(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 545 610**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/60 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09832228 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2373169**

(54) Título: **Inhibidores de Syk de imidazopirazina**

(30) Prioridad:

08.12.2008 US 120587 P
23.12.2008 US 140514 P
09.09.2009 US 240979 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2015

(73) Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

(72) Inventor/es:

MITCHELL, SCOTT A.;
CURRIE, KEVIN S.;
BLOMGREN, PETER A.;
KROPF, JEFFREY E.;
LEE, SEUNG H.;
XU, JIANJUN;
STAFFORD, DOUGLAS G.;
HARDING, JAMES P.;
BARBOSA, ANTONIO J., JR.;
ZHAO, ZHONGDONG y
ARMISTEAD, DAVID M

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 545 610 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Syk de imidazopirazina

En el presente documento se proporcionan ciertas imidazopirazinas, composiciones y métodos para su fabricación y su uso.

Las proteína quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan sobre unas 500 proteínas. La Tirosina Quinasa Esplénica (Syk) es un miembro de la familia Syk de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de los linfocitos B así como de la activación, la señalización y la supervivencia de los linfocitos B maduros.

Syk es una tirosina quinasa no asociada al receptor que desempeña papeles críticos en la señalización mediada por inmunorreceptor y por integrina en diversos tipos celulares, incluyendo linfocitos B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales, plaquetas y osteoclastos. Los inmunorreceptores como se describen en el presente documento incluyen los inmunorreceptores clásicos y las moléculas similares a inmunorreceptores. Los inmunorreceptores clásicos incluyen los receptores de antígenos de los linfocitos B y de los linfocitos T así como diversos receptores de inmunoglobulinas (receptores FC). Las moléculas similares a inmunorreceptores están relacionadas estructuralmente con los inmunorreceptores o bien participan en rutas de transducción de señales similares y están principalmente implicadas en las funciones inmunes no adaptativas, incluyendo la activación de neutrófilos, el reconocimiento de los linfocitos citolíticos naturales y la actividad de los osteoclastos. Las integrinas son receptores de la superficie celular que desempeñan papeles clave en el control de la adhesión y de la activación de los leucocitos tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

La unión de ligando da lugar a la activación de los inmunorreceptores y de las integrinas, que da como resultado que las quinasas de la familia Src se activen, y la fosforilación de los motivos de inmunorreceptor activable por tirosina (ITAM) en la cara citoplasmática de los adaptadores transmembrana asociados al receptor. Syk se une a los motivos ITAM fosforilados de los adaptadores, dando lugar a la activación de Syk y a la posterior fosforilación y activación de rutas de señalización aguas abajo.

Syk es esencial para la activación de los linfocitos B a través de la señalización del receptor de linfocito B (BCR). Syk se vuelve activada tras la unión al BCR fosforilado y de esta manera inicia los eventos de señalización temprana que siguen a la activación del BCR. La señalización de los linfocitos B a través del BCR puede dar lugar a un amplio intervalo de salidas biológicas, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y la duración de las señales del BCR deben regularse de manera precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede producir la activación desregulada de los linfocitos B y/o la formación de auto-anticuerpos patogénicos que dan lugar a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los ratones que carecen de Syk mostraron maduración dañada de los linfocitos B, producción disminuida de inmunoglobulinas, respuestas inmunes comprometidas linfocitos T-dependientes y atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras la estimulación del BCR.

Una gran cantidad de evidencias apoyan el papel de los linfocitos B y del sistema inmune humoral en la patogenia de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los terapéuticos basados en proteínas (tales como Rituxan) desarrollados para mermar los linfocitos B representan una aproximación al tratamiento de un número de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Se sabe que los autoanticuerpos y sus complejos inmunes resultantes desempeñan papeles patogénicos en una enfermedad autoinmune y/o en una enfermedad inflamatoria. La respuesta patogénica a estos anticuerpos es dependiente de la señalización a través de los Receptores FC, que es, a su vez, dependiente de Syk. Debido al papel de Syk en la activación de los linfocitos B, así como de la señalización dependiente de FcR, los inhibidores de Syk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B, incluyendo la producción de autoanticuerpos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de Syk en las células se propone como un tratamiento para la enfermedad autoinmune a través de sus efectos en la producción de autoanticuerpos.

