica que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente. En ciertas realizaciones, tales procesos incluyen la mezcla de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en este documento con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un

compuesto de la Fórmula (I) en forma libre, o en una sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato, en asociación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se fabrican mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión y / o métodos de recubrimiento. En otras realizaciones, tales composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) se esterilizan.

Formas de Dosificación Oral

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía oral como formas de dosificación discretas, en donde tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, tabletas, comprimidos masticables, polvos, píldoras, grageas, gránulos, líquidos, geles, jarabes, jarabes aromatizados, elixires, suspensiones, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o batidos, y emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite. Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, tabletas, comprimidos masticables, polvos o gránulos, que se utilizan para la administración oral de al menos un compuesto de la Fórmula (I) se preparan mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) (ingrediente activo) junto con al menos un excipiente utilizando técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de excipientes utilizados en las formas de dosificación oral descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservantes y edulcorantes.

Ejemplos no limitantes de tales aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa, y sus derivados (a modo de ejemplo solamente, celulosa de etilo, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de tales rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento están presentes entre 50 y 99 % por peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Ejemplos no limitantes de tales disgregantes incluyen, pero no se limitan a, agar- agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus combinaciones. En ciertas realizaciones, la cantidad de desintegrante utilizado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está entre 0.5 y 1% por peso aproximadamente de desintegrante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad está entre 1 y 5% por peso aproximadamente de desintegrante.

Ejemplos no limitantes de tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato sódico, estearato cálcico, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a modo de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y soja), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co., de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB- O- SIL (un producto de dioxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co., de Boston, Massachusetts) y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está en una cantidad de menos de 1 por ciento por peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

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

los mismos.

En ciertas realizaciones, las tabletas y cápsulas se preparan mezclando de manera uniforme por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) (ingredientes activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada si es necesario. En ciertas realizaciones, los comprimidos se preparan por compresión. En otras realizaciones, las tabletas se preparan por moldeo.

En ciertas realizaciones, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administra oralmente como una forma de dosificación de liberación controlada. Tales formas de dosificación orales pueden ser ya sea película de recubrimiento o un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Tales formas de dosificación se utilizan para proporcionar la liberación controlada o lenta de uno o más compuestos de Fórmula (I). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, las formas de liberación de dosificación controlada se utilizan para extender la actividad del compuesto de la Fórmula (I), reducir la frecuencia de dosificación, e incrementan el complimiento del paciente en el tratamiento.

La administración del compuesto de la Fórmula (I) como fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se preparan en formas de dosificación unitarias tales que una cantidad dada de solución, jarabes o elixires contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la Fórmula (I). Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Ejemplos no limitantes de excipientes utilizados como fluidos orales para administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos no limitantes de solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres polioxi etileno sorbitol. Ejemplos no limitantes de conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación Parenteral

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía parenteral por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial.

Tales formas de dosificación parenteral se administran en forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles) y emulsiones. Los vehículos utilizados en tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitar a, Inyección de Cloruro de Sodio, buffer salino fisiológico, Solución de Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, y Solución de Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, glicol de polietileno, y glicol de polipropileno, y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitar a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o una composición que contiene uno o más compuestos de la Fórmula (I) es para administración parenteral por inyección en bolo. En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o una composición que contiene uno o más compuestos de la Fórmula (I) es para administración parenteral por infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, sólo a modo de ejemplo, en ampollas o formulaciones para inyección se presentan en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y / o dispersantes.

Administración Transdérmica

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran de manera transdérmica. Tales formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz",

que se aplican a la piel y se utilizan durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la Fórmula (I). Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. En otras realizaciones, se utilizan formulaciones transdérmicas de matriz. En ciertas realizaciones la administración transdérmica se utiliza para proporcionar administración continua, mientras que en otras formas de realización la administración transdérmica se utiliza para proporcionar una infusión discontinua de un compuesto de la Fórmula (I) en cantidades controladas.

En ciertas realizaciones, la tasa de absorción se ralentiza mediante el uso de membranas de control de velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica es mediante un parche transdérmico.

Las formulaciones para la administración transdérmica de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), un portador y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped, tal como agua, acetona, etanol, glicol de etileno, glicol de propileno, butano-1,3- diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales sistemas de administración transdérmica incluyen potenciadores de la penetración para ayudar en la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I) al tejido. Tales potenciadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona, grados Kollidon (povidona, polividona); urea, y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua , tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En otras realizaciones, el pH de tal composición farmacéutica transdérmica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de

dosificación, se ajusta para mejorar la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I). En otras realizaciones, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se ajustan para mejorar la liberación. En otras realizaciones, los compuestos tales como estearatos se añaden para alterar ventajosamente la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I) para mejorar la liberación. En ciertas realizaciones, tales estearatos sirven como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsionante o agente tensioactivo, y como un agente mejorador de la liberación o mejorador de la penetración. En otras realizaciones, sales diferentes, hidratos o solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

En otras realizaciones, la administración transdérmica del compuesto de la Fórmula (I) se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares

Formas de Dosificación Tópica

En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administra mediante aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) en forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Tales formulaciones opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Tales formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo, y opcionalmente al menos un diluyente. Tales vehículos y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano- 1,3- diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar en la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I) en el tejido. Tales potenciadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona, grados Kollidon (povidona, polividona); urea, y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua , tales como Tween 80

(polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración Pulmonar

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se administran directamente a los pulmones por inhalación mediante un inhalador de dosis medida ("MDI"), que utiliza recipientes que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) que utiliza dispersiones de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un contenedor, que a continuación es inhalado por el paciente. En ciertas realizaciones, cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador se formulan conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la Fórmula (I) y una base en polvo tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son liberados a los pulmones usando un dispositivo de pulverización líquida, en donde tales dispositivos utilizan orificios de boquillas extremadamente pequeñas para dispersar las partículas de formulaciones líquidas de medicamentos que pueden ser inhalados directamente en el pulmón. En otras realizaciones, un compuestos de la Fórmula (I) se libera a los pulmones usando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol de formulaciones de fármacos líquidos mediante el uso de energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son liberados en el pulmón usando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") en donde tales dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para dispersar las partículas de soluciones o suspensiones líquidas de

fármacos.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, descritos en la presente, también contienen uno o más mejoradores de la absorción. En ciertas realizaciones, tales potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a glicocolato de sodio, caprato sódico, N- lauril- β- D maltopiranósida, EDTA, y micelas mixtas.

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

Administración rectal

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, pomadas de enemas de retención, cremas, espumas rectales o geles rectales. En ciertas realizaciones tales supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

Administración de Depósito

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se formulan como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prologanda se administran por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, tales formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

En ciertas realizaciones, las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto de la Fórmula (I) en polímeros biodegradables. La tasa de liberación del compuesto de la Fórmula (I) se controla mediante la variación de la relación de compuesto de Fórmula (I) a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado. En realizaciones, las formulaciones de depósito inyectables se preparan atrapando el compuesto de la Fórmula (I) en liposomas o microemulsiones.

Administración Oftálmica

En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o composición farmacéutica descrita en este documento se administran oftálmicamente al ojo. La administración al ojo generalmente da como resultado el contacto directo de los agentes con la córnea, a través de la cual pasan al menos una parte de los agentes administrados. En ciertas realizaciones, dichos compuestos de la fórmula (I) o composiciones Farmacéuticas tienen un tiempo de residencia eficaz en el ojo de aproximadamente 2 a 24 horas. En ciertas realizaciones, dichos compuestos de la fórmula (I) o composiciones Farmacéuticas tienen un tiempo de residencia eficaz en el ojo de aproximadamente 4 a 24 horas. En ciertas realizaciones, dichos compuestos de la fórmula (I) o composiciones Farmacéuticas tienen un tiempo de residencia eficaz en el ojo de aproximadamente 6 a 24 horas.

Administración oftálmica, tal como se usa en este documento, incluye, pero no se limita a, administración tópica, inyección intraocular, inyección subretiniana, inyección intravítrea, administración periocular, inyecciones subconjuntivales, inyecciones retrobulbares, inyecciones intracamerales (incluyendo en la cámara anterior o vítrea), inyecciones o implantes sub-Tenon , soluciones oftálmicas, suspensiones oftálmicas, pomadas oftálmicas, implantes oculares e insertos oculares, soluciones intraoculares, uso de iontoforesis, incorporación en soluciones de irrigación quirúrgica, y los parches empapados (a modo de ejemplo solamente, una compresa de algodón saturado insertado en el fórnix). En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o composición farmacéutica descrita en este documento se formulan como una composición oftálmica y se administran topicamente al ojo. Tales composiciones oftálmicas administradas por vía tópica incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, geles o ungüentos.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en este documento, utilizadas para la administración oftálmica toman la forma de un líquido, donde las composiciones están presentes en solución, en suspensión o ambos. En algunas realizaciones, una composición líquida que incluye una formulación de gel. En otras formas de realización, la composición líquida es acuosa. En otras realizaciones, tales composiciones líquidas toman la forma de una pomada. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran oftálmicamente como gotas para los ojos formuladas como soluciones

acuosas que contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, buffers y conservantes. Una dosis deseada se administra a través de un número conocido de gotas en el ojo. A modo de ejemplo solamente, para un volumen de gota de 25 µl, la administración de 1-6 gotas entrega 25-150 µl de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen de 0,01% a 50% aproximadamente por peso / volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen de 0,1% a 20% aproximadamente por peso / volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En aún otras realizaciones, las composiciones acuosas contienen de 0,2% a 10% aproximadamente por peso / volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen de 0,5% a 5% aproximadamente por peso / volumen de un compuesto de la Fórmula (I).

En ciertas realizaciones las composiciones acuosas tienen un pH y osmolalidad oftálmicamente aceptables. En ciertas realizaciones las composiciones acuosas incluyen uno o más agentes de ajuste del pH oftálmicamente aceptables o agentes amortiguadores, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico, bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio , acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano, y buffers tales como citrato / dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y buffers se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango oftálmicamente aceptable.

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen también una o más sales oftálmicamente aceptables en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un rango de oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos descritos en este documento, (por ejemplo, sólo, hidroxipropil metilcelulosa), y polímeros insolubles en agua descritos en este documento (por ejemplo, sólo los polímeros que contienen

carboxilo entrecruzado). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también incluyen un polímero mucoadhesivo oftálmicamente aceptable, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico / acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen agentes solubilizantes oftálmicamente aceptables para ayudar en la solubilidad de un compuesto de Fórmula (I). El término "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que resultan en la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. En ciertas realizaciones, los surfactantes no iónicos oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, polisorbato 80 se utilizan como agentes solubilizantes. En otras realizaciones, glicoles oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a, poliglicoles, polietilenglicol 400, y los éteres de glicol se usan como agentes solubilizantes.

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

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

En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Tales antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas proporcionadas en este documento se envasan en contenedores que no pueden volver a cerrarse de dosis única, mientras que en otras realizaciones las composiciones acuosas proporcionadas en este documento se envasan en recipientes de dosis múltiples que pueden volver a cerrar, en donde se incluye un conservante en la composición.

Administración Otica

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

Terapias de Combinación

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más enfermedades y / o trastornos asociados a actividad kinasa de TrkA, TrkB y TrkC.
En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más enfermedades y / o trastornos asociados a actividad kinasa de TrkA, TrkB y TrkC.
En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más enfermedades y / o trastornos asociados a actividad kinasa de TrkA, TrkB y TrkC.
En otra realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), se administra secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más enfermedades y / o trastornos asociados con la actividad kinasa de TrkA, TrkB y TrkC.

En ciertas realizaciones, los tratamiento de combinación proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I)

proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más enfermedades y / o trastornos asociados con la actividad kinasa de TrkA, TrkB y TrkC.

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

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

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

En ciertas realizaciónes de las terapias de combinación descritas en este documento, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma aditiva. En ciertas realizaciónes de las terapias de combinación descritas en este documento, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica.

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), se

administra a un paciente que no ha sido sometido previamente a tratamiento o no está actualmente en tratamiento con otro agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos adicionales que se utilizan en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes antihistamínicos, agentes descongestivos, agentes antitusivos, agentes antiproliferativos, agentes citostáticos, agentes citotóxicos, inhibidores de la biosíntesis de poliamina, inhibidores de una proteína kinasa, inhibidores de la serina / treonina proteína kinasa, inhibidores de la proteína kinasa C, inhibidores de una proteína tirosina kinasa, inhibidores de la tirosina kinasa del receptor de EGF, (por ejemplo, Iressa ®, inhibidores de la tirosina kinasa del receptor de VEGF, (por ejemplo, PTK787 o Avastin ®), inhibidores de la tirosina kinasa del receptor de PDGF, (por ejemplo, STI 571 (Glivec ®)), una citoquina, un regulador negativo del crecimiento, tal como TGF-ß o IFN-ß, un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol), un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, bifosfonatos (por ejemplo, AREDIA ® o ZOMETA ®) y anticuerpos monoclonales (por ejemplo, contra HER2, tal como trastuzumab).

Los agentes anti-inflamatorios utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no están limitados a, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno de sodio, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbinprofen, oxaprozina, piroxicam , meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetome, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de los leucotrienos, incluyendo, pero no limitado a, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro sodio y auranofina, esteroides, incluyendo, pero no limitado a, alclometasona dipropionato, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol propionato, clocortolona pivalato, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida,

flurandrenolida, propionato de fluticasona, glucocorticosteroides, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato methprednisolone, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebuatato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona y otros agentes anti-inflamatorios incluyendo, pero no limitado a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado del mismo, ácido 5-aminosalicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfinpirazona y benzbromarona.

Otros agentes anti-inflamatorios utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de los receptores de glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en el documento DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452, antagonistas de LTB4 como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en EE.UU. 5451700 y WO 04/108720, antagonistas de LTD4 tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48, 252, ICI 198,615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051, agonistas de receptores de la dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2 - [[2 - [[3 - (2-feniletoxi)-propil] sulfonil] etil] amino] etil] -2 (3H)-benzotiazolona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (siendo el hidrocloruro Viozan ® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo ™ ® GlaxoSmithKline), roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering -Plough), arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99 / 16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO

04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345, así como los descritos en el documento WO 98/18796 y WO 03/39544; agonistas de A2a tales como los descritos en EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543 , WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083, y antagonistas de A2b tales como los descritos en WO 02/42298 y WO 03/042214.

Los agentes broncodilatadores utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agonistas beta-2 adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, agentes antimuscarínicos, bromuro de ipratropio , bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776, albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, formoterol, carmoterol, y GSK159797 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes broncodilatadores utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de la fórmula I de WO 0075114, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de los mismos, compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de la fórmula I WO 04/16601 o de la fórmula I de WO 04/087142, compuestos, tales como los descritos en EP 147719, EP 1440966 , EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, EE.UU. 2002/0055651, EE.UU. 2004/0242622, EE.UU. 2004/0229904, EE.UU. 2005/0133417, EE.UU. 2005/5159448, EE.UU. 2005/5159448, EE.UU. 2005/171147 , EE.UU. 2005/182091, EE.UU. 2005/182092, EE.UU. 2005/209227, EE.UU. 2005/256115, EE.UU. 2005/277632, EE.UU. 2005/272769, EE.UU. 2005/239778, EE.UU. 2005/215542, EE.UU. 2005/215590, EE.UU. 2006/19991 , EE.UU. 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO

01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897, WO 06/8173, EP 424.021, EE.UU. 3.714.357, EE.UU. 5.171.744, EE.UU. 2005/171147, EE.UU. 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

Agentes anti-inflamatorios y broncodilatadores duales utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agonistas beta-2 de los receptores adrenérgicos duales / antagonistas muscarínicos tales como los descritos en EE.UU. 2004/0167167, EE.UU. 2004/0242622, EE.UU. 2005/182092, EE.UU. 2005/256114, EE.UU. 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.

Los agentes de sustancias farmacológicas antihistamínicas utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetinden, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina y tefenadina así como aquellos descritos en el documento WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional (s) utilizado en las terapias de combinación descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la ciclooxigenasa COX-l/COX-2 no selectivos (a modo de ejemplo solamente, piroxicam, diclofenaco , ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de la COX-2 (a modo de

ejemplo solamente, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib), glucocorticoides, metotrexato, lefunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.
Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos utilizados en combinación con los compuestos proporcionados en este documento para tratar enfermedades proliferativas y cáncer incluyen, pero no se limitan a, cirugía, radioterapia (-radiación, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia , e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a, antraciclinas, sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, análogos de ácido fólico, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, análogos de purina, análogos de pirimidina, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones, interleucinas, agentes alquilantes (mecloretamina , clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, gemcitabina o capecitabina), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, Cytarabile, Gemcitabina), agentes tóxidos para el huso / agentes activos de microtúbulos (vinblastina, vincristina, vinorelbina , paclitaxel, epotilona), inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, podofilotoxinas (etopósido, irinotecan, topotecan), antibióticos (doxorrubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), GLEEVEC ™, adriamicina, dexametasona, ciclofosfamida, busulfán, improsulfan, piposulfan, benzodepa, carboquona, meturedepa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolomelamina, clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina,

doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina , olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, Pulmozyme, aceglatona, glucósido aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxiurea, interferón-alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, lentinan, lonidamina, metotrexato, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazina, razoxano, sizofirano, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triaziquona o combinaciones de los mismos.

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

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por TRKA, TRKB and/or TRKC proporcionados en la presente. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.,* en forma de un kit.

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo / excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el

otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto del invento y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej.* durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

Tratamiento de Enfermedades Mediadas por la Actividad Kinasa

Los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionadas en este documento son inhibidores de la actividad kinasa de TrkA, TrkB, y TrkC y son útiles en el tratamiento y / o prevención de las enfermedades y / o trastornos en los que la actividad aberrante, anormal o desregulada de la kinasa TrkA, TrkB, y TrkC contribuye a la patología y / o sintomatología de dichas enfermedades y / o trastornos. Tales enfermedades y / o trastornos mediados por las kinasas TrkA, TrkB, y TrkC se proporcionan en este documento.

En ciertas realizaciones, dichas enfermedades y / o trastornos asociados con kinasas TrkA, TrkB, y TrkC incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades proliferativas, dolor, enfermedades y / o trastornos dermatológicos, enfermedades y / o trastornos metabólicos, enfermedades y / o trastornos musculares, enfermedades y / o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y / o trastornos neurológicos, enfermedades inflamatorias, fibrosis, enfermedades infecciosas, enfermedades y / o trastornos respiratorios, enfermedades y / o trastornos pulmonares e hiperplasia. Tal cáncer y enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, enfermedades malignas hematopoyéticas, malignidades no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de la cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretora, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de recto, adenoma colorrectal, cáncer de prostata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer

de pulmón de células no pequeñas, carcinoma adenoide quístico humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B, carcinoma de mama, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana.

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

Tales tumores malignos hematológicos incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma de no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin) y mieloma, incluyendo, pero no se limita a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (APL), la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda indiferenciada (AUL), linfoma de células anaplásicas (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocitica juvenil (JMML), ALL de células T del aduto, AML con mielodisplasia trilinaje (AML / TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple (MM), sarcoma mieloide y leucemia promielocítica aguda (APL).

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

Tales enfermedades dermatológicas y / o trastornos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), dermatitis del pañal, dermatitis inducida por contacto con urushiol, dermatitis de contacto, eritrodermia,

liquen simple crónico, prurigo nodular, picazón, prurito o irritación anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, angiitis debida a hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampollar, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa adquirida, adherencia peritoneal y subcutánea y fotoenvejecimiento de la piel.

Tales enfermedades y / o trastornos metabólicos y trastornos de la alimentación incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

Tales enfermedades musculares y / o trastornos incluyen, pero no se limitan a, atrofias musculares (por ejemplo, falta de uso), distrofias musculares (por ejemplo, la distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de Limb-Girdle), sarcopenia, caquexia, debilidad y distrofia facioescapulohumeral.
Tales enfermedades y / o trastornos neurológicos y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, alteración de la función neurológica y la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

Tales enfermedades y / o trastornos respiratorios y enfermedades pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca (no alérgica), asma extrínseca (alérgica), asma inducida por el ejercicio, asma inducida por fármacos (incluyendo la aspirina y AINEs) y asma inducida por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídica,

bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis ftinoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis, rinitis medicamentosa crónica, rinitis vasomotora rinitis alérgica, estacional y perenne, rinitis nerviosa (fiebre del heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debido a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinohemofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (HPP), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), HPP familiar, HPP esporádica, HTP arterial, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, clases funcionales I a IV de la hipertensión pulmonar y hipertensión pulmonar asociada a, en relación con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, miocardiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluramina, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, anemia de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y / o combinaciones proporcionadas en este documento se utilizan en el tratamiento y / o prevención de enfermedades y / o trastornos respiratorios incluyendo, pero no limitado a, asma, asma bronquial, asma alérgica,

asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por fármacos (incluyendo la aspirina y AINEs) y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno).

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y / o combinaciones proporcionadas en este documento se utilizan en el tratamiento y / o prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitado a, trastornos hematopoyéticos, enfermedades malignas hematopoyéticas, malignidades no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de la cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretora, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de recto, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma adenoide quístico humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia,

neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B, carcinoma de mama, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y / o combinaciones proporcionadas en este documento se utilizan en el tratamiento y / o prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitado a, trastornos hematopoyéticos, enfermedades malignas hematopoyéticas, malignidades no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de la cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama secretora, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de recto, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma adenoide quístico humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B, carcinoma de mama, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana. Tales trastornos hematopoyéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (FMI), policitemia vera (PV), las citopenias y síndromes mielodisplásicos pre-malignos. Tales tumores malignos hematológicos incluyen, pero

no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma de no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin) y mieloma, incluyendo, pero no se limita a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (APL), la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda indiferenciada (AUL), linfoma de células anaplásicas (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocitica juvenil (JMML), ALL de células T del aduto, AML con mielodisplasia trilinaje (AML / TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple (MM), sarcoma mieloide y leucemia promielocítica aguda (APL).

Los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionados en este documento se utilizan en los métodos para la inhibición de la actividad kinasa de TrkA, TrkB, y TrkC en un sujeto (humano u otro mamífero) para el tratamiento y / o prevención de enfermedades y / o trastornos asociados con o mediados por la actividad kinasa de TrkA, TrkB, TrkC. En ciertas realizaciones, tales métodos incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I).

En ciertas realizaciones, los métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad y / o trastorno asociado con actividad kinasa de TrkA, TrkB, y TrkC incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la la actividad kinasa de TrkA, TrkB, y / o TrkC.

Según lo anterior, se proporcionan en la presente métodos para prevenir, tratar y/o aliviar la condición de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto necesitado de tal tratamiento, tal método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los

métodos y usos proporcionados en la presente, la dosis requerida variará en función del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

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

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

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

Kits

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o

más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, los métodos sintéticos de los compuestos de la Fórmula (I). Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica: incluyendo:

BOC	Carboxilo de butilo terciario
br	amplio
d	doblete
dd	Doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIEA	dietilisopropilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitol
ESI	Ionización por electrospray
EtOAc	acetato de etilo

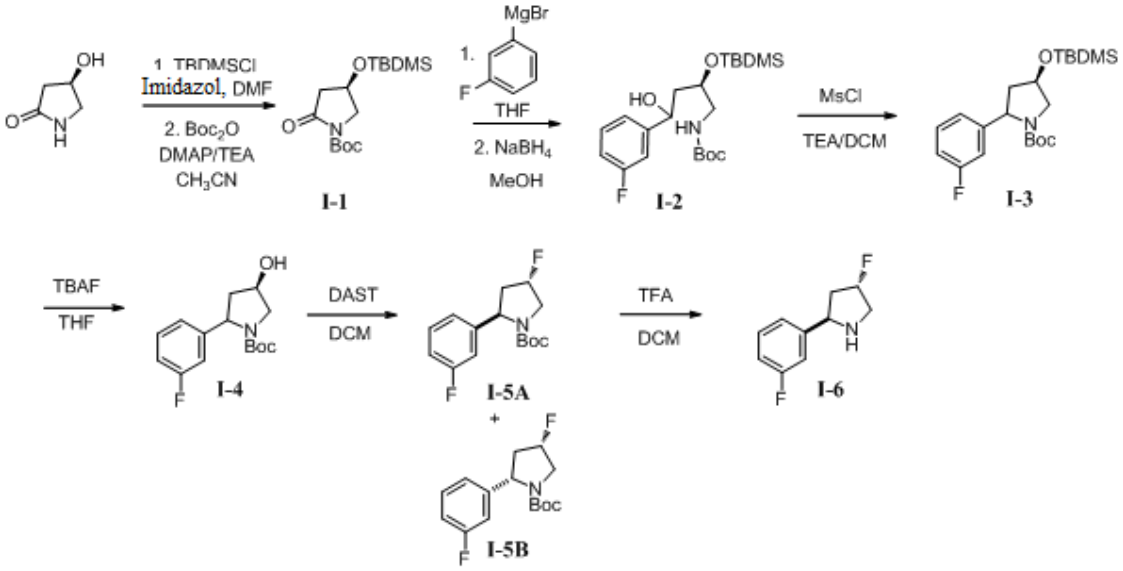
HATU Hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
m	múltiplo
mL	mililitros(s)
m/z	relación masa a carga
NMR	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
rac	racémico
s	singulete
t	tripleta
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Todos los materiales de inicio, componentes fundamentales (materia prima), reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos del presente invento están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con habilidad común en el estado de la técnica (Houben- Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuetos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Síntesis de intermedios

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



A una solución de (R)- 4- hidroxipirrolidin- 2- ona (5.0 g, 49.5 mmol) en DMF (25 ml) a 0 º C se añadió TBDMSCl (7.8 g, 52 mmol) e imidazol (5.1 g, 74.3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío durante la noche para proporcionar 4 - ((terc- butildimetilsilil) oxi)- 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (bs, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.60 (dd, *J* = 4.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J* = 3.3, 10.0 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J* = 6.6, 16.0 Hz, 1 H), 2.57 (dd, *J* = 4.2, 16.0 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 6H). MS *m/z* 238.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 4 - ((terc- butildimetilsilil) oxi)- 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (10.9 g, 50.7 mmol) en CH_3CN (100 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 se añadió TEA (8.5 ml, 61 mmol), DMAP (3.1 g, 25.45 mmol) y dicarbonato de di- terc- butilo (14.4 g, 66.2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N, NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 4 - (terc- butildimetilsililoxi)- 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 1). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (m, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 4.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 6.0, 16.0 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 4.0, 16.0 Hz, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H). MS *m/z* 338.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 4 - (terc- butildimetilsililoxi)- 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 1) (13.6 g, 43.2 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C en

atmósfera de N_2 se añadió bromuro de (3- fluorofenil) magnesio (52 ml de solución 1 M en THF, 51.84 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0 º C durante 1 hora. Se añadió metanol (80 ml) a la mezcla, seguido de $NaBH_4$ (2.45 g, 64.8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se vertió en NH_4Cl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc / hexanos como eluyentepara proporcionar (2R) - 2 - (terc- butildimetilsililoxi) - 4 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxibutilcarbamato de terc- butilo (I- 2). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.28 (m, 1 H), 7.13 – 7.09 (m, 2 H), 6.98 – 6.92 (m, 1 H), 4.97 – 4.90 (m, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.12 – 4.06 (m, 1 H), 3.42 – 3.33 (m, 1 H), 3.22 – 3.17 (m, 1 H), 1.88 – 1.84 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 0.93 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H). MS *m/z* 436.1 $(M+23)^+$.

A una solución de (2R) - 2 - (terc- butildimetilsililoxi) - 4 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxibutilcarbamato de terc- butilo (I- 2) (15.8 g, 38.2 mmoles) en DCM (120 ml) a - 60 °C en atmósfera de N_2 se añadió TEA (16 ml, 114.6 mmol) y MsCl (3.3 ml, 42.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a - 60 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 4 - (terc- butildimetilsililoxi) - 2 - (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (4R)- terc- butílo (I - 3). MS *m/z* 418.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 4 - (terc- butildimetilsililoxi) - 2 - (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (4R)- terc- butílo (I- 3) (18.1 g, 38.2 mmol) en THF (76 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (50 ml de una solución 1.0 M en THF, 49.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 4). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.26 (m, 1 H), 7.07 (bd, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (bd, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (dt, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.83 (bs, 1 H), 4.50 (q, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.89 (bs, 1 H), 3.58 (ddd, *J* = 1.2, 3.6, 12.0 Hz, 1 H), 2.62 (bs, 1 H), 2.0 (dt, *J* = 4.4, 17.6 Hz, 1 H), 1.23 (s, 6 H). MS *m/z* 304.1 $(M+23)^+$.

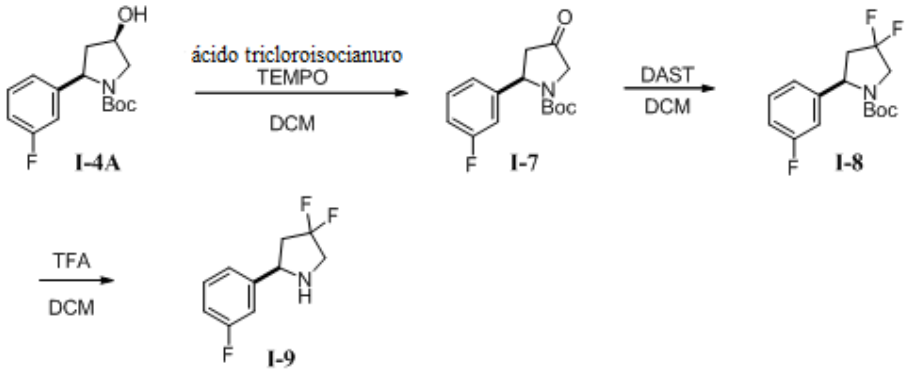
NOTA: En algunos instancias los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyentepara proporcionar 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de

(2R, 4R)- terc- butílo (I- 4A) y 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2S, 4R)- terc- butílo (I- 4B). Sin embargo, se logró una mejor resolución en el paso subsiguiente.

A una solución de 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (4R)- terc- butílo (I- 4) (2.7 g, 9.6 mmol) en DCM (25 ml) en una botella de plástico en - 78 ºC se añadió DAST (2,5 ml, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a - 78 ° C durante 2 horas y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió por goteo a $NaHCO_3$ acuoso a 0 °C y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentraron. Los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4S)- terc- butilo (I- 5A) (primer compuesto eluyente) y 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (2S, 4S)- terc- butilo (I- 5B). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.88 – 6.82 (m, 2 H), 5.20 (bd, *J* = 52.0 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 13.6, 22.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 12.8, 38.4 Hz, 1 H), 2.67 – 2.56 (m, 1 H), 1.89 (dt, *J* = 11.2, 42 Hz, 1 H), 1.09 (s, 6 H). MS *m/z* 284.1 $(M+1)^+$.

A una solución de 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4S)- terc- butilo (I- 5A) (890 mg, 3.14 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se extrajo con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina (I- 6). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.25 (m, 1 H), 7.15 – 7.10 (m, 2 H), 6.96 – 6.90 (m, 1 H), 5.29 (d, *J* = 53.6 Hz 1 H), 4.50 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1 H), 3.43 – 3.33 (m, 1 H), 3.31 – 3.28 (m, 1 H), 2.51 (ddd, *J* = 21.2, 14.0, 6.4 Hz, 1 H), 2.23 (bs, 1 H), 1.79 (dddd, *J* = 39.6, 14.4, 10.0, 4.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 184.1 $(M+1)^+$.

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



A una solución de 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butilo (I- 4A) (1.4 g, 5.0 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (1.2 g, 5.0 mmol) en DCM (70 ml) a - 10 º C se añadió 2,2,6,6- tetrametilpiperidina- 1- oxilo (TEMPO) (0.08 g, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a - 10 °C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se vertió en $NaHCO_3$ acuoso que contiene hielo mientras se agita. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo hasta sequedad para proporcionar 2 - (3- fluorofenil)- 4- oxopirrolidina- 1- carboxilato (R)- terc- butílo (I- 7) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 – 6.99 (m, 2 H), 5.34 (bs, 1 H), 4.07 – 3.91 (m, 2 H), 3.30 (dd, *J* = 18.8, 10.0 Hz, 1 H), 2.50 (dd, *J* = 18.8, 3.2 Hz, 1 H), 1.31 (bs, 9 H). MS *m/z* 224.1 $(M-56)^+$.

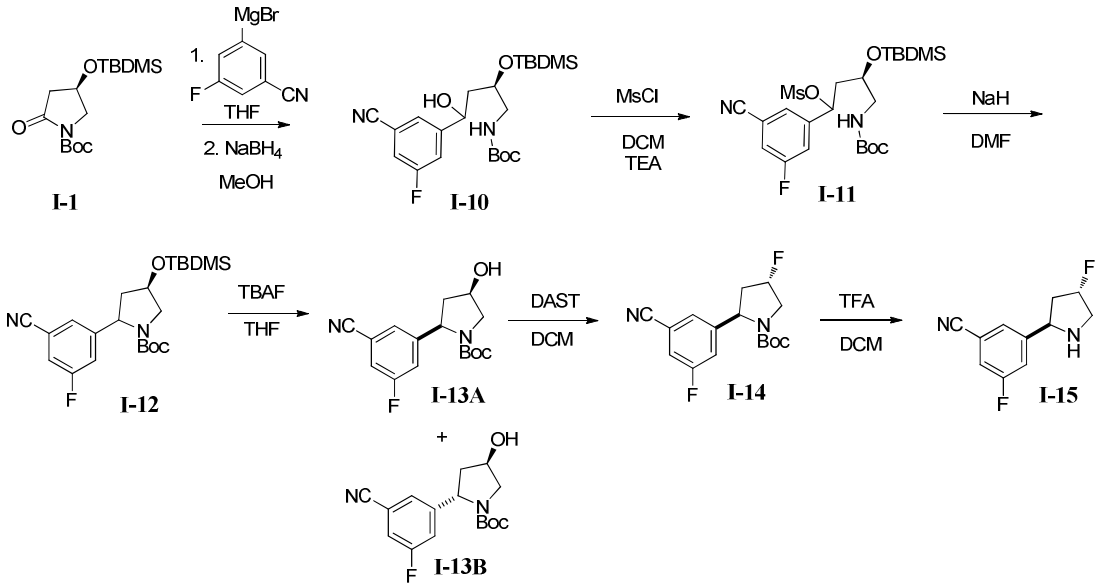
A una solución de 2 - (3- fluorofenil)- 4- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 7) (1.3 g, 4.8 mmol) en DCM (15 ml) en una botella de plástico en - 78 ºC se añadió por goteo DAST (1.9 ml, 14.4 mmol). La solución homogénea de color naranja resultante se agitó a - 78 °C durante 30 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 horas adicionales. La solución resultante se vertió en agua con hielo bajo agitación (100 ml) y se agitó durante 15 minutos luego se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butilo (I- 8) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.04 – 6.99 (m, 2 H), 5.03 (bs, 1 H), 4.02 – 3.89 (m, 2 H), 2.99 – 2.86

(m, 1 H), 2.39 – 2.28 (m, 1 H), 1.20 (bs, 9 H). MS *m/z* 246.1 $(M- 56)^+$.

A una solución de 4 ,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butilo (I- 8) (0.9 g, 3.0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2 ml, 27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió $NaHCO_3$ acuoso mientras se agitaba rápidamente. La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se redujo hasta sequedad para proporcionar (R) - 4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina (I- 9) como un aceite Amarillo claro que se cristalizó en reposo. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.05 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1 H), 3.48 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.30 (q, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 2.74 – 2.63 (m, 1 H), 2.29 – 2.14 (m, 1 H). MS *m/z* 202.1 $(M+1)^+$.

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

Método A



A una solución de 3- bromo- 5- fluorobenzonitrilo (5.2 g, 0.26 mmol) en THF (26 ml) a - 78 ºC se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (13.6 ml de una solución 2.0 M en éter dietílico, 0.27 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a - 30 °C durante 1 hora y luego se enfrió a - 78 °C. El arilo Grignard resultante se añadió a una solución de 4 - (terc- butildimetilsililoxi)- 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 1) (7.8 g, 25 mmol) en THF (25 ml) a - 78 °C. La mezcla de reacción se

agitó a 0 °C durante 30 minutos. se añadió metanol (20 ml) a la mezcla de reacción seguido de $NaBH_4$ (1.4 g, 37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se vertió en NH_4Cl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc /hexanos como eluyente para proporcionar ((2R) - 2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) - 4 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4- hidroxibutil) carbamato de terc-butilo (I- 10). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1 H), 7.38 – 7.33 (m, 1 H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H), 4.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.81 (bs, 1 H), 4.12 – 4.05 (m, 1 H), 3.76 (bs, 1 H), 3.45 – 3.35 (m, 1 H), 3.23 – 3.12 (m, 1 H), 1.87 – 1.71 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H). MS *m/z* 461.2 $(M+23)^+$.

A una solución de ((2R) - 2 - ((terc- butildimetilsilil) oxi) - 4 - (3- ciano- 5-fluorofenil)- 4- hidroxibutil) carbamato de terc- butilo (I- 10) (5.3 g, 12.1 mmol) en DCM (50 ml) a - 60 ºC se añadió TEA (5.1 ml, 36.3 mmoles) y MsCl (0.98 ml, 12.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a - 60 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar metanosulfonato de (3R) - 4 - ((terc- butoxicarbonil) amino) - 3 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) - 1 - (3 - ciano- 5- fluorofenil)- butilo (I- 11). *m/z* 539.1 $(M+23)^+$. El compuesto se descompuso en reposo. Utilizado inmediatamente en la siguiente reacción sin demora.