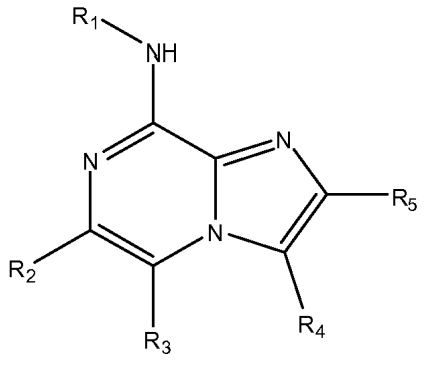
Syk también desempeña un papel clave en la degradación de los mastocitos mediada por FCεRI y la activación de los eosinófilos. De esta manera, Syk está implicada en los trastornos alérgicos incluyendo el asma. Syk se une a la cadena gamma fosforilada del FCεRI a través de sus dominios SH2 y es esencial para la señalización aguas abajo. Los mastocitos deficientes en Syk demuestran una degranulación y una secreción de ácido araquidónico y de citocina defectuosas. Esto también se ha mostrado para agentes farmacológicos que inhiben la actividad Syk en mastocitos. El tratamiento con oligonucleótidos Syk antisentido inhibe la infiltración inducida por antígeno de los eosinófilos y de los neutrófilos en un modelo animal de asma. Los eosinófilos deficientes en Syk también muestran una activación dañada en respuesta a la estimulación de FCεRI. Por lo tanto, los inhibidores de moléculas pequeños de Syk serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia incluyendo asma.

Syk también se expresa en mastocitos y en monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Syk en ratones está asociada con una activación dañada de mastocitos mediada por IgE, que es una disminución marcada de la liberación del TNF-alfa y de otras citocinas inflamatorias.

Los inhibidores de la Syk quinasa también han demostrado inhibir la degranulación de los mastocitos en ensayos basados en células. Adicionalmente, unos inhibidores de Syk han demostrado inhibir la anafilaxis cutánea pasiva inducida por antígeno, la broncoconstricción y el edema bronquial en ratas.

De esta manera, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos, de enfermedades autoinmunes y de enfermedades inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénico idiopático (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonaria obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y asma. Además, se ha informado que Syk desempeña un papel importante en la señalización tónica independiente de ligando a través del receptor del linfocito B, conocida como ser una señal de supervivencia importante en los linfocitos B. De esta manera, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para tratar ciertos tipos de cáncer, incluyendo linfoma de linfocitos T y leucemia.

Se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula (I) como se define en las reivindicaciones y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula (I):

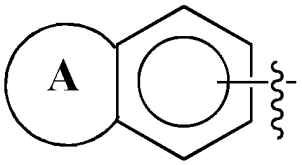


(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

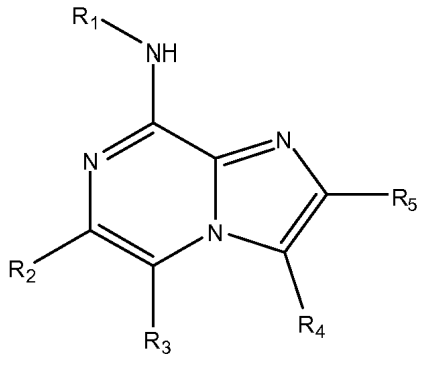
halo,
hidroxi,
carboxi,
ciano,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
cicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de acilo, halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno, dos o tres grupos halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y oxo,
heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno, dos o tres grupos halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y oxo,
heteroarilo,
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
$-C(O)NR_6R_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
$-S(O)_2NR_6R_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi, con la condición de que al menos uno de R_6 y R_7 no sea hidrógeno,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo y heterocicloalquilo,
heteroariloxi, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

R_1 es



en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos tiene de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R_2 se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 se elige de hidrógeno, alquilo inferior y halo;
R_4 se elige de hidrógeno y alquilo inferior; y
R_5 es hidrógeno,
con la condición de que
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(4-etipiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-oxopiperazin-1-il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con -(CO)NHR$_6$ donde R_6 es arilo opcionalmente sustituido;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con
-(CO)NR$_8$R$_9$ donde R_8 y R_9 tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R_8 es hidrógeno, metilo o etilo y R_9 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo elegido de metilo, metoxi y halo o
-(SO)NHR$_{10}$ donde R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R_2 no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es clorofenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o NH(CO)NHR$_{12}$ donde R_{12} está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 está fenil sustituido con piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R_2 no es 3-aminofenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-clorofenilo, entonces R_2 no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R_2 no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenilo o 4-(2-hidroxipropan-2-il)fenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con -(CO)NR$_8$R$_9$ donde R_8 es hidrógeno y R_9 es hidrógeno, metilo o arilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo elegido de metilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es 4-carbamoilfenilo, entonces R_1 no es 4-(hidroximetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il)-3-metilfenilo, 3-metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-propoxifenilo, 4-(propilcarbamoil)fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il)fenilo, 3-metoxi-4-(1 H-pirazol-5-il)fenilo,
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es piridin-3-ilo sustituido con carbamoilo, entonces R_1 no es 3,4-dimetoxifenilo,
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con metilo y sustituido adicionalmente con -(CO)NR$_8$R$_9$ donde R_8 es hidrógeno y R_9 es 4-(metilcarbamoil)fenilo, y
además con la condición de que R_2 no está fenil sustituido con -NHC(O)R$_{11}$ donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