A una solución de metanosulfonato de (3R) - 4 - ((terc- butoxicarbonil) amino) - 3 - ((terc- butildimetilsilil) oxi) - 1 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- butilo (I- 11) (5.3 g, 10.3 mmol) en DMF (30 ml) a 0 ºC se añadió NaH (0.43 mg de una dispersión en aceite mineral al 60%, 10.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 4 - ((terc- butildimetilsilil) oxi) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) pirrolidina - 1- carboxilato de (4R)- terc- butílo (I- 12). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1 H), 7.33 – 7.20 (m, 1 H), 7.20 – 7.12 (m, 1 H), 4.90 (dd, *J* = 7.6, 56.2 Hz, 1 H), 4.45 – 4.39 (m, 1 H), 3.78 – 3.65 (m, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 11.2, 36.8 Hz, 1 H), 2.56 – 2.41 (m, 1 H), 1.89 (t, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 1.47 (s, 4 H),

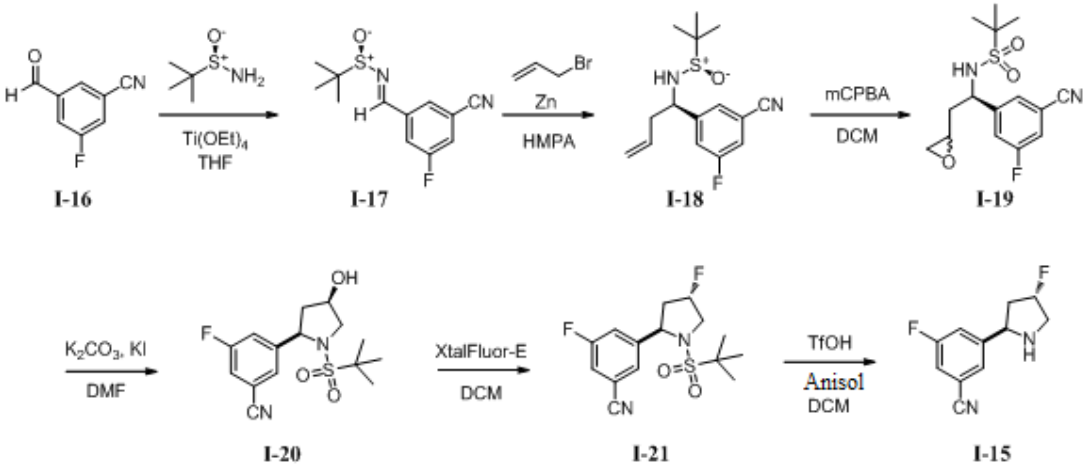
1.23 (s, 5 H), 0.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 9 H), 0.03 (s, 3 H), - 0.08 (d, J = 10.8 Hz, 3 H). MS *m/z* 443.2 $(M+23)^+$.

A una solución de 4 - ((terc- butildimetilsilil) oxi) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 12) (2.7 g, 6.4 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (7.1 ml de una solución 1.0 M en THF, 7.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar el isómero deseado 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (I- 13A) y 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2S, 4R)- terc- butílo (I- 13, parte B). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 1 H), 7.24- 7.16 (m, 1 H), 4.89 (d, *J* = 48.8 Hz, 1 H), 4.56 – 4.50 (m, 1 H), 3.85 – 3.70 (m, 1 H), 3.66 – 3.55 (m, 1 H), 2.59 (bs, 1 H), 2.00 – 1.90 (m, 1 H), 1.45 (bs, 3 H), 1.22 (bs, 6 H). MS *m/z* 304.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato (2R, 4R)- terc- butílo (I- 13A) (0.7 g, 2.3 mmol) en DCM (4 ml) en una botella de plástico a - 78 º C se añadió DAST (0.6 ml, 4.6 mmol). La reacción se agitó a - 78 °C durante 2 horas y luego se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna con gradiente de EtOAc /hexanos como eluyente para proporcionar 2 - (3- ciano- 5 - fluorofenil)- 4- fluoropirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 14). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1 H), 7.30 - 7.16 (m, 2 H), 5.25 (d, *J* = 52.0 Hz, 1 H), 5.06 – 4.86 (m, 1 H), 4.20 – 3.98 (m, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 11.6, 38.8 Hz, 1 H), 2.80 – 2.66 (m, 1 H), 2.06 – 1.78 (m, 1 H), 1.45 (bs, 3 H), 1.19 (bs, 6 H). MS *m/z* 331.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 14) (0.6 g, 1.95 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 3- fluoro- 5- ((2R, 4S)- 4- fluoropirrolidin- 2- il) benzonitrilo (I- 15). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1 H), 7.43 – 7.37 (m, 1 H), 7.24 – 7.20 (m, 1 H), 5.28 (dt, *J* = 3.6, 53.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.44 – 3.18 (m, 2 H), 2.63 – 2.50 (m, 1 H), 1.72 (dddd, *J* = 4.4, 10.0, 14.4, 39.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 209.1 $(M+1)^+$.

Método B



Un matraz de fondo redondo de 22 litros se cargó con (R)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (400 g, 3.3 moles) y 3- fluorobenzaldehído (I- 16) (447 g, 3.0 moles) en THF (1877 ml). Se añadió Ti $(OEt)_4$ (890 g, 3.9 moles) durante 40 minutos a enfriamiento de 9- 15 °C con un baño de hielo según se requiera. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El análisis mediante HPLC se usó para controlar la reacción. La mezcla se enfrió a 0 a 10 °C. EtOAc (7.5 L) se añadió a la mezcla seguido de salmuera (2.0 l) y la suspensión resultante se dejó en agitación a 10 a 20 °C durante 20 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica superior se concentró al vacío (100 a 10 torr) a una temperatura de baño de 35 °C para proporcionar un sólido naranja que se colocó en bandejas y se secó en un horno de vacío (5 torr) a 25 °C durante 20 horas para proporcionar (R, E)- N- (3- ciano- 5- fluorobenciliden)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 17). Punto de fusión: 93- 99 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (S, 1 H), 7.94 (S, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H).

Un matraz de fondo redondo de 22 litros se cargó con (R, E)- N- (3- ciano- 5- fluorobenciliden)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 17) (337.5 g, 1.33 moles), HMPA anhidro (4.200 ml), H_2O (25.5 g, 1.4 moles), de zinc (132.8 g, 2.04 moles), y bromuro de alilo (242.5 g, 2.0 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Comenzó una exoterma lenta de 22.5 ° C a 27 °C mientras se agitó a temperatura ambiente durante este período de 40 minutos. (Nota: La temperatura del lote se controlo con un baño de agua). Cuando la mezcla alcanzó 27 ºC, se enfrió de nuevo a 24.5 °C. Durante los siguientes 30 minutos la temperatura del lote se calentó

exotérmicamente a 25.2 ° C. El análisis por HPLC se usó para monitorear la reacción. Se añadió cinc adicional (53 g, 0.81 moles) y bromuro de alilo (97 g, 0.80 mol) a 22.5 °C. Inmediatamente después los reactivos se cargaron, la temperatura del lote se redujo a 22,3 °C y aproximadamente 20 minutos después de que los reactivos cambiaran comenzó una exoterma lenta a 28 °C. Esta exotérma alcanzó a 28 °C después de 1 hora se añadieron los reactivos. La temperatura del lote se reajustó a 26.5 °C usando un baño de agua (temperatura del baño de 18 °C). La mezcla se agitó 1 hora a 26.5 °C. Se añadió H_2O (4.2 L) durante 15 minutos para proporcionar una reacción evxotérma del 18 al 23 °C usando un baño de agua con hielo (temperatura del baño 4 °C). (Nota: La adición de agua causó una evolución significativa de gas de propileno). Se añadió TBME (4 L) a la mezcla, seguido de ácido cítrico al 10% (~ 2.1 L) para obtener una mezcla bifásica clara (capa acuosa pH ~ 3). La mezcla se agitó 20 minutos a 23 °C y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó con salmuera (900 ml, que contiene 45 ml de ácido citric al 10%) y agua (2 x 900 ml). La capa orgánica se concentró bajo vacío (150 a 5 torr) a una baño de temperatura 30 °C para proporcionar un sólido ceroso de color naranja. Los sólidos cerosos se trituraron a 23 °C utilizando 4 volúmenes de heptano para proporcionar (R)- N- ((R) - 1 - (3- ciano- 5- fluorofenil) pero- 3- en- 1- il) - 2 - metilpropano- 2- sulfinamida (I- 18). Punto de fusión: 38- 40 ° C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (S, 1 H), 7.27- 7.34 (m, 2 H), 5.56- 5.62 (m, 1 H), 5.04- 5.12 (m, 2 H), 4.46- 4.51 (m, 1 H), 3.61- 3.62 (m, 1 H), 2.69- 2.73 (m, 1 H), 2.52- 2.55 (m, 1 H), 1.23 (s, 9 H).

Un matraz de fondo de 4 cuellos redondo de 22 L se cargó con (R)- N- ((R) - 1 - (3- ciano- 5- fluorofenil) pero- 3- enil)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 18) (441 g, 1.5 mol) y DCM (6 L). La solución se enfrió a <0 °C y se añadió mCPBA (737 g, 3.0 mol) en porciones durante 60 minutos a una temperatura del lote <10 ºC. (Nota: se observó una reacción exotérmica suave y evolución de gas una suspensión blanca se obtuvo después de la adición.). La mezcla de reacción se agitó a 0- 10 °C durante 20 minutos y se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió mCPBA adicional (387.5 g, 1.54 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La reacción se monitoreo por HPLC hasta que se consideró completa. La mezcla se enfrió a <10 °C y agua (7.3 L) se añadido a la mezcla de reacción. (Nota: exotermia de 5 °C a 12 °C) Se añadió una solución saturada de K_2CO_3 (1.94 L) hasta que el pH ~ se llegó a 9.0. (Nota: Una suspensión se obtuvo inicialmente y una solución bifásica se obtuvo después de agitar).

La capa de DCM se separó y se añadió solución de bisulfito de sodio al 10% (2.9 l) durante 15 minutos a 4 a 9 °C (capa acuosa pH 3 - 4). La mezcla se agitó 30 minutos a 9 a 12 °C y la capa de DCM se lavó a continuación con una mezcla de salmuera (3 l) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2L) (pH de la capa acuosa = 7). Se añadió K_2CO_3 acuoso saturado (150 ml) hasta que el pH = 8.5 a 10 a 16 °C. La solución de DCM se concentró bajo vacío (250 a 50 torr) a 25 °C para proporcionar N- ((1R) - 1 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 2 - (oxiran- 2- il) etil) - 2- metilpropano- 2- sulfonamida (I- 19) como un aceite (como una mezcla de diastereoisómeros). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 748- 7.50 (m, 1 H), 7.30- 7.40 (m, 1 H), 7.28- 7.29 (m, 1 H), 5.28- 5.37 (m, 1 H), 4.77- 4.88 (m, 1 H), 2.89- 3.00 (m, 1 H), 2.79- 2.85 (m, 1 H), 2.48- 2.62 (m, 1 H), 2.21- 2.31 (m, 1 H), 1.86- 1.84 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H).

Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos 22 L se cargó con N- ((1R) - 1 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 2 - (oxiran- 2- il) etil)- 2- metilpropano- 2- sulfonamida (I- 19) (440.6 g, 1.35 moles), DMF (3.200 ml), KI (224.1 g, 1.35 moles) y K_2CO_3 (558.9 g, 4.04 moles). La mezcla se agitó durante 16 horas a 20 °C y luego se calentó a 86.6 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. El análisis mediante HPLC de la mezcla de reacción mostró que todo (I- 19) se consumió. La reacción se enfrió a <20 °C y agua (6.4 L) se añadió lentamente a 11 a 19 °C seguido de i- PrOAc (4.5 L). La capa i- PrOAc se separó y se lavó con agua (3 L) y salmuera (3 L). La capa i- PrOAc se concentró a sequedad a una temperatura del baño de 30 °C bajo vacío (150 a 10 torr) para proporcionar 441 g de un sólido de color marrón. El sólido de color pardo (220.5 g) se absorbió en DCM y se purificó usando una unidad Biotage ultra- rápida 150. El Flash 150 se equipó con un (5 kg) Cartucho de 150 L que se equilibró con un (v/v) mezcla 1:1 de EtOAc / heptano. La muestra cruda se cargó en la columna a la presión de N_2 y se lavó con DCM (500 ml). La columna se eluyó con EtOAc/heptano (1:1) y el producto deseado se eluyó en las fracciones 14 a 20 (fracciones de 1.5 L). Estas fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío a una temperatura del baño de 35 °C para proporcionar 3 - ((2R, 4R) - 1 - (terc- butilsulfonil)- 4- hidroxipirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (I- 20) como un sólido blanco. Punto de fusión: 93- 96 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 5.20- 5.23 (m, 1 H), 4.62- 4.64 (m, 1 H), 4.06- 4.08 (m, 1 H), 3.38- 3.41 (m, 1 H), 2.69- 2.71 (m, 1 H), 2.15 (brs, 1 H), 1.98 (s, 9 H).

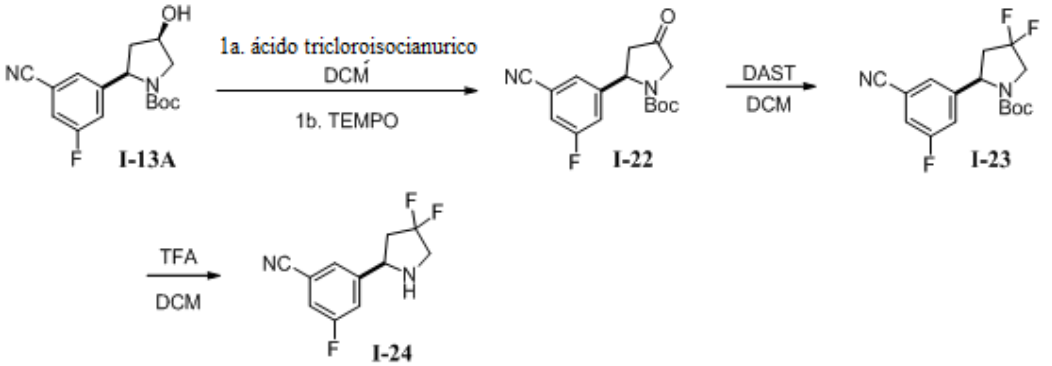
Un matraz de 22 litros se cargó con 3 - ((2R, 4R) - 1 - (terc- butilsulfonil)- 4- hidroxipirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (**I- 20**) (232 g, 0.71 mol) y DCM

(4600 ml). La mezcla se enfrió a - 50 °C y se añadió $Et_3N{\cdot}3HF$(232 g, 1.4 mol) y se agitó durante 10 minutos luego se añadió XtalFluor- E (247 g, 1.0 moles) en una porción (232 g, 1.4 moles). (Nota: se observó exoterma - 52.1 a - 48.5 °C.) La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 ºC durante ~ 2 horas. La reacción se controló por HPLC hasta que se consumió (I- 20). La reacción se enfrió a - 10 °C y se añadió DCM (2.350 ml) seguido de la adición lenta de una solución de $NaHCO_3$ acuosa al 5% (5870 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (1170 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad bajo vacío a 35 °Cpara proporcionar un sólido de color canela (224 g). El sólido crudo se trituró a 20 °C con EtOAc (605 ml) y el sólido blanco resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar una primera cosecha de 3 - ((2R, 4S) - 1 - (terc- butilsulfonil) - 4 - fluoropirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (I- 21). El EtOAc triturado se concentró y se trituró una segunda vez con EtOAc fresco para proporcionar un segundo precipitado de (I- 21). El proceso se repitió para proporcionar un tercer precipitado de (I- 21). Punto de fusión: 182- 184 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1 H), 7.26- 7.30 (m, 2 H), 5.22- 5.36 (m, 2 H), 4.21- 4.30 (m, 1 H), 3.55- 3.68 (m 1 H), 2.79- 2.85 (m, 1 H), 2.00- 2.13 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H).

Un matraz de 12 litros se cargó con DCM (3350 ml) y TfOH (433.3 g, 2.9 moles). La mezcla se enfrió a - 30 °C y anisol (156 g, 1.4 moles) se añadió seguido de la adición lenta de una solución de 3 - ((2R, 4S) - 1 - (terc- butilsulfonil)- 4- fluoropirrolidin- 2 - 5- fluorobenzonitrilo)- il (**I- 21**) (316 g, 0.96 moles) en DCM (1610 ml) mientras se mantiene la temperatura entre - 16 °C y - 12 °C. La adición requiere ~ 35 minutos. La mezcla se calentó a - 2 °C y un análisis de la muestra por HPLC mostró el consumo de (I- 21). La reacción se enfrió a - 10 °C y DCM (2.4 L) seguido por una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (1.0L) a - 3 a 3 °C. Se añadió agua (1.5 L) y se agitó durante 30 minutos para disolver el material insoluble. La capa acuosa se separó y se extrajo con i- PrOAc (3 x 1 l). La capa de DCM se concentró bajo vacío (250 a 220 torr) a 25 ° C para proporcionar un aceite amarillo (330 g). Los extractos i- PrOAc se concentraron al vacío a 35 °C para proporcionar 31.7 g de sólido blanco. Los 330 g de aceite de color amarillo y 31.7 g de sólido de color blanco y se combinaron y se disolvieron TBME (2.0 L) y se acidificó con HCl 2 N (600 ml) mientras se mantenía la temperatura entre 17 y 23 °C,para proporcionar pH = 1. La capa de TBME que contenía anisol y sus derivados se separó. La capa acuosa se ajustó a pH a 9- 10 mediante la adición de K_2CO_3 acuoso saturado (500 ml) y se agitó durante

30 minutos. Se formo una solución de color blanco lechoso durante la adición. Se añadió i- PrOAc (2.5 L) a la capa acuosa y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (300 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo, y la capa acuosa se volvió a extraer con i- PrOAc (2 X 1 L) y la capa i- PrOAc se concentró a sequedad para proporcionar un líquido turbio que solidificó en reposo. Los extractos i- PrOAc proporcionó 3- fluoro- 5- ((2R, 4S)- 4- fluoropirrolidin- 2- il) benzonitrilo (I- 15). Punto de fusión: 45- 50 º C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1 H), 7.43- 7.37 (m, 1 H), 7.24- 7.20 (m, 1 H), 5.28 (dt, *J* = 3.6, 53.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.44- 3.18 (m, 2 H), 2.63- 2.50 (m, 1 H), 1.78- 1.61 (m, 1 H).

Síntesis de (R) - 3 - (4,4- difluoropirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (I- 24)



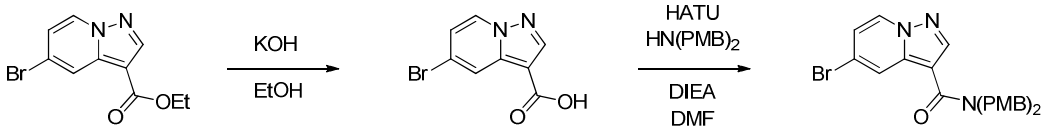
A una solución de 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butílo (I- 13A) (0.52 g, 1.7 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (0.4 g , 1.7 mmoles) en DCM (20 ml) a - 10 º C se añadió 2,2,6,6- tetrametilpiperidina- 1- oxilo (TEMPO) (27 mg, 0.17 mmol). La mezcla se agitó a - 10 °C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se vertió en $NaHCO_3$ acuoso frío que contenía hielo mientras se agitó. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo hasta sequedad para proporcionar 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I - 16). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 2 H), 7.12 (td, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 5.33 (bs, 1 H), 4.06 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H), 3.15 (dd, *J* = 10.0, 18.8 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J* = 3.2, 18.8 Hz, 1 H), 1.35 (bs, 9 H). MS *m/z* 249.1 $(M- 56)^+$.

A una solución de 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- oxopirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 22) (0.54 g, 1.8 mmoles) en DCM (15 ml) en un

botella de plástico a - 78 ºC se añadió DAST (1.9 ml, 14.4 mmol). La solución homogénea de color naranja resultante se agitó a - 78 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice con gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I - 23) como un aceite claro que se cristalizó al dejarlo en reposo. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1 H), 7.30- 7.26 (m, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 5.15 – 4.90 (m, 1 H), 4.02 – 3.84 (m, 2 H), 2.94 – 2.78 (m, 1 H), 2.36 – 2.22 (m, 1 H), 1.15 – 1.10 (m, 9 H). MS *m/z* 249.1 $(M- 56)^+$.

A una solución de 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidinea- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 23) (0.45 g, 1.4 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (R) - 3 - (4,4- difluoropirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (I- 24) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.29- 7.26 (m, 1 H), 4.46 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.52 – 3.30 (m, 2 H), 2.74 – 2.60 (m, 1 H), 2.20 – 2.04 (m, 1 H), 1.90 (bs, 1 H). MS *m/z* 227.1 $(M+1)^+$.

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



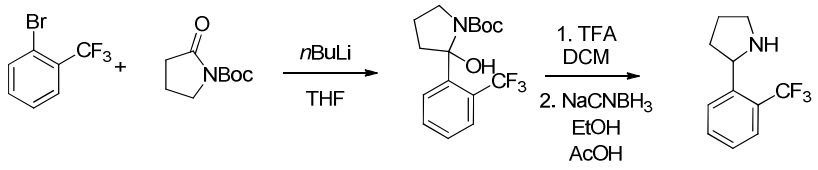
I-25 **I-26**

A una suspensión de acetato de 5- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (0.27 g, 1.0 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió KOH 6 N (0.3 uL, 2.0 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 6 con HCl 1M. El sólido resultante se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar ácido 5- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 25) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 240.9,

242.9 $(M+1)^+$.

A una solución de ácido 5- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 25) (66 mg, 0.27 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.14 ml) y HATU (0.10 g , 0.27 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió (4- metoxibencil) amina (70 mg, 0.27 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice con gradiente de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 5- bromo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (I- 26). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J* = 0.4, 7.2 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 7.00 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 4.67 (s, 4 H), 3.82 (s, 6 H). MS *m/z* 480.1, 482.1 $(M+1)^+$.

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



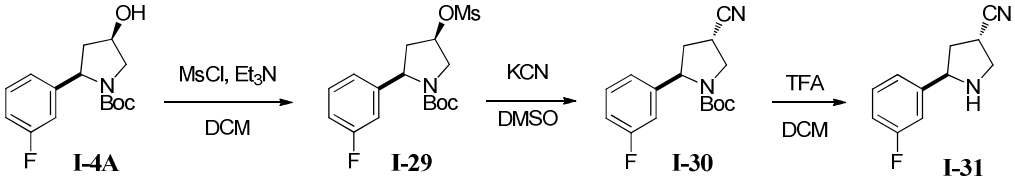
I-27 **I-28**

A una solución de 1- bromo- 2- (trifluorometil) benceno (0.27 ml, 2.0 mmol) en THF (5 ml) a - 78 ºC se añadió nBuLi (0.72 ml de una solución 2.8 M en hexano, 2.0 mmol). La reacción se agitó a - 78 °C durante 15 minutos y luego se añadió a una solución de 2- oxopirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (0.33 ml, 2.0 mmol) en THF (5 ml) a - 78 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad para proporcionar 2- hidroxi- 2- (2 - (trifluorometil) fenil) pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 27) como un aceite claro. MS *m/z* 276.1 $(M- 55)^+$.

A una solución de 2- hidroxi- 2- (2 - (trifluorometil) fenil) pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo (I- 27) (0.44 g, 1.6 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse según LCMS luego se redujo a sequedad. La mezcla crudo se disolvió en EtOH: AcOH (10:1. 8 ml) y se añadió $NaCNBH_3$ (0.17 g, 2.7 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se

repartió con EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se redujo hasta sequedad para proporcionar 2 - (2 - (trifluorometil) fenil) pirrolidina (I- 28) como un aceite claro. MS *m/z* 216.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de (3S, 5R) - 5 - (3- fluorofenil) pirrolidina- 3- carbonitrilo 2,2,2- trifluoroacetato (I- 31)



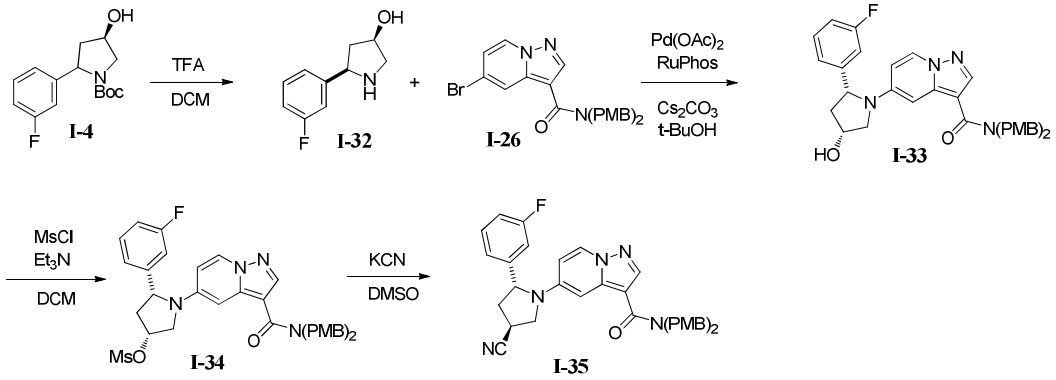
A una solución de 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butílo (I- 4A) (253 mg, 0.9 mmoles) en DCM (6 ml) a 0 °C Se añadió trietilamina (0.25 ml, 1.8 mmol) seguido de la adición por goteo de cloruro de metanosulfonilo (95µl, 1.3 mmol). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se extrajo con Et_2O (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 1% y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2 - (3- fluorofenil) - 4 - ((metilsulfonil) oxi) pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butílo (I- 29) como un aceite incoloro. MS *m/z* 382.1 $(M +23)^+$.

Una mezcla de 2 - (3- fluorofenil) - 4 - ((metilsulfonil) oxi) pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butílo (I- 29) (165 mg, 0.46 mmoles), cianuro de potasio (36 mg, 0.55 mmol) y DMSO (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre Et_2O y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con EtOAc /Hex (0- 50% de gradiente) para proporcionar 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4S)- terc- butilo (I- 30) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.30 (m, 1 H), 7.02 – 6.93 (m, 2 H), 6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.16_{r1} (bs, 0.4 H), 5.00_{r2} (bs, 0.6 H), 4.00 – 3.73 (m, 2 H), 3.16 (bs, 1 H), 2.67 (bs, 1 H), 2.25 – 2.21 (m, 1 H), 1.49 (bs, 3 H), 1.23 (bs, 6 H). MS *m/z* 313.1 $(M+23)^+$.

A una solución de 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4S)- terc- butilo (I- 30) (72 mg, 0.25 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0.5 ml) con agitación. Después de 1 hora los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron

a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O y el sólido resultante se recogió y se secó al vacío para proporcionar (3S, 5R) - 5 - (3- fluorofenil) pirrolidina- 3- carbonitrilo 2,2,2- trifluoroacetato (I- 31), el cual se utilizó sin purificación. MS *m/z* 191.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de 5- ((2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 35)



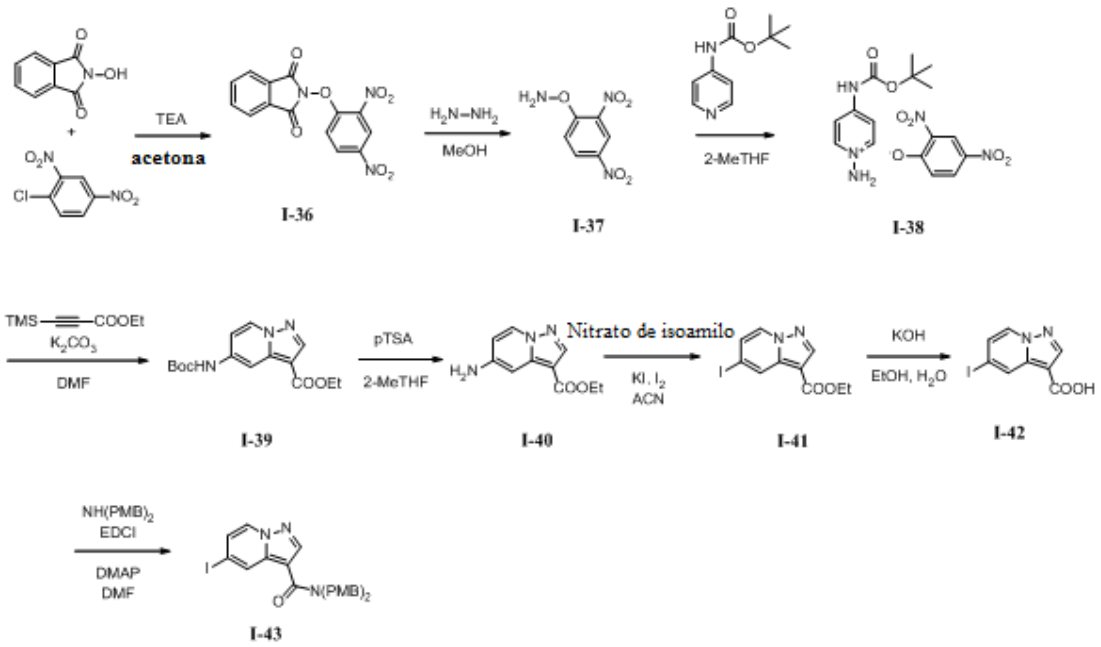
A una solución de 2 - (3- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R, 4R)- terc- butílo (I- 4) (890 mg, 3.14 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a sequedad. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (3R, 5R) - 5 - (3- fluorofenil) pirrolidin- 3- ol (I- 32), el cual se utlizó sin purificación.

Un matraz purgado de N_2 se cargó con 5- bromo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (**I- 26**) (0.19 g, 0.39 mmol), acetato de paladio (3 mg, 12 mmol), Ruphos (11 mg, 24 mmol), carbonato de cesio (0.25 g, 0.78 mmol), t- BuOH (1 ml) y (3R, 5R) - 5 - (3- fluorofenil) pirrolidin- 3- ol (I- 32) (71 mg, 0,39 mmol). El contenido se calentó a 120 ºC durante la noche en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar (I- 33). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.96 – 7.84 (m, 1 H), 7.65 – 7.49 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 3 H), 7.01 – 6.95 (m, 3 H), 6.92 – 6.81 (m, 3 H), 6.72 – 6.64 (m, 4 H), 6.05 – 5.92 (m, 1 H), 4.79 – 4.69 (m, 1 H), 4.56 – 4.41 (m, 3 H), 4.38 – 4.26 (m, 2 H), 3.96 – 3.86 (m, 1 H), 3.66 – 3.59 (m, 6 H), 2.63 – 2.49 (m, 1 H), 2.06 – 1.94 (m, 1 H), 1.87 – 1.79 (m, 1 H). MS *m/z* 581.2 $(M+1)^+$

A una solución 5- ((2R,4R)- 2- (3- fluorofenil)- 4- hidroxipirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 33) (150 mg, 0.26 mmol) en DCM (anhidro, 2 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (0.070 ml, 0.5 mmol) seguido de la adición por goteo de cloruro de metanosulfonilo (28µl, 0.36 mmol). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió en EtOAc y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (3R,5R)- 1- (3- (bis(4- metoxibencil)carbamoil)pirazol[1,5- a]piridin- 5- il)- 5- (3- fluorofenil)pirrolidin- 3- il (I- 34), que se usó sin purificación adicional. MS *m/z* 659.2 $(M+1)^+$.

Una mezcla de (3R,5R)- 1- (3- (bis(4- metoxibencil)carbamoil)pirazol[1,5- a]piridin- 5- il)- 5- (3- fluorofenil)pirrolidin- 3- il de metanosulfonato (I- 34) (0.17 g, 0.26 mmoles), cianuro de potasio (20 mg, 0.31 mmol) y DMSO (anhidro, 1 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se perticionó en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar (I- 35). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.15 – 8.11 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.37 – 7.28 (m, 1 H), 7.22 – 7.15 (m, 5 H), 7.02 – 6.93 (m, 2 H), 6.93 – 6.86 (m, 5 H), 6.15 (dd, *J* = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.08 (dd, *J* = 2.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 2 H), 4.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H), 4.20 – 4.14 (m, 1 H), 3.91 – 3.83 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 3.37 – 3.24 (m, 1 H), 2.82 (ddd, *J* = 8.1, 10.1, 12.4 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, *J* = 2.8, 6.4, 12.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 590.2 $(M+1)^+$

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



Un matraz cuatro cuellos de de 1 L, equipado con un termopar con agitación superior y un condensador, se cargó con 2- hidroxiisoindolina- 1 ,3- diona (25 g, 153 mmol) y acetona (500 ml). A esta suspensión agitada se añadió trietilamina (15.7 g, 154 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro y 2- hidroxiisoindolina- 1 ,3- diona se disolvió lentamente y se convirtió en una solución homogénea después de 10 minutos. Se añadió 1- cloro- 2 ,4- dinitrobenceno (31 g, 153 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, se formo una suspensión de color amarillo brillante, y la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de hielo- agua. El precipitado se filtró y se lavó tres veces con MeOH frío (100 ml). El sólido se comprimió y se lavó con heptanos (3 x 100 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar 2 - (2,4- dinitrofenoxi) isoindolina- 1 ,3- diona (I- 33). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.03- 7.97 (m, 2 H), 7.95- 7.90 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H).

Un matraz de cuatro cuellos de 5 L, equipado con un termopar con agitación superior y un condensador, se cargó con 2 - (2,4- dinitrofenoxi) isoindolina- 1 ,3- diona (**I- 36**) (96 g, 291.6 mmoles) y DCM (2 L). La solución agitada se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de hidrato de hidrazina (36.46 g, 729 mol) en MeOH (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se volvió rápidamente de color amarillo brillante y se formó un precipitado. La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 horas. HCl 0.5 N (2 L) se añadió a 0 º C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se

eliminó para proporcionar O- (2,4- dinitrofenilo) hidroxilamina (I- 37) como un sólido de color rojo- naranja. 1^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 6.42 (sbr, 2 H).

A un matraz de cuatro cuellos de 3 L equipado con un agitador superior, termopar y un condensador, se cargó con O- (2,4- dinitrofenilo) hidroxilamina (I- 37) (248 g, 1245.5 mmol) y 2- MeTHF (1 L). A la suspensión agitada a temperatura ambiente se añadió piridin- 4- ilcarbamato de terc- butilo (254.6 g, 1245.5 mmol) y 2- MeTHF (1 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó lentamente a 40 °C (después de 30 minutos la suspensión se convirtió en una solución a 30 °C). Se observó una exoterma a 40 °C y la temperatura alcanzó los 45 °C sin calentamiento. La mezcla se enfrió con un baño de agua a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. El lote se filtró y el sólido se lavó con MTBE (2 x 200 ml) y se secó al aire para proporcionar 1- amino- 4- (terc- butoxicarbonilamino)- piridinio 2,4 dinitrofenolato (I- 38) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 7.91 (d, 2 H), 7.85 (m, 3 H), 6.30 (d, 1 H), 1.46 (s, 9 H).

Un matraz de 22 litros se cargó con 1- amino- 4- (terc- butoxicarbonilamino)- piridinio 2,4 dinitrofenolato (I- 38) (800 g, 2033.8 mmol), K_2CO_3 (421.6 g, 3050.7 mmol) y DMF (4 L). La mezcla se enfrió a 15- 18 °C. Se añadió por goteo 3 - (trimetilsilil) propiolato de etilo (400 g, 2338.9 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a 20- 25 °C durante 1 hora y la mezcla se volvió de color oscuro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de 3 horas y se enfrió con un baño de hielo- agua. Se añadió EtOAc (400 ml) y agua (8000 ml) mientras la temperatura del lote se mantuvo a <25 ° C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 2 L) y salmuera (2 L). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido oscuro (700 g). El residuo sólido se disolvió en DCM (3 L) con calentamiento suave. La solución se purificó por Biotage usando cartuchos de sílice 8 x 800 g con EtOAc/heptano como eluyente. Las fracciones 10 a 15 (300 ml/fracción) se recolectaron y se concentraron a vacío hasta un volumen de ~ 400 ml y se agregó heptano (200 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con heptano (2 x 300 ml). El sólido se secó al aire para proporcionar acetato de 5 - ((terc- butoxicarbonil) amino) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 38) como

un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.35 (t, 3 H).

Una solución de hidrato del ácido 4- metilbencenosulfónico (1.046 g, 5.50 mol) en 2- metilo THF (2.4 L) se concentró al vacío hasta un volumen de ~ 2 l para eliminar azeotrópicamente el agua. El residuo se diluyó con THF de 2- metilo fresco y se destiló para eliminar más agua hasta que la titulación Karl- Fisher mostró la solución contenía 4.3% de agua (el volumen final debe ser ~ 2000 ml). Un matraz de fondo de 22L se cargó con acetato de 5 - (terc- butoxicarbonilamino) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 39) (424 g, 1.39 mol) y la solución de ácido 4- metilbencenosulfónico en THF de 2- metilo (2000 ml). La mezcla se calentó a 32 °C para formar una suspensión y se calentó a 56 °C para proporcionar una solución. La mezcla se calentó a 71 °C y CO_2 comenzó a evolucionar. El calentamiento se detuvo durante 20 minutos para reducir la velocidad de la reacción y se obtuvo una suspensión. La mezcla se agitó a 73 °C durante 2 horas. Se tomó una muestra para el análisis y la HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a 0- 5 °C y se añadió lentamente una solución de $KHCO_3$ (1.000 g) en agua (6 L) (capa acuosa pH ~ 9). (Nota: Se desprende una gran cantidad de gas). La capa acuosa se extrajo con K_2CO_3 (100 g) se añadió para ajustar el pH a 10. (Nota: la capa acuosa se volvió azul oscura.) La capa acuosa se extrajo con THF de 2- metilo (2 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl al 15% (4000 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta un volumen de 800 ml. A la suspensión resultante se añadió heptano (600 ml). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con heptano (300 ml). El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente durante 6 horaspara proporcionar 5- aminopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 40) como un sólido gris. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ 8.39 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.30 (b, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 1.29 (t, 3 H).