También se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula I:

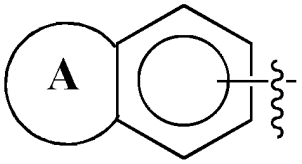


(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
carboxi,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, amino opcionalmente sustituido y oxo,
heteroarilo,
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
$-C(O)NR_6R_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
$-S(O)_2NR_6R_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi, con la condición de que al menos uno de R_6 y R_7 no sea hidrógeno,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo y heterocicloalquilo,
heteroariloxi, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

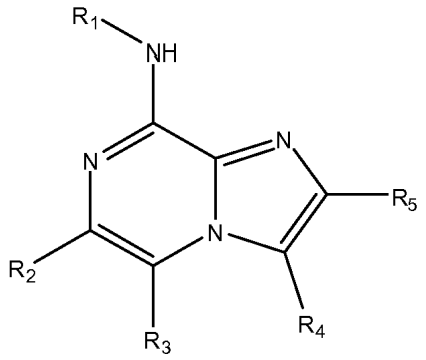
R_1 es



en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos tiene de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R_2 se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 es hidrógeno;
R_4 es hidrógeno; y
R_5 es hidrógeno,
con la condición de que
si R_1 es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con $-(CO)NHR_6$ donde R_6 es arilo opcionalmente sustituido;
si R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con
$-(CO)NR_8R_9$ donde R_8 y R_9 tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R_8 es hidrógeno y R_9 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o

-(SO)NHR$_{10}$ donde R$_{10}$ es fenilo opcionalmente sustituido;
si R$_1$ es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R$_2$ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R$_1$ es clorofenilo, entonces R$_2$ no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o NH(CO)NR$_{12}$ donde R$_{12}$ está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R$_1$ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R$_2$ no es 3-aminofenilo;
si R$_1$ es 4-clorofenilo, entonces R$_2$ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
si R$_1$ es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R$_2$ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y además con la condición de que R$_2$ no está fenil sustituido con -NHC(O)R$_{11}$ donde R$_{11}$ es arilo opcionalmente sustituido.

También se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula I:

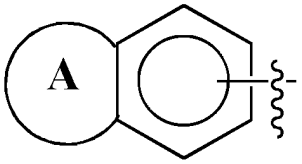


(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R$_1$ está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior,
alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido; o

R$_1$ es



en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos tiene de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R$_2$ se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido;
R$_3$ es hidrógeno;
R$_4$ es hidrógeno; y
R$_5$ es hidrógeno,
con la condición de que
si R$_1$ es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R$_2$ no está fenil sustituido con -(CO)NHR$_6$ donde R$_6$ es arilo opcionalmente sustituido;
si R$_1$ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R$_2$ no está fenil sustituido con
-(CO)NR$_8$R$_9$ donde R$_8$ y R$_9$ tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R$_8$ es hidrógeno y R$_9$ es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente

sustituido, o
-(SO)NHR$_{10}$ donde R$_{10}$ es fenilo opcionalmente sustituido;
si R$_1$ es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R$_2$ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R$_1$ es clorofenilo, entonces R$_2$ no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o NH(CO)NR$_{12}$ donde R$_{12}$ está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R$_1$ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R$_2$ no es 3-aminofenilo;
si R$_1$ es 4-clorofenilo, entonces R$_2$ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
si R$_1$ es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R$_2$ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y además con la condición de que R$_2$ no está fenil sustituido con -NHC(O)R$_{11}$ donde R$_{11}$ es arilo opcionalmente sustituido.

También se proporciona una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química como se define en las reivindicaciones junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de vehículos, adyuvantes y excipientes.

También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química.