Un matraz de fondo redondo de 2 litros se cargó con - aminopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 40) (28.8 g, 140 mmol) y CH_3CN (450 ml). La suspensión se enfrió a 10 ºC y se añadió $BF3{\cdot}Et_2O$ (26.3 ml, 29.7 g, 209 mmol) en una porción. La suspensión diluida resultante se enfrió a - 15 ^{o}C y se añadió nitrito de isopentilo (28 ml, 24.5 g, 209 mmol) a - 15 a - 10 º C durante 5 minutos. Luego la mezcla se calentó a 0 ºC y se agitó a 0- 5 ºC durante 2 horas y se obtuvo una suspensión oscura. Se añadió yodo (2.7 g, 11 mmol) y KI (35.1 g, 166 mmol) 0 a 5 º C en porciones durante 2 minutos. Una mezcla de color oscuro se obtuvo con

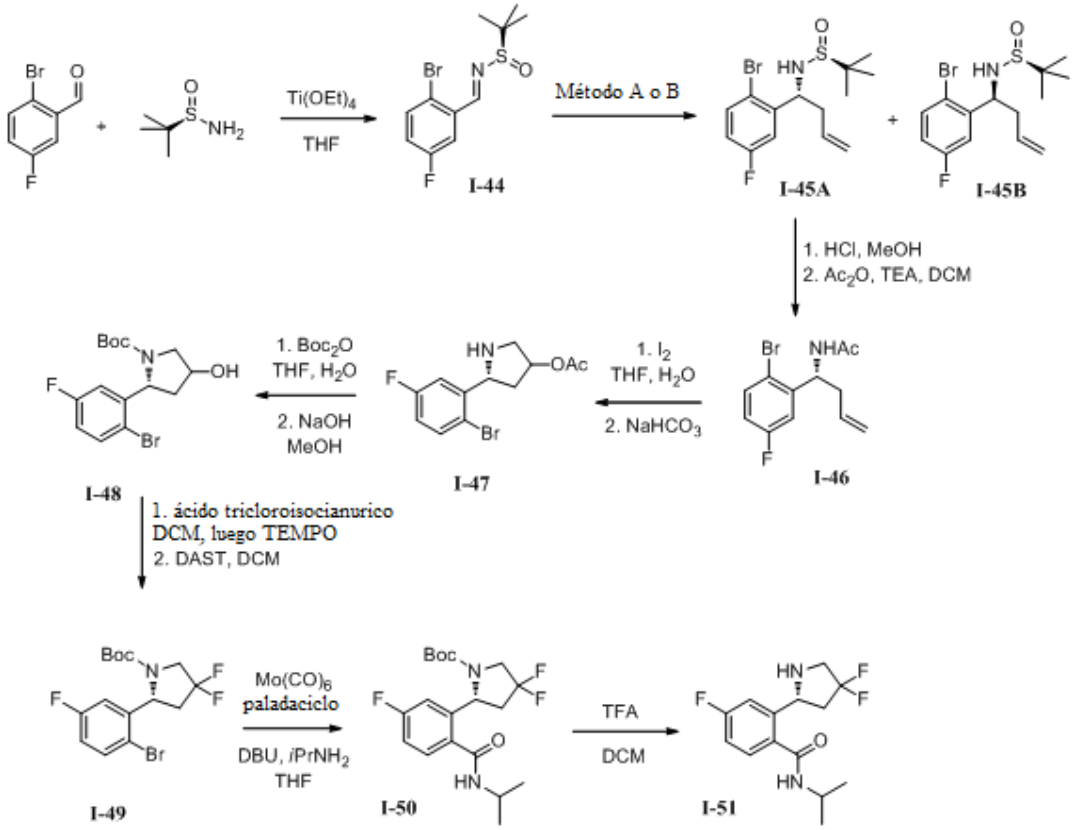
desprendimiento de gas. La mezcla se calentó a 20 ºC y se agitó a 20 ºC durante 4 horas. Se tomó una muestra para el análisis y HPLC mostró el consumo del intermedio diazonio. Se añadió una solución de pentahidrato de tiosulfato de sodio (75 g, 302 mmol) en agua (450 ml) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 0- 5 °C y se agitó a 0- 5 ºC durante 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta de sólido se lavó con CH_3CN/H_2O (1:1, 400 ml) y agua (400 ml). El sólido se secó al aire durante 72 horas para proporcionar 5- iodopirazol [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 41) como un sólido rojo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 1.34 (t, 3 H).

Un matraz de fondo redondo de 22 litros se cargó con 5- iodopirazol [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (I- 41) (376 g, 1.19 moles), KOH (133.5 g), EtOH (3856 ml) y agua (290 ml). La mezcla se calentó a 55 ºC y se agitó a 55 ºC durante 3 horas. Se tomó una muestra para el análisis y HPLC no mostró (I- 41) restante. Se añadió agua (2.5 L) para obtener una solución de color oscuro con algunos sólidos insolubles que fueron eliminados por filtración. Al filtrado se añadió ácido acético (150 g, 2.5 moles) hasta pH ~ 6 seguido por agua (4 L). La mezcla se agitó a 15 a 20 ºC durante 30 minutos para formar una suspensión que se filtró y se aclaró con $EtOH/H_2O$ (1:2 v/v)para proporcionar ácido 5- iodopirazol [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 42) como un sólido rojo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d6) δ 12.62 (b, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H).

Un matraz de fondo redondo de 22 litros se cargó con ácido 5- yodopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 42) (200 g, 694.3 mmol), bis (4- metoxibencil) amina (182.2 g, 708.3 mmol), DMAP (42.4 g, 347.2 mmol), EDCI (146.4 g, 763.8 mmoles) y DMF (3.500 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se obtuvo una solución de color oscuro. HPLC no mostró (I- 42) restante. Se añadió THF de 2- metilo (4 L) y agua (7 L) a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura del lote <25 ºC. La capa acuosa se separó y se extrajo con THF de 2- metilo (4 L). Las capas combinadas de THF de 2- metilo se lavaron con HCl 0.25 N (2 x 4 L), $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 L) y salmuera al 10% (4 L). La capa de THF del 2- metilo se trató con carbón (20 g) y Na_2SO_4 (80 g). La solución se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (400 g de gel de sílice, malla 240- 400) y la almohadilla se lavó con THF de 2- Me (3 L). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5- yodo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (I- 43) como un sólido. 1^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1 H),

8.17 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.22 (d, 4 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.92 (d, 4 H), 4.68 (s, 4 H), 3.83 (s, 6 H).

Síntesis de Síntesis de (R) - 2 - (4,4- difluoropirrolidin- 2- il)- 4- fluoro- N- isopropilbenzamida (I- 51)



A una solución de 2- bromo- 5- fluorobenzaldehído (2.44 g, 12.0 mmol) y (S) - (-)- 2- metil- 2- propano- sulfinamida (1.45 g, 12.0 mmol) en THF (30 ml, anhidro .) se añadió tetraetóxido de titanio (2.8 ml, 13.2 mmol, tecnología) a temperatura ambiente. Después de agitar 16 horas la mezcla de reacción se cargó con salmuera (25 ml) y EtOAc (40 ml). Luego de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite ™. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con EtOAc/Hex (0 - 25%) como eluyente para proporcionar (S, E)- N- (2- bromo- 5- fluorobenciliden)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 44) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 3.1, 9.1 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 5.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, *J* = 3.1, 7.5, 8.8 Hz, 1 H), 1.30 (s, 9 H).

Método A

A una solución de (S, E)- N- (2- bromo- 5- fluorobenciliden)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 44) (612 mg, 2.0 mmoles) en DCM (6 ml) a - 78 Se añadió °C por goteo una solución de cloruro de alilmagnesio (2.0 M en THF, 1.5 ml, 3.0 mmol). Después de agitar 5 horas a - 78 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (1 ml) y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 25 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con EtOAc/Hex (25- 50%) como eluyente para proporcionar una mezcla de (S)- N- ((R) - 1 - (2- bromo- 5- fluorofenil)- 3- pero en- 1- il)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (**I- 45A**) y (S)- N- ((S) - 1 - (2- bromo- 5- fluorofenil) pero- 3- en- 1- il)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (**I-45B**) como un sólido ceroso claro. Este último ha sido asignado provisionalmente como el producto principal de la mezcla después de análisis de RMN y los datos de HPLC quiral. ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 113.32, - 113.87. MS *m/z* 348.0, 350.0 $(M+1)^+$.

Método B

A una suspensión agitada de (S, E)- N- (2- bromo- 5- fluorobenciliden)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (**I- 44**) (153 mg, 0.50 mmol) y el indio en polvo (230 mg, 2.0 mmol) en NaBr saturada (10 ml, acuoso), se añadió bromuro de alilo (169 µl, 2.0 mmol). Después de agitar 36 horas la mezcla de reacción se cargó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc/Hex (5- 35%) como eluyente para proporcionar el (S)- N- ((R) - 1 - (2- bromo- 5- fluorofenil) but- 3- en - 1- il)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (I- 45A) como un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 3.1, 9.8 Hz, 1 H), 6.88 (ddd, *J* = 3.1, 7.7, 8.7 Hz, 1 H), 5.77 (dddd, *J* = 6.1, 8.2, 10.9, 16.6 Hz, 1 H), 5.28 – 5.16 (m, 2 H), 4.98 – 4.89 (m, 1 H), 3.74 (s, 1 H), 2.76 – 2.63 (m, 1 H), 2.39 (dt, *J* = 8.3, 14.2 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 113.87. MS *m/z* 348.0, 350.0 $(M+1)^+$.

A una solución de (S)- N- ((R) - 1 - (2- bromo- 5- fluorofenil) but- 3- en- 1- il)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida I- 45A (1.95 g , 5.6 mmol) en MeOH (15 ml) a 0 ºC se añadió solución de HCl 4 N en MeOH (7.5 ml, 30 mmol). Después de agitar 45

minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y lentamente se hizo alcalinizó con NaOH al 15%. La mezcla resultante se concentró a un volumen mínimo en un evaporador rotatorio y después se particionó en EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar la homoalilamina correspondiente. MS *m/z* 244.0, 246.0 $(M+1)^+$. La amina se disolvió en DCM (20 ml), enfriada a 0 °C y se cargó con trietilamina (0.98 ml, 7.0 mmol) y luego anhídrido acético (0.57 ml, 6.05 mmol). Después de agitar 2 horas, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, HCl 1N y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar (R)- N- (1 - (2- bromo- 5- fluorofenil)but- 3- en- 1- il) acetamida (I- 46) como un sólido blanco. MS *m/z* 286.0, 288.0 $(M+1)^+$.

A una solución de (R)- N- (1 - (2- bromo- 5- fluorofenil) but- 3- en- 1- il) acetamida (I- 46) (1.50 g, 5.24 mmol) en THF (12 ml) se añadió agua (3 ml) seguido por yodo (4.0 g, 15.7 mmol). Después de agitar 6 horas la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (25 mL), se extrajo con EtOAc (2x 40 ml), se lavó sucesivamente con solución saturada de $Na_2S_2O_3$ acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar acetato (5R) - 5 - (2- bromo- 5- fluorofenil) - 3- ilo (I- 47) como un aceite de color ámbar pálido, que se utilizó sin purificación en la etapa siguiente . MS m/z 302.0, 304.0 $(M+)^+$.

A una mezcla de acetate de (5R) - 5 - (2- bromo- 5- fluorofenil) pirrolidin- 3- ilo (I- 47) (1.59 g, 5.24 mmol), dioxano (15 ml) y agua (15 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di- terc- butilo (1 M en THF, 6.6 ml, 6,6 mmol). Se añadió NaOH 1 N hasta lograr un pH 9. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc/agua y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar el carbamato correspondiente. MS m/z 424.0, 426.0 $(M+23)^+$.

El carbamato anterior se disolvió en MeOH (15 ml) y se enfrió a 0 °C, y luego se cargó por goteo con NaOH 1 N (3.93 ml, 0.75 eq). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente, la reacción no progresó hasta completarse, como se determino por análisis de LCMS de una alícuota. Se añadió otra porción de NaOH 1 N (0.75 eq). Después de completer la hidrólisis (aprox. 1 h), la mezcla de reacción se particionó en EtOAc/ salmuera. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con EtOAc /Hex (25- 50%) como eluyente,para proporcionar 2 - (2- bromo- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R)- terc- butílo (I - 48) como espuma blanca. MS m/z 382.0, 384.0 $(M +23)^+$.

A una solución de 2 - (2- bromo- 5- fluorofenil)- 4- hidroxi- pirrolidina- 1- carboxilato de (2R)- terc- butílo (I- 48) (1.38 g, 3.83 mmol) en DCM (30 ml) a - 10 ºC se añadió ácido tricloroisocianúrico (0.89 g, 3.8 mmol) seguido de 2,2,6,6- tetrametilpiperidino- 1- oxi (TEMPO) (60 mg, 0.38 mmol). Después de agitar 25 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y hielo (2 g), y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar la cetona correspondiente en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. MS m/z 380.0, 382.0 $(M+23)^+$.

La cetona anterior se disolvió en DCM (8 ml), a - 78 °C y después se cargó con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (1.0 ml, 7.6 mmol). Después de agitar durante 12h a temperatura ambiente, se añadió la mezcla de reacción a agua fría y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar 2 - (2- bromo- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoro- pirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 49) como un sólido cristalino de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.85 (m, 2 H), 5.38 – 5.26 (m, 1 H), 4.16 – 4.01 (m, 1 H), 3.96 (q, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.06 – 2.88 (m, 1 H), 2.32 – 2.22 (m, 1 H), 1.49 (bs, 3 H), 1.23 (bs, 6 H). MS *m/z* 324.0, 326.0 $(M- 55)^+$.

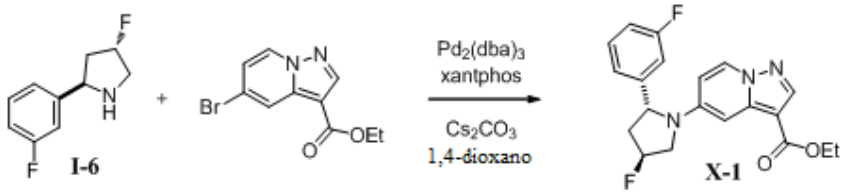
A un vial de microondas lavado con nitrogeno se añadió 2 - (2- bromo- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoro- pirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 49) (304 mg, 0.80 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (211 mg, 0.80 mmol), trans- di- μ- acetatobis [2- di- o- tolilfosfino) bencil]- dipaladio (II) (paladaciclo) (30 mg, 4% en moles), THF (1.6 ml), 1,8- diazabiciclo- [5.4.0] undec- 7- eno (DBU) (239 µl, 1.6 mmol) e isopropilamina (171 µl, 2.0 mmol). El vial se tapó y luego se calentó a 150 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. Los filtrados combinados se lavaron sucesivamente con NH4Cl acuoso saturado, agua, ácido cítrico al 2% y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó

mediante cromatografía sobre sílice con EtOAc/Hex (5- 30%) como eluyente,para proporcionar 4,4- difluoro- 2- (5- fluoro- 2- (isopropilcarbamoil) fenil) pirrolidina - 1- carboxilato de (R)- terc- butílo (I- 50) como una espuma de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (bs, 1 H), 7.11 (bs, 1 H), 7.00 (td, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1 H), 5.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.09 – 3.87 (m, 2 H), 2.91 (bs, 1 H), 2.41 (bs, 1 H), 1.45 (bs, 6 H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H), 1.19 (bs, 3 H). MS *m/z* 331.1 $(M- 55)^+$.

A una solución de 4,4- difluoro- 2- (5- fluoro- 2- (isopropilcarbamoil) fenil) pirrolidina- 1- carboxilato de (R)- terc- butilo (I- 50) (203 mg, 0.525 mmol) en DCM (0.4 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar (R) - 2 - (4,4- difluoropirrolidin- 2- il)- 4- fluoro- N- isopropilbenzamida (I- 51) como un sólido de color marrón pálido. MS m/z 287.1 $(M+H)^+$. I- 51 también se aisló como una mezcla racémica usando **I- 45A** y- **45B** sin resolver a partir del Método A en la secuencia anterior.

Síntesis de los Compuestos de Ejemplo

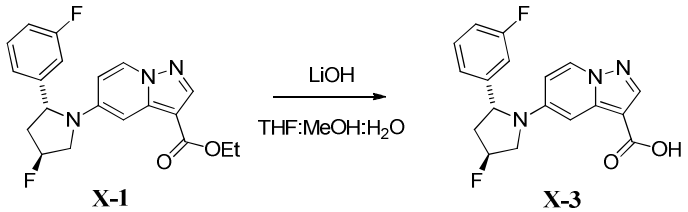
Síntesis de 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 1)



Un matraz purgado con N_2 se cargó con acetato de 5- bromopirazolo [1,5- a] (27 mg, 0.1 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2 mg, 2 µmol), Xantphos (5 mg, 8 mmol), carbonato de cesio (46 mg, 0.14 mmoles), 1,4- dioxano (0.5 ml) y (2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidina (I- 6) (18 mg, 0.1 mmol). El contenido se calentó a 120 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar x 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1 ,5- a] piridina- 3- carboxilato de

etilo (X- 1). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.26 (m, 2 H), 4.17 – 3.90 (m, 2 H), 2.93 – 2.81 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.8 Hz, 1 H). MS *m/z* 372.1 $(M+1)^+$.

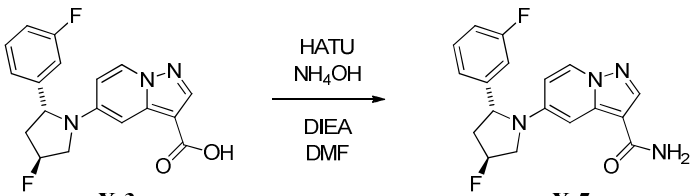
Síntesis del ácido 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (X- 3)



X-1 **X-3**

A una suspensión de 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 1) (51 mg, 0.14 mmol) en THF: MeOH: H_2O 3: 2:1 (3 ml) se añadió LiOH (29 mg, 0.7 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 6 con NaOH 1M. La mezcla se redujo a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de DCM/MeOH como eluyente para proporcionar 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (X- 3). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 – 7.29 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 2 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.41 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.29 – 3.92 (m, 2 H), 2.94 – 2.82 (m, 1 H), 2.24 – 2.05 (m, 1 H). MS *m/z* 344.1 $(M+1)^+$.

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

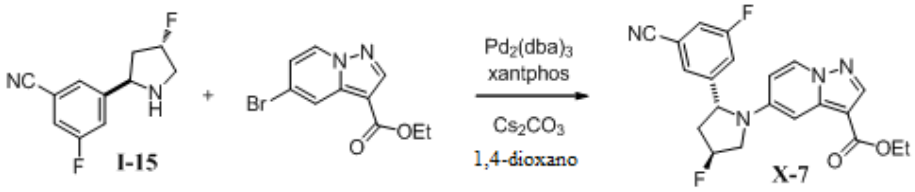


X-3 **X-5**

A una solución de ácido 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (X- 3) (42 mg, 0.12 mmol) en

DMF (1 ml) se añadió DIEA (64 µl, 0.36 mmol) y HATU (51 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, una solución de NH_4Cl (20 mg, 0.36 mmol) en NH_4OH (100 µl) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de DCM/MeOH como eluyente proporcionó 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina - 3- carboxamida (X- 5). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.32 (td, *J* = 6.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H),7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 – 6.90 (m, 2 H), 6.21 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (bs, 2 H), 5.38 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.18 – 3.92 (m, 2 H), 2.92 – 2.80 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 343.1 $(M+1)^+$.