También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad elegida de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas y trastornos alérgicos que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de la al menos una entidad química. También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para tratar a un paciente que tiene enfermedad de riñón poliquístico que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

También se desvela un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de al menos una entidad química descrita en el presente documento, suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas al agente quimioterapéutico.

También se proporciona un método para inhibir la hidrólisis de ATP, comprendiendo el método hacer contactar células que expresan Syk con al menos una entidad química como se define en las reivindicaciones en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de la hidrólisis de ATP *in vivo.*

También se proporciona un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende hacer contactar la muestra con al menos una identidad química como se define en las reivindicaciones bajo condiciones que permitan la detección de la actividad de Syk y la determinación de la misma de la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

También se proporciona un método para inhibir la actividad de los linfocitos B que comprende hacer contactar las células que expresan Syk con al menos una entidad química como se define en las reivindicaciones descritas en el presente documento en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable la actividad de los linfocitos B *in vitro.*

Como se usa en el presente documento, cuando cualquier variable ocurre más de una vez en una fórmula química, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cualquier otra ocurrencia. De acuerdo con el significado usual de “un/una” y “el/la” en las patentes, la referencia a, por ejemplo, “una” quinasa o “la” quinasa incluye a una o más quinasas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos se entiende generalmente que tienen los significados como se expone a continuación, excepto en el grado en que el contexto en que se usan indique lo contrario. Las siguientes abreviaciones y términos tienen los significados indicados por todo el proceso:

Un guión (“-“) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, -CONH$_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Por “opcional” u “opcionalmente” se entiende que el evento o la circunstancia posteriormente descritos puede o puede no ocurrir, y que la descripción incluye ejemplos donde el evento o circunstancia se da y ejemplos en los que no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” abarca tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no se entienden para introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que son estéricamente impracticables, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

“Alquilo” abarca una cadena recta y una cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C_1-C_6 abarca tanto un alquilo de cadena recta como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El alquileno es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos restos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileno tendrán normalmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C_0 indica un enlace covalente y alquileno C_1 es un grupo metileno. Cuando un resto alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos se entiende que se incluyen; de esta manera, por ejemplo, “butilo” significa que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; “propilo” incluye n-propilo e isopropilo. “Alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

“Alquenilo” indica un grupo alquilo de cadena recta o ramificada insaturada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la retirada de una molécula de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes del alquilo parental. El grupo puede estar en configuración cis o bien trans sobre el doble o dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono.

“Cicloalquilo” indica un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, normalmente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como grupos de anillos saturados puenteados y enjaulados tales como el norbornano.

Por “alcoxi” se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi tendrán normalmente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. “Alcoxi inferior” se refiere a los grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

“Aminocarbonilo” abarca un grupo de la fórmula $-(C{=}O)NR_aR_b$ donde se R_a y R_b eligen independientemente de hidrógeno y los sustituyentes opcionales para “amino sustituido” descritos a continuación.

“Acilo” se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, en los que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se ha descrito en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluyéndose en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C{=}O)$-.

Por “alcoxicarbonilo” se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. De esta manera un grupo C_1-C_6-alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector carbonilo.

Por “amino” se entiende el grupo $-NH_2$.

“Arilo” abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;
sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y
sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. Para tales fusionados, los sistemas de anillos bicíclicos en los que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de los derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de los radicales de hidrocarburo policíclico univalente cuyos nombres acaban en “-ilo” por retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El arilo, sin embargo, no abarca o se superpone de ninguna forma con el heteroarilo, definido separadamente a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusiona con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillos

resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

El término “ariloxi” se refiere al grupo -O-arilo.

El término “halo” incluye fluoro-, cloro-, bromo- y yodo- y el término “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

“Heteroarilo” abarca:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, con los átomos de carbono restantes siendo carbono; y
anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, con los restantes átomos del anillo siendo carbono y en los que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos fusionados en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarilo excede 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y de O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a (como se numeran desde la prioridad asignada a la posición de unión 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, tiazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de los radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres acaban en “-ilo” por retirada de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca o se superpone con el arilo como se define anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

El término “heteroariloxi” se refiere al grupo -O-heteroarilo.

Por “heterocicloalquilo” se entiende un anillo alifático único, normalmente con 3 a 7 átomos de carbono, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como se numera desde la prioridad asignada a la posición de unión 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperzinilo. Los grupos morfolino también se contemplan, incluyendo 2-morfolino y 3-morfolino (numerados en los que el oxígeno