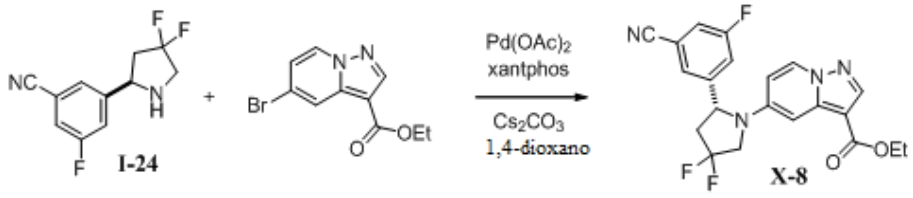
Síntesis de 5 - ((2R, 4S) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 7)



Un matraz purgado con N_2 se cargó con 5- bromopirazol [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (36 mg, 0.13 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (2.5 mg, 2 mmol), Xantphos (6 mg, 8 mmol), carbonato de cesio (61 mg, 0.19 mmoles), 1,4- dioxano (0.5 ml) y 3- fluoro- 5- ((2R, 4S)- 4- fluoropirrolidin- 2- il) benzonitrilo (I - 15) (28 mg, 0,13 mmol). El contenido se calentó a 140 °C durante 25 minutos bajo irradiación de microondas. Luego enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar acetato de 5 - ((2R, 4S) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 7). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.07 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H),

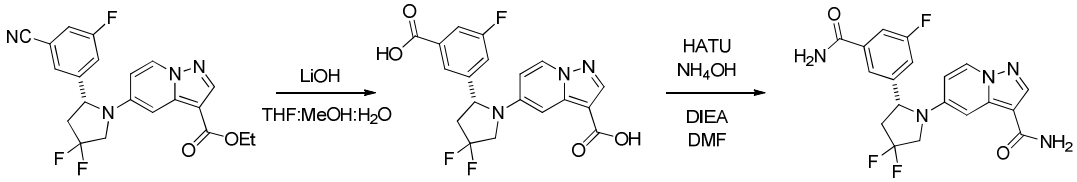
4.35 – 4.26 (m, 2 H), 4.23 – 4.08 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 2.97 – 2.85 (m, 1 H), 2.17 – 1.99 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de 5 - (2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo (X- 8)



Un matraz purgado con N_2, se cargó con 5- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (100 mg, 0.37 mmol), acetato de paladio (1.7 mg, 7 mmol), Xantphos (7 mg, 11 µmol), carbonato de cesio (170 mg, 0.52 mmoles), 1,4- dioxano (0.5 ml) y (R) - 3 - (4,4- difluoropirrolidin- 2- il)- 5- fluorobenzonitrilo (I- 24) (84 mg, 0.37 mmoles). El contenido se calentó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 5 - (2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo (X- 8). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.25 (m, 2 H), 4.25 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 3.14 – 2.98 (m, 1 H), 2.53 – 2.42 (m, 1 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 415.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de (R)- 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (X- 9)

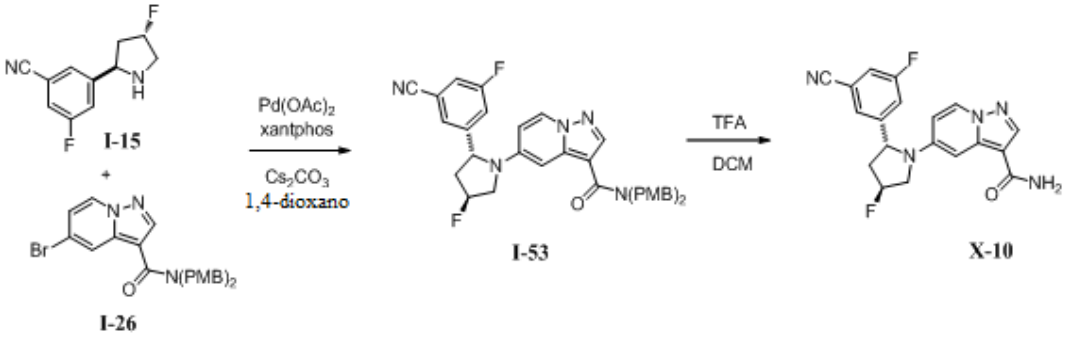


Una solución de 5 - (2 - (3- ciano- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidin- 1-

il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo (X- 8) (90 mg, 0.22 mmol) en THF: MeOH: H_2O 3:2:1 (2,5 ml) se añadió LiOH (46 mg, 1.1 mmol) y se agitó a 50 °C durante 12 horas. Posteriormente la reacción se neutralizó y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de DCM/MeOH como eluyente para proporcionar ácido (R) - 5 - (2 - (3- carboxi- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 52), que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. MS *m/z* 406.1 $(M+1)^+$.

A una solución de ácido (R) - 5 - (2 - (3- carboxi- 5- fluorofenil) - 4,4- difluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (I- 52) (54 mg, 0.13 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (116 µl, 0.67 mmol) y HATU (126 mg, 0.33 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió una solución de NH_4Cl (29 mg, 0.52 mmol) en NH_4OH (0.25 ml) y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con gradiente DCM/MeOH como eluyente proporcionó (R)- 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (X- 9). ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.25 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.26 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.99 (q, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.20 – 3.02 (m, 1 H), 2.52 – 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de 5 - ((2R, 4S) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (X- 10)

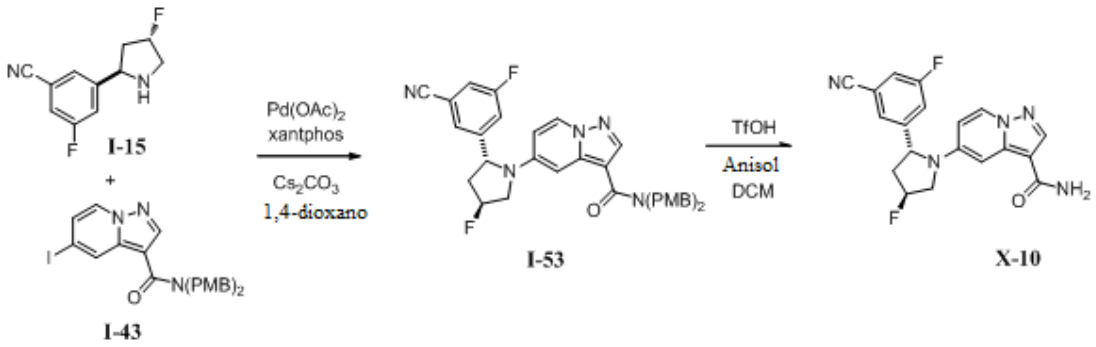


Método A

Un matraz purgado de N_2 se cargó con 5- bromo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (**I- 26**) (25 mg, 0.05 mmol), acetato de paladio (1.0 mg, 5.1 mmol), Xantphos (4.5 mg, 7.8 mmol), carbonato de cesio (24 mg, 0.07 mmoles), 1,4- dioxano (0,25 ml) y 3- fluoro- 5- ((2R, 4S) - 4 - fluoropirrolidin- 2- il) benzonitrilo (I- 15) (11 mg, 0.05 mmol). El contenido se calentó a 140 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar (I- 53). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 - 7.26 (m, 1 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 5 H), 6.92 – 6.87 (m, 4 H), 6.16 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 4.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 2 H), 4.22 – 3.94 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.96 – 2.84 (m, 1 H), 2.07 (dddd, *J* = 4.0, 9.6, 13.6, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 608.1 $(M+1)^+$.

Una solución de 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 53) (10 mg, 0.02 mmol) en DCM (0.5 ml) se añadió TFA (0.5 ml) y se calentó a 50 °C durante 12 horas. La reacción se redujo a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de DCM/MeOH como eluyente para proporcionar 5 - ((2R, 4S) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (X- 10). ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.4, 23.6 Hz, 1 H), 2.98 – 2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.

Método B

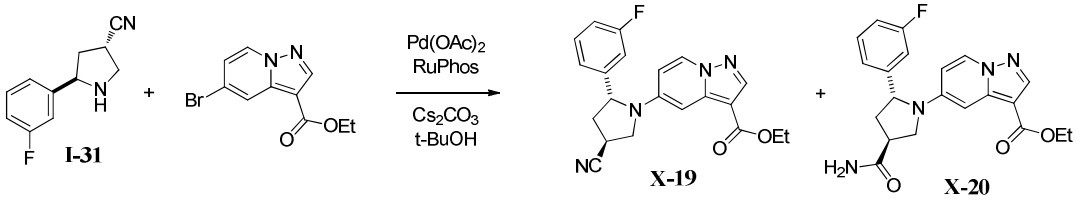


Un matraz de 3 litros se cargó con 3- fluoro- 5- ((2R, 4S)- 4- fluoropirrolidin- 2- il) benzonitrilo (I- 15) (50 g, 240 mmol), 5- yodo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (I- 43) (158 g, 290 mmol), Cs_2CO_3 (133 g, 408 mmol) y 1,4- dioxano (1125 ml) . La reacción se calentó a 98 ºC y se mantuvo durante 30 minutos. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (3.5 g, 15.6 mmol) y Xantphos (9.5 g, 16.4 mmol) y la reacción se calentó a 102 ºC, y se mantuvieron durante 3 horas. Después de 3 horas adicionales, se añadió 5- yodo- N, N- bis (4- metoxibencil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (I- 43) (7 g, 13.3 mmol) y se mantuvo a 102 ºC durante 1 hora. El análisis por HPLC (UV = 215 nm) se utilizó para controlar la reacción. La mezcla se enfrió a 20 ºC y se añadió agua (500 ml) y EtOAc (2 L). El procedimiento anterior se repitió en la misma escala y las dos corridas se combinaron. La suspensión se filtró a través de 200 g de gel de sílice y se concentró a sequedad a vacío para proporcionar un sólido pegajoso de color marrón oscuro. Los sólidos se disolvieron en i- PrOAc (3 L) con el calor y se lavaron con agua (500 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color marrón oscuro. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 50% en heptanos como eluyente para proporcionar 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 53). Punto de fusión: 90 °C (dec.). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30- 7.26 (m, 1 H), 7.25- 7.23 (m, 1 H), 7.22- 7.16 (m, 5 H), 6.92- 6.87 (m, 4 H), 6.6 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 4.50 (d, *J* =15.6 Hz, 2 H), 4.22- 3.94 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.96- 2.84 (m, 1 H), 2.18- 2.05 (m, 1 H).

Un matraz se cargó con TfOH (136.4 g, 909 mmoles) y DCM (505 ml) y se enfrió a - 20 ºC. Se añadió anisol (45 g, 416 mmol) seguido por una solución de 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4-

metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 53) (101 g, 166 mmoles) en DCM (303 ml). La mezcla se calentó a 20 ºC, y se mantuvo durante 15 horas. HPLC mostró el consumo de (I- 53). La reacción se enfrió a <0 ºC y DCM (1 L) y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (1 L) se añadió (pH de la capa acuosa = 9- 10). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (500 ml). La capa de trapo se filtró a través de Celite y las dos capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. El sólido resultante se trituró con TBME (250 ml) a 20 ºC para producir 5 - ((2R, 4S) - 2 - (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5 - a] piridina- 3- carboxamida (X- 10). Punto de fusión: 140 °C (desc.). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61- 7.58 (m, 1 H), 7.48- 7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* =2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.3, 23.8 Hz, 1 H), 2.98- 2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H).

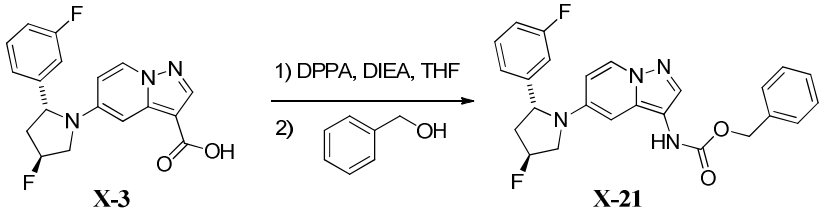
Síntesis de 5 - ((2R, 4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 19) y 5 - ((2R, 4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 20)



Un matraz purgado con N_2 se cargó con 5- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (30 mg, 0.11 mmol), acetato de paladio (1.0 mg, 5 mmol), Ruphos (5 mg, 10 mmol), carbonato de cesio (65 mg, 0.20 mmol), t- BuOH (0,5 ml) y (3S, 5R) - 5 - (3- fluorofenil) pirrolidina- 3- carbonitrilo 2,2,2- trifluoroacetato de (I- 31) (30 mg, 0.10 mmol). El contenido se calentó a 120 ºC durante la noche en un baño de aceite. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar 5 - ((2R, 4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X- 19). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.40 – 7.32 (m, 1 H), 7.07 – 6.96 (m, 3 H), 6.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.39 – 4.29 (m, 2 H), 4.23 –

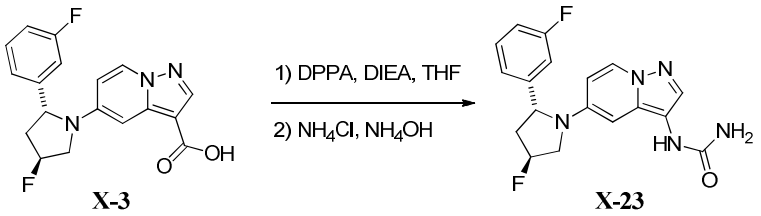
4.14 (m, 1 H), 3.95 – 3.78 (m, 1 H), 3.42 – 3.29 (m, 1 H), 2.92 – 2.78 (m, 1 H), 2.50 – 2.39 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). MS *m/z* 379.1 $(M+1)^+$. La elución adicional con gradiente de MeOH/DCM proporcionó acetato de 5 - ((2R, 4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (X - 20). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.

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



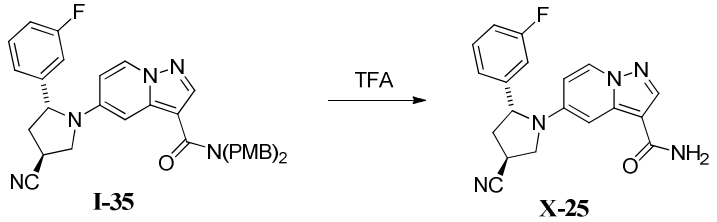
A una solución de ácido 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (X- 3) (50 mg, 0.15 mmol) y DIEA (0.052 ml, 0.30 mmol) en THF (0.75 ml) en atmósfera de N_2 se añadió DPPA (0.035 ml, 0.17 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió alcohol bencílico (0.025 ml, 0.24 mmol) a la reacción y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar (5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridin- 3- il) carbamato de bencilo (X- 21). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.52 – 7.25 (m, 6 H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 – 6.84 (m, 2 H), 6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, *J* = 52.9 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.03 – 4.86 (m, 1 H), 4.17 – 3.93 (m, 1 H), 3.93 – 3.72 (m, 1 H), 2.92 – 2.73 (m, 1 H), 2.16 – 1.97 (m, 1 H). MS *m/z* 449.1 $(M+1)^+$.

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



A una solución de ácido 5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (X- 3) (50 mg, 0.15 mmol) y DIEA (0.052 ml, 0.30 mmol) en THF (0.75 ml) en atmósfera de N_2 se añadió DPPA (0.035 ml, 0.17 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH_4Cl (42 mg, 0.73 mmol) y NH_4OH a la reacción y la mezcla se calentó a 65 ^oC durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente se concentró la reacción, se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por LCMS preparativa y se liofilizó para proporcionar 1 - (5 - ((2R, 4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridin- 3- il) urea (X- 23). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 7.83 – 7.67 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 14.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 – 7.01 (m, 1 H), 6.97 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.44 (bd, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.9 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.16 (dd, *J* = 11.4, 35.7 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 12.0, 23.4 Hz, 1 H), 2.93 – 2.77 (m, 1 H), 2.24 – 2.04 (m, 1 H). MS *m/z* 358.1 $(M+1)^+$.

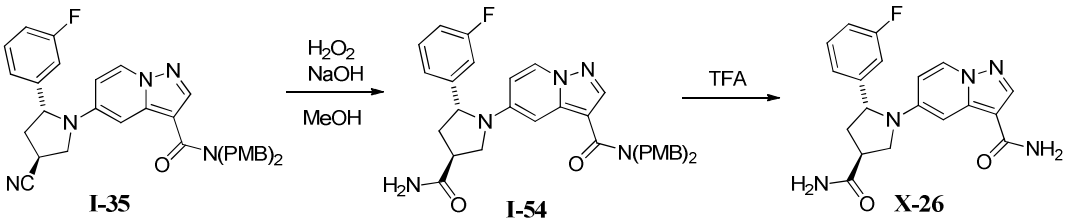
Síntesis de 5 - ((2R, 4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (X- 25)



Una solución de 5- ((2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 35) (15 mg, 0.025 mmol) en TFA (0.5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se redujo a sequedad y el material crudo se absorbió en DMSO y se purificó por LCMS preparativa y se liofilizó para proporcionar 5 - ((2R, 4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (X- 25). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.43 – 7.28 (m, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.96 (m, 3 H), 6.38 (dd, *J* = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H),

4.18 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.49 – 3.34 (m, 1 H), 2.86 – 2.68 (m, 1 H), 2.38 – 2.28 (m, 1 H). MS *m/z* 350.1 $(M+1)^+$.

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



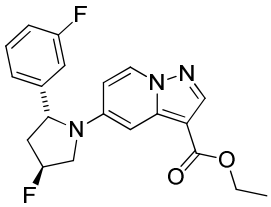
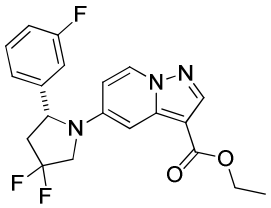
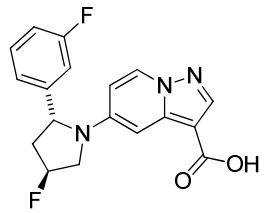
Una solución de 5- ((2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 35) (25 mg, 0.042 mmol) en MeOH (1 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de NaOH 1 M (0.17 ml, 0.17 mmol) y H_2O_2 al 30% (0.01 ml) a la reacción y se agitó a 0 ºC durante 1 hora seguida por la temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se particionó entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar (I- 54). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 7.14 – 7.09 (m, 1 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 6.15 (dd, *J* = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.75 (bs, 1 H), 5.54 (bs, 1 H), 5.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 2 H), 4.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H), 4.04 – 3.97 (m, 1 H), 3.88 – 3.82 (m, 1 H), 3.81 (s, 6 H), 3.23 – 3.11 (m, 1 H), 2.87 – 2.73 (m, 1 H), 2.19 (ddd, *J* = 1.4, 6.5, 12.3 Hz, 1 H). MS *m/z* 608.3 $(M+1)^+$.

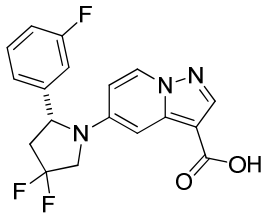
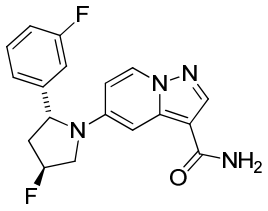
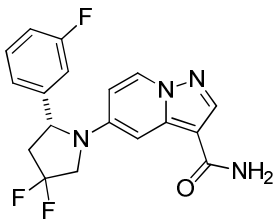
Una solución de 5- ((2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)- N,N- bis(4- metoxibencil)pirazol[1,5- a]piridina- 3- carboxamida (I- 54) (10 mg, 0.016 mmol) en TFA (0.5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se redujo a sequedad y el material crudo se recogió en DMSO y se purificó por LCMS preparativa y se liofilizó para proporcionar 5 - ((2R, 4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil) pirrolidin- 1- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (X- 26). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 – 7.31 (m, 1 H), 7.15 – 7.01 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.98 – 3.85 (m, 1 H), 3.65 – 3.54 (m, 1 H), 3.20 – 3.07 (m, 1 H), 2.60 –

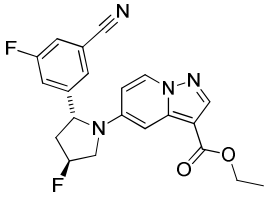
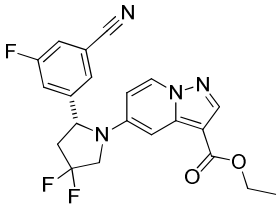
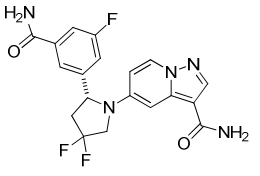
2.52 (m, 1 H), 2.08 (dd, *J* = 6.9, 12.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.

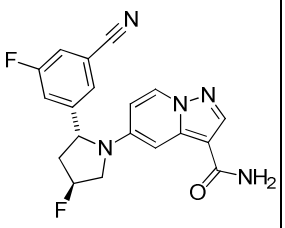
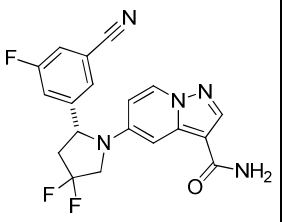
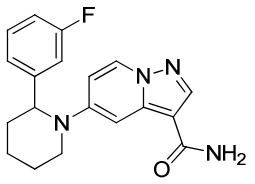
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de Fórmula como se identifica en la Tabla .

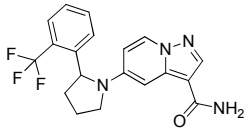
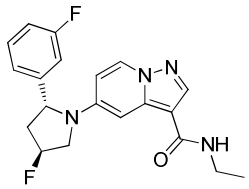
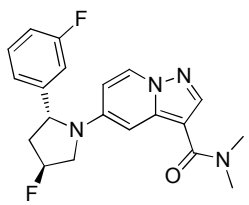
Tabla 1

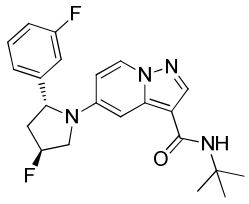
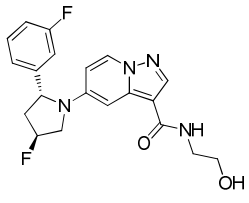
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
X- 1		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.26 (m, 2 H), 4.17 – 3.90 (m, 2 H), 2.93 – 2.81 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.8 Hz, 1 H). MS *m/z* 372.1 $(M+1)^+$.	0.001	0.0	4.1
X- 2		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (td, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 – 6.93 (m, 3 H), 6.22 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.35 – 4.27 (m, 2 H), 4.19 (q, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.00 (q, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.10 – 2.95 (m, 1 H), 2.56 – 2.44 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.003	0.003	>10
X- 3		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 – 7.29 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 2 H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H), 6.24 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.41	0.11	0.147	>10

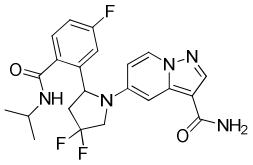
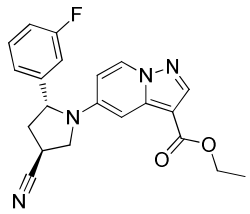
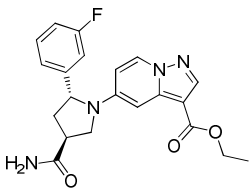
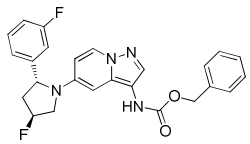
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		(d, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.29 – 3.92 (m, 2 H), 2.94 – 2.82 (m, 1 H), 2.24 – 2.05 (m, 1 H). MS *m/z* 344.1 $(M+1)^+$.			
X- 4		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (td, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.09 – 6.95 (m, 4 H), 6.22 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.22 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.03 (q, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.13 – 2.96 (m, 1 H), 2.60 – 2.46 (m, 1 H). MS *m/z* 362.1 $(M+1)^+$.	0.666	1.683	>10
X- 5		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.32 (td, *J* = 6.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H),7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 – 6.90 (m, 2 H), 6.21 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (bs, 2 H), 5.38 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.18 – 3.92 (m, 2 H), 2.92 – 2.80 (m, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 3.6, 9.2, 13.2, 40.0 Hz, 1 H). MS *m/z* 343.1 $(M+1)^+$.	0.007	0.006	>10
X- 6		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.34 (td, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.01 – 6.92 (m, 2 H), 6.20 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.44 (bs, 2 H), 5.11 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.20 (q, *J* = 11.2 Hz, 1 H),	0.016	0.024	>10

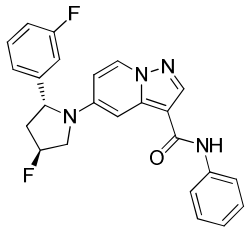
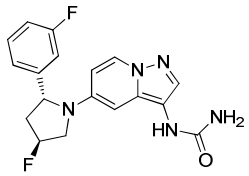
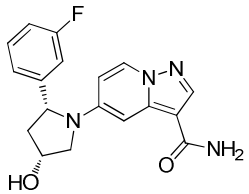
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
		4.01 (q, *J* = 12.8, Hz, 1 H), 3.10 – 2.94 (m, 1 H), 2.56 – 2.42 (td, *J* = 4.8, 13.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 361.1 $(M+1)^+$.			
X- 7		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.07 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.35 – 4.26 (m, 2 H), 4.23 – 4.08 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 2.97 – 2.85 (m, 1 H), 2.17 – 1.99 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 397.1 $(M+1)^+$.	0.002	0.001	4.49
X- 8		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 4.34 – 4.25 (m, 2 H), 4.25 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.93 (m, 1 H), 3.14 – 2.98 (m, 1 H), 2.53 – 2.42 (m, 1 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS *m/z* 415.1 $(M+1)^+$.	0.019	0.017	>10
X- 9		^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.25	0.048	0.037	>10

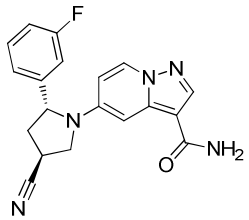
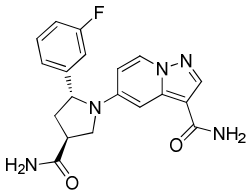
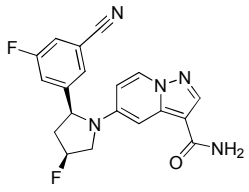
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
		(dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.26 (q, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.99 (q, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.20 – 3.02 (m, 1 H), 2.52 – 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.			
X-10		^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 52.4 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 36.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 2.0, 12.4, 23.6 Hz, 1 H), 2.98 – 2.85 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 3.6, 9.6, 14.0, 40.4 Hz, 1 H). MS *m/z* 368.1 $(M+1)^+$.	0.008	0.005	>10
X-11		^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.18 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.62 (bs, 2 H), 5.15 (dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 1 H), 4.21 – 4.16 (m, 1 H), 4.05 – 3.94 (m, 1 H), 3.13 – 2.97 (m, 1 H), 2.52 – 2.40 (m, 1 H). MS *m/z* 386.1 $(M+1)^+$.	0.024	0.021	>10
X-12		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (bd, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.34 – 7.28 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.97 – 6.88 (m, 2 H), 6.59(bd, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 3.81 – 3.74 (m, 1 H), 3.43 – 3.31	0.097	0.225	>10

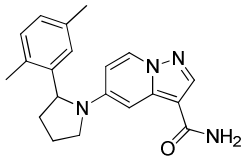
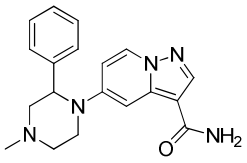
Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F 3Tel-TrkA	BAF 3/WT
		(m, 1 H), 2.27 – 2.18 (m, 1 H), 2.15 – 2.02 (m, 1 H), 1.86 – 1.73 (m, 2 H), 1.72 – 1.62 (m, 1 H), 1.62 – 1.48 (m, 1 H). MS m/z 339.1 (M+1)+.			
X-13		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.76 (bd, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 – 7.44 (m, 1 H), 7.44 – 7.35 (m, 1 H), 7.20 (bd, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.19 (bs, 1 H), 5.30 (bd, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.97 – 3.82 (m, 1 H), 3.71 – 3.59 (m, 1 H), 2.69 – 2.48 (m, 1 H), 2.28 – 2.06 (m, 2 H), 2.06 – 1.88 (m, 1 H). MS m/z 375.1 (M+1)+.	0.341	0.712	>10
X-14		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.33 (td, J = 5.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.02 – 6.88 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.82 – 5.68 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 52.6 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.11 (ddd, J = 3.5, 12.3, 35.4 Hz, 1 H), 4.04 – 3.91 (m, 1 H), 3.55 – 3.44 (m, 2 H), 2.95 – 2.77 (m, 1 H), 2.28 – 2.00 (m, 1 H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). MS m/z 371.1 (M+1)+.	0.008	0.006	>10
X-15		^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.42 – 7.32 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 – 7.04 (m, 1 H), 6.99 (td, J = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.72	0.043	0.05	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
		(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.51 – 5.46 (m, 1 H), 5.08 (dd, J = 7.1, 9.2 Hz, 1 H), 4.17 (ddd, J = 3.4, 12.2, 36.4 Hz, 1 H), 3.92 (ddd, J = 1.8, 12.3, 23.7 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 2.94 – 2.80 (m, 1 H), 2.26 – 2.06 (m, 1 H). MS m/z 371.2 (M+1)+.			
X-16		^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.40 – 7.30 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 6.97 (td, J = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 2.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.16 – 5.06 (m, 1 H), 4.16 (ddd, J = 3.2, 12.3, 36.1 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 12.3, 23.4 Hz, 1 H), 2.96 – 2.76 (m, 1 H), 2.27 – 2.06 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H). MS m/z 399.2 (M+1)+.	0.006	0.005	>10
X-17		^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.26 – 8.11 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 7.7, 14.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.12 – 7.03 (m, 2 H), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.10 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.26 – 4.07 (m, 1 H), 4.00 – 3.84 (m, 1 H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.96 – 2.79 (m, 1 H), 2.28 – 2.05 (m, 1 H). MS m/z 387.1 (M+1)+.	0.014	0.009	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
X-18		RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.17 – 7.04 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 1 H), 4.31 (q, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.18 (dt, J = 6.6, 13.2 Hz, 1 H), 4.02 (q, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.19 – 3.02 (m, 1 H), 2.60 (tt, J = 6.8, 13.6 Hz, 1 H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). MS m/z 446.2 (M+1)+.	0.007	0.007	>10
X-19		^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.40 – 7.32 (m, 1 H), 7.07 – 6.96 (m, 3 H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.39 – 4.29 (m, 2 H), 4.23 – 4.14 (m, 1 H), 3.95 – 3.78 (m, 1 H), 3.42 – 3.29 (m, 1 H), 2.92 – 2.78 (m, 1 H), 2.50 – 2.39 (m, 1 H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/z 379.1 (M+1)+.	0.007	0.007	>10
X-20		MS m/z 397.1 (M+1)+.	0.002	0.002	>10
X-21		^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.52 – 7.25 (m, 6 H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 – 6.84 (m, 2 H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, J	0.179	0.177	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF3/WT
		= 52.9 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.03 – 4.86 (m, 1 H), 4.17 – 3.93 (m, 1 H), 3.93 – 3.72 (m, 1 H), 2.92 – 2.73 (m, 1 H), 2.16 – 1.97 (m, 1 H). MS m/z 449.1 (M+1)+.			
X-22		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 – 8.39 (m, 1 H), 8.28 – 8.13 (m, 1 H), 7.69 – 7.57 (m, 2 H), 7.43 – 7.26 (m, 2 H), 7.22 – 7.13 (m, 2 H), 7.14 – 7.03 (m, 2 H), 7.02 – 6.92 (m, 1 H), 6.92 – 6.83 (m, 1 H), 6.55 – 6.40 (m, 1 H), 5.54 – 5.33 (m, 1 H), 5.16 – 5.07 (m, 1 H), 4.27 – 4.07 (m, 1 H), 4.03 – 3.85 (m, 1 H), 2.97 – 2.76 (m, 1 H), 2.31 – 2.06 (m, 1 H). MS m/z 419.1 (M+1)+.	0.017	0.011	>10
X-23		^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 – 8.08 (m, 1 H), 7.83 – 7.67 (m, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.8, 14.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 – 7.01 (m, 1 H), 6.97 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.44 (bd, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 5.40 (d, J = 52.9 Hz, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 4.16 (dd, J = 11.4, 35.7 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 12.0, 23.4 Hz, 1 H), 2.93 – 2.77 (m, 1 H), 2.24 – 2.04 (m, 1 H). MS m/z 358.1 (M+1)+.	0.176	0.154	>10
X-24		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.39 – 7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 – 7.04 (m, 1 H), 7.00 – 6.89 (m, 2 H), 6.39 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.78	0.119	0.395	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
		(bs, 1 H), 4.92 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.60 – 4.46 (m, 1 H), 3.78 – 3.67 (m, J = 3.7 Hz, 2 H), 3.11 – 3.07 (m, J = 3.0 Hz, 1 H), 2.75 – 2.63 (m, 1 H). MS m/z 341.1 (M+1)+.			
X-25		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.43 – 7.28 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.06 – 6.96 (m, 3 H), 6.38 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.49 – 3.34 (m, 1 H), 2.86 – 2.68 (m, 1 H), 2.38 – 2.28 (m, 1 H). MS m/z 350.1 (M+1)+.	0.058	0.125	>10
X-26		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 – 7.31 (m, 1 H), 7.15 – 7.01 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.31 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.98 – 3.85 (m, 1 H), 3.65 – 3.54 (m, 1 H), 3.20 – 3.07 (m, 1 H), 2.60 – 2.52 (m, 1 H), 2.08 (dd, J = 6.9, 12.0 Hz, 1 H). MS m/z 368.1 (M+1)+.	0.232	0.443	>10
X-27		MS m/z 368.1 (M+1)+.	>10	>10	>10

Ej. No.	ESTRUCTURA	RMN Y LC/MS	BaF3/TRKA-NGF	Ba/F3Tel-TrkA	BAF 3/WT
X-28		MS m/z 335.1 (M+1)+.	1.092	2.142	>10
X-29		MS m/z 336.1 (M+1)+.	>10	>10	>10

Ensayos

Preparación de las diluciones de los compuestos

Los compuestos de la prueba se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos en forma de V de fondo plano de 1,4 ml que llevan un chip único 2D de matriz por cada celda de compuestos. Los números de estos chips fueron claramente relacionados con los números de identificación de los compuestos individuales. Las soluciones madre se almacenaron a -20 °C cuando no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner en donde se genera una hoja de trabajo que guía a las etapas posteriores del trabajo.

Las diluciones de los compuestos se realizaron en placas de 384 pozos. Este formato permitió el ensayo de un máximo de 28 compuestos de prueba a 11 concentraciones diferentes (puntos únicos), incluyendo a los 2 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluye la producción de placas de pre-dilución, placas maestras y a las placas de ensayo:

Placas de Compuesto: se transfirieron 30µl de la dilución individual del compuesto en DMSO (10mM) incluyendo al compuesto de referencia a las columnas 1 y 13 de una placa de 384 pozos. Se agregaron 20µl de DMSO al resto de los pozos y los compuestos se diluyeron en serie

(1:3) mediante la transferencia de 10 µl de un pozo en la columna 1 o 13 al siguiente pozo en la columna 2 o 14, respectivamente, y sucesivamente con la ayuda de un robot Minitrack.

Placas de ensayo: Se prepararon luego placas idénticas de ensayo a continuación mediante la adición de 50 nL de cada una de las diluciones de los compuestos de las placas de compuesto en placas de 384 pozos o "placas de ensayo". En lo siguiente los compuestos se mezclaron con 50µl de los componentes de las pruebas (células o enzima) y se ensayaron para su actividad inhibidora.

Los compuestos de Fórmula (I) se sometieron a ensayo para medir su capacidad de inhibir a las proteínas kinasas TrkA, TrkB, y/o las proteínas kinasas TrkC. Otros compuestos de Fórmula (I) se sometieron a ensayo para medir su capacidad de inhibir un panel de kinasa Ba/F3, incluyendo pero no limitado a las proteínas kinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, PDGFR, Lck, TrkA , TrkB, TrkC, IGF-1R y ALK.

Panel celular Ba/F3 del ensayo de proliferación

Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad de inhibir la proliferación de las células wt Ba/F3 y de las células Ba/F3 transformadas con el indicador luciferasa expresado constitutivamente y BCR-ABL o Tel-FMS o de otras kinasas de fusión Tel (EGFR, JAK2, ALK, BMX, FGFR3 , FGFR4, FGR2, FLT1, FLT3, IGF1R, INSR, KDR, KIT, LCK, LYN, MEK, MET, PDGFR□, PDGFR□, RET, RON, ROS, SRC, SYK, TIE y TYRO) o BRAFV600E. Las células Ba/F3 parentales se mantuvieron en medios de crecimiento que contienen IL-3 recombinante de ratón y las células Ba/F3 kinasa transformadas se mantuvieron en medios sin IL-3. Se adicionaron 7,5 nl de los compuestos en cada pozo de las placas de ensayo de 1.536 pozos mediante el sistema de Manipulación de líquidos System Echo 555 (Labcyte). se sembraron 700 células en cada pozo de las placas de ensayo en 7µl de medios de cultivo por pozo y los compuestos se ensayaron a concentraciones desde 0,17 nM hasta 10 uM en diluciones seriales de tres puntos. Las células se incubaron a continuación durante 48 horas a 37 ˚C, se añadieron 3 µl de Bright-Glo ® (Promega) a cada pozo y las placas se leyeron usando un equipo View Lux (PerkinElmer).

Inhibición de TrkA, TrkB celulares y proliferación dependiente de TrkC

Los compuestos de Fórmula (I) se sometieron a ensayo para medir su

capacidad de inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresan TrkA, TrkB o TrkC activados través de la fusión con el dominio de dimerización del factor de transcripción de Tel (ETV6), así como de células Ba/F3 que co -expresan rTrkA y mNGF en su longitud completa en comparación con las células parentales BaF3.

La línea celular utilizada es la línea celular que expresa luciferasa Ba/F3 de progenitor murino hematopoyético transformada con ADNc (Ba/F3 EN A/B/C) de Tel-TrkA, Tel-TrkB o Tel-TrkC humanos. Estas células se mantuvieron en suero fetal bovino RPMI al 10% de (RPMI/FCS) suplementado con penicilina 50 mg/ml, estreptomicina 50 mg/ml y L-glutamina 200 mM. Las células Ba/F3 no transformadas se mantuvieron de manera similar con la adición de 5ng/ml de IL3 recombinante murina. Se sirvieron 50ng/ml de una suspensión de células Ba/F3 o Ba/F3 EN A/B/C en microplacas Greiner de 384 pozos (blanco) a una densidad de 2000 células por pozo. 50nL de compuesto de ensayo diluido en serie (de 10 a 0,0001 mM en solución de DMSO) se añaden a cada pozo. Las células se incubaron durante 48 horas a 37 ˚C, al 5% de CO2. 25µl de sustrato de luciferasa Bright Glo ® (Promega) se añadieron a cada pozo. La luminiscencia emitida se cuantificó utilizando un equipo ViewLux (PerkinElmer). Los valores de CI_{50} se calcularon mediante un análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 11 concentraciones.

Ciertos Resultados de Ensayos

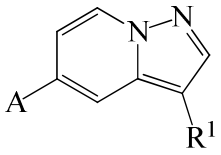
Varios compuestos de Fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas in vitro e in vivo descritas en esta solicitud. El valor CI_{50} en aquellos experimentos se da como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50% menor que el obtenido usando el control sin inhibidor. En ciertos ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0.1 nM 1 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,8 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,6 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,4 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,2 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,1 µM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de

0,0001 nM a 0,08 μM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,06 μM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,04 μM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,02 μM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,0001 nM a 0,01 μM. En otros ejemplos los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores IC_{50} de 0,01 nM a 1 μM. En aún otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores IC_{50} de menos de 1 nM. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) presentan un porcentaje de inhibición mayor que 50%, o en otras formas de realización los compuestos de Fórmula (I) presentan un porcentaje de inhibición mayor que alrededor de 70%.

Realizaciones

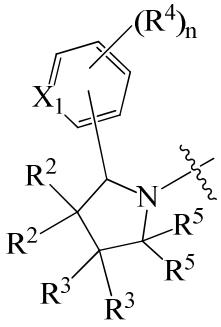
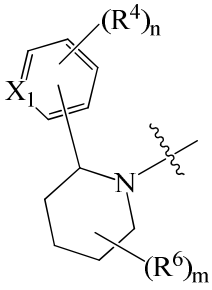
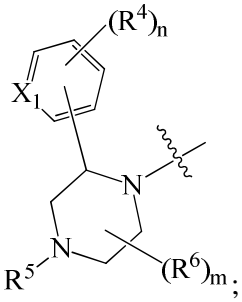
Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

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



Fórmula (I)

en donde:

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

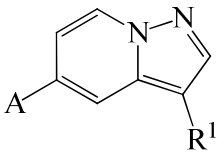
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2,

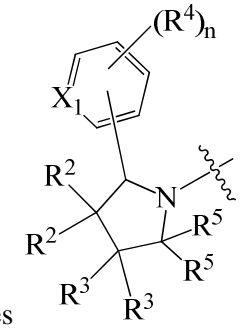
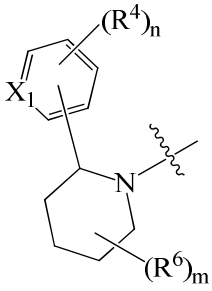
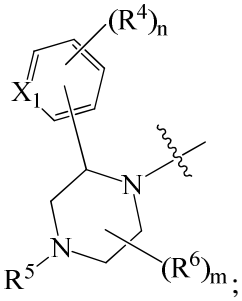
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 2: un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro-ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos

independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C=cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

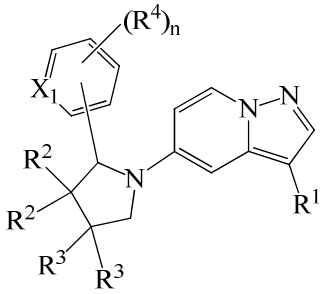
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2,

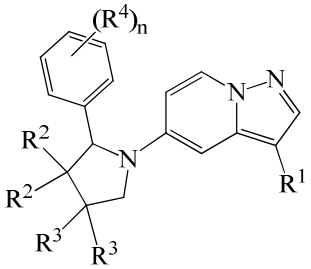
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 3: El compuesto según la Realización 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II):

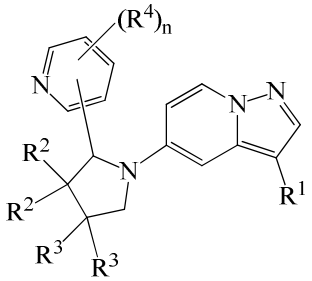


Fórmula (II).

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

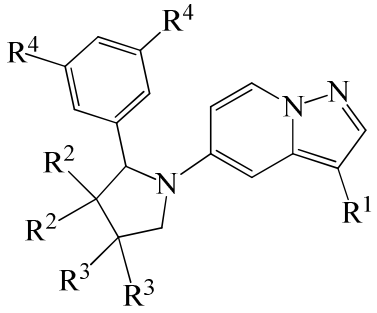


Fórmula (II- a)



Fórmula (II- b).

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



Fórmula (II- c).

Realización 6: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, en donde cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

Realización 7: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en donde cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, F, - CN, - $C(O)NH_2$, - OCF_3, - $OCHF_2$ y – OCH_2F.

Realización 8: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, - CN, - $C(O)NH_2$ y F, y en donde cada R^2 es H.

Realización 9: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 6, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R^2 es H.

Realización 10: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, en donde R^1 es - $C(O)NH_2$, - $C(O)N(R7)_2$ o - C(O)OR7.

Realización 11: El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde cada R^1 es - $C(O)NH_2$.

Realización 12: El compuesto de las Realizaciones 1 o 2 seleccionado a partir de: 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; ácido 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; ácido (R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; (R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo; (R)- 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; (R)- 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- (4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; ácido 5- (4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; ácido 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico; 5- (4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida, y 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

Realización 13: El compuesto de la Realización 1 seleccionado a partir de: 5- [2- (3-fluorofenil)piperidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- {2- [2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin- 1- il}pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; N- etil- 5-[(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3-carboxamida;
5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N,N- dimetilpirazolo[1,5-a]piridina- 3- carboxamida; N- tert- butil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3-fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4-fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- (2- hidroxietil)pirazolo[1,5- a]piridina- 3-carboxamida; 5- (4,4- difluoro- 2- {5- fluoro- 2- [(propan- 2-il)carbamoil]fenil}pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; 5- [(2R,4S)-4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo; 5- [(2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5-a]piridina- 3- carboxilato de etilo; N- {5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin-1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}carbamato de bencilo; 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3-fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- fenilpirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida; {5-[(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}urea; 5- [(2R,4R)- 2- (3- fluorofenil)- 4- hidroxipirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3-carboxamida; 5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5-a]piridina- 3- carboxamida, y (3S,5R)- 1- {3- carbamoilpirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}- 5-(3- fluorofenil)pirrolidina- 3- carboxamida.

Realización 14: El compuesto de la Realización 1 seleccionado a partir de: 5- ((2R,4S)- 2-(3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3-carboxamida.

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

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

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

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

Realización 19: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las realizaciones 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realización 20: El uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK, en el que la enfermedad o afección es el carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Realización 21: Un método para inhibir una kinasa TRK que comprende administrar a un sistema o un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos.

Realización 22: Un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK, que comprende administrar a un sistema o sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en el que la enfermedad o afección es el carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

Realización 23: Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad en donde está implicada la actividad kinasa de TRK, en el que la enfermedad se seleccionado de carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma.

Realización 24: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 17 y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

Realización 25: Una combinación de la realización 24, en donde la combinación es una combinación farmacéutica.

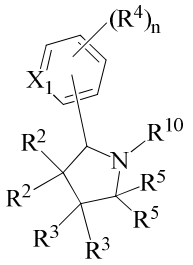
Realización 26: Una combinación de la realización 24, en el que el co-agente se selecciona de un agente quimioterapéutico, un agente anti-inflamatorio, un agente broncodilatador, y agentes antiproliferativos.

Realización 27: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Realización 28: Una combinación de la realización 27, en donde la combinación es una combinación farmacéutica.

Realización 29: Una combinación de la realización 27, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente quimioterapéutico, un agente anti-inflamatorio, un agente broncodilatador, y agentes antiproliferativos.

Realización 30: Los compuestos de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

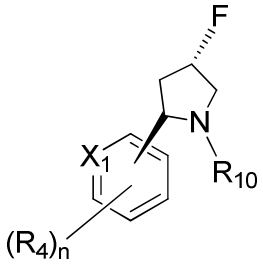
cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

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

n es 0, 1 o 2.

Realización 31: Compuestos de la Fórmula (A) de la Realización 30, en donde el compuesto de la Fórmula (A) son un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

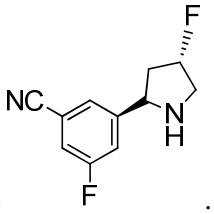
en donde:

X_1 es CH o N;

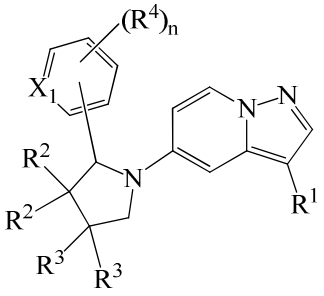
cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

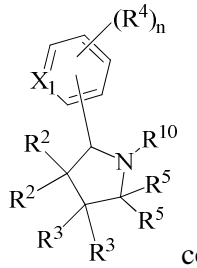
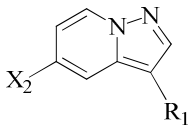
n es 0, 1 o 2.

Realización 32: Compuestos de la Fórmula (B) de la Realización 31, en donde el compuesto de la Fórmula (B) es  .

Realización 33: Compuestos de la Fórmula (II), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

preparados mediante un proceso que comprende acoplar en presencia de un catalizador una amina de la Fórmula A  con un compuesto de la Fórmula C 

(Fórmula A) (Fórmula C)

en donde:

X_1 es CH o N;

X_2 es I, Br o Cl;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

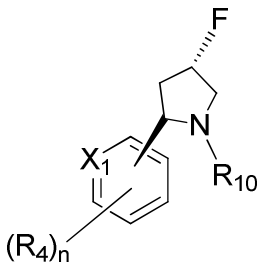
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

R^{10} es H, y

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

n es 0, 1 o 2.

Realización 34: tal compuesto de la Fórmula (II) de la Realización 33, la amina de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

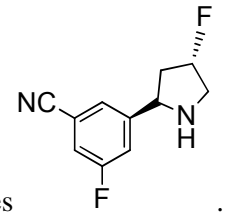
en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$,;

R^{10} es H, y

n es 0, 1 o 2.

Realización 35: Dichos compuestos de la Fórmula (B) de la realización 34, en donde el compuesto de la Fórmula (B) es 

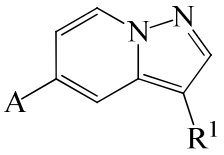
.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son únicamente para propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro

del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan como referencia para todo fin.

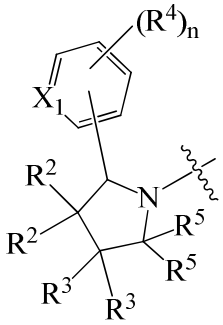
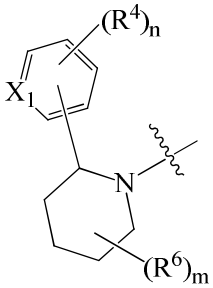
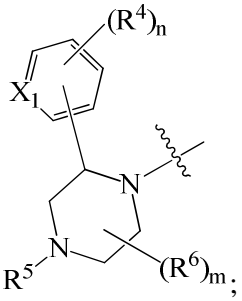
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, bencilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

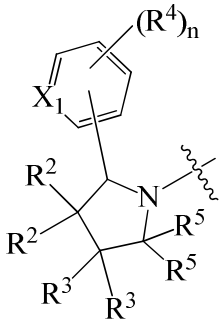
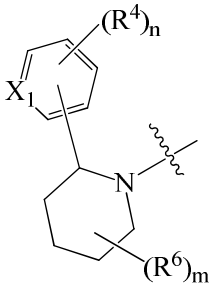
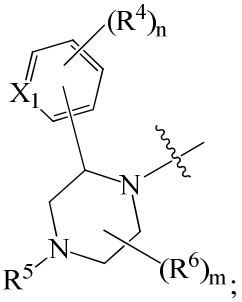
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

A es  ,  o  ;

X_1 es CH o N;

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

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y a R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - OR^7 y halo;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo o C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 - OH;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, fenilo, fenilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un C_3- C_6cicloalquilo

no sustituido, un C_3- C_6cicloalquilo sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6, un heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N, un heteroarilo de 5- miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O y N que es sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

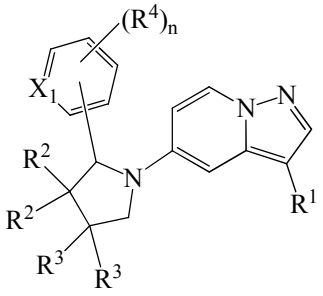
cada R^9 es un C_1- C_6alquilo y junto con el átomo N al que están fijados, forman un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros sustituido por 1- 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^6;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1 o 2,

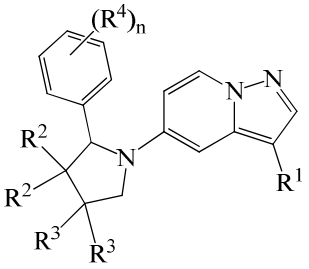
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

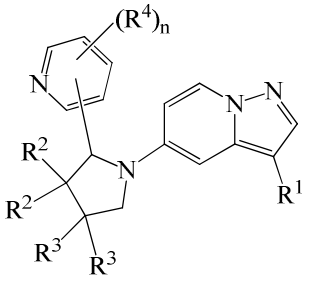


Fórmula (II)

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

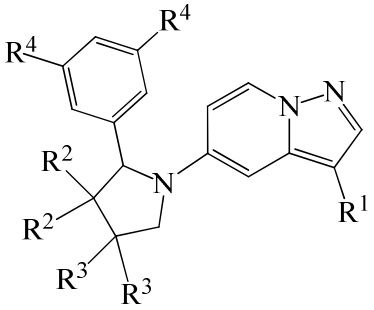


Fórmula (II-a)



Fórmula (II-b).

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



Fórmula (II-c).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo.

7. El compuesto de de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, F, - CN, - $C(O)NH_2$, - OCF_3, - $OCHF_2$ y – OCH_2F.

8. El compuesto de de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, - CN, - $C(O)NH_2$ y F, y en donde cada R^2 es H.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H y F, y en donde cada R^2 es H.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es - $C(O)NH_2$, - $C(O)N(R^7)_2$ o - $C(O)OR^7$.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es - $C(O)NH_2$.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 seleccionado a partir de:

5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo;
5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de (R)- etilo;
Ácido 5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico;
Ácido (R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxílico;
5- ((2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
(R)- 5- (4,4- difluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo;
5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo;
(R)- 5- (2- (3- carbamoil- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida, y

(R)- 5- (2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4,4- difluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

5- [2- (3- fluorofenil)piperidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida
5- {2- [2- (trifluorometil)fenil]pirrolidin- 1- il}pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
N- etil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N,N- dimetilpirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
N- tert- butil- 5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- (2- hidroxietil)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- (4,4- difluoro- 2- {5- fluoro- 2- [(propan- 2- il)carbamoil]fenil}pirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo;
5- [(2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo;
N- {5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}carbamato de bencilo;
5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]- N- fenilpirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
{5- [(2R,4S)- 4- fluoro- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il}urea;
5- [(2R,4R)- 2- (3- fluorofenil)- 4- hidroxipirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida, y

(3S,5R)- 1- {3- carbamoilpirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}- 5- (3- fluorofenil)pirrolidina- 3- carboxamida.

14. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:
5- ((2R,4S)- 2- (3- ciano- 5- fluorofenil)- 4- fluoropirrolidin- 1- il)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida.

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

16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:
5- [(2R,4S)- 4- ciano- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:
5- [(2R,4S)- 4- carbamoil- 2- (3- fluorofenil)pirrolidin- 1- il]pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxilato de etilo.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a -17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

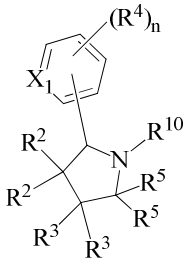
19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK, en donde la enfermedad o afección es el carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

20. Un método para inhibir una kinasa TRK que comprende administrar a un sistema o un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos.

21. Un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la kinasa TRK, que comprende administrar a un sistema o sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en el que la enfermedad o afección es el carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis o asma.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad en donde está implicada la actividad kinasa de TRK, en el que la enfermedad se selecciona de carcinoma papilar de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma.

23. Un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Fórmula A)

en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de H, C_1- C_6alquilo, - CN, - $C(O)N(R^7)_2$, - OR^7 y halo, o los dos R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo espiro- ciclopropilo unido a la pirrolidina;

o un R^2 y un R^3 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo fusionado a la pirrolidina;

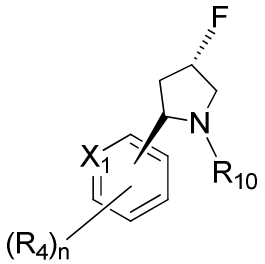
cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

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

n es 0, 1 o 2.

24. El compuesto de la Reivindicación 23, en donde el compuesto de la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (B),



Fórmula (B)

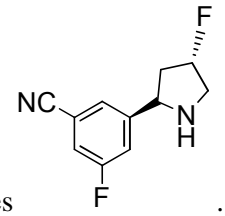
en donde:

X_1 es CH o N;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, halo, - OR^7, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6alquilo sustituido por 1- 3 halo, C_1- C_6alcoxilo sustituido por 1- 3 halo, - CN y - $C(O)N(R^7)_2$;

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

n es 0, 1 o 2.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde el compuesto de la fórmula (B) es 

.

LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA TRK

RESUMEN

La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa TRK.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
54539-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2012/026377	23/02/2012	25/02/2011
Applicant		
IRM LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

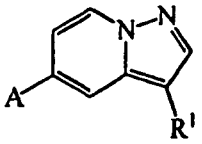
   PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINES AS TRK INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

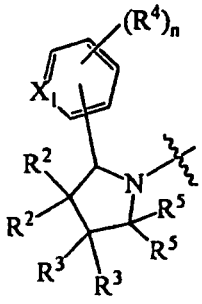
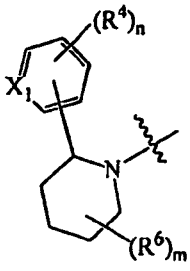
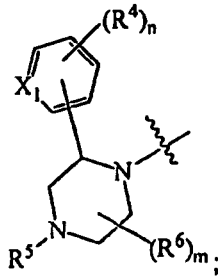
Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated TRK kinase activity.



Formula (I)

wherein:

A is  ,  or  ;

X_1 is CH or N;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/026377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/140128 A2 (IRM LLC [US]; ALBAUGH PAMELA A [US]; CHOI HA-SOON [US]; CHOPIUK GREGOR) 19 November 2009 (2009-11-19) page 217, paragraph 443 - paragraph 444 claim 1	1-25
A	WO 2010/048314 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; HAAS JULIA [US]; ANDREWS STEVEN W [US]; JIAN) 29 April 2010 (2010-04-29) claim 1	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 April 2012	11/05/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lewis, Sara

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/026377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009140128 A2	19-11-2009	AR 071778 A1	14-07-2010
		AU 2009246687 A1	19-11-2009
		CA 2722418 A1	19-11-2009
		CN 102056927 A	11-05-2011
		CO 6321286 A2	20-09-2011
		DO P2010000349 A	30-11-2010
		EA 201001774 A1	30-06-2011
		EC SP10010676 A	31-01-2011
		EP 2300469 A2	30-03-2011
		JP 2011520887 A	21-07-2011
		KR 20110016931 A	18-02-2011
		MA 32393 B1	01-06-2011
		PA 8826501 A1	21-04-2010
		PE 18492009 A1	21-12-2009
		SV 2010003733 A	05-07-2011
		TW 201012820 A	01-04-2010
		US 2011166133 A1	07-07-2011
		UY 31821 A	05-01-2010
		WO 2009140128 A2	19-11-2009
WO 2010048314 A1	29-04-2010	AR 074052 A1	22-12-2010
		AU 2009308465 A1	29-04-2010
		CA 2741313 A1	29-04-2010
		CN 102264736 A	30-11-2011
		EP 2350071 A1	03-08-2011
		JP 2012506446 A	15-03-2012
		KR 20110074617 A	30-06-2011
		TW 201020253 A	01-06-2010
		US 2011195948 A1	11-08-2011
		UY 32192 A	31-05-2011
		WO 2010048314 A1	29-04-2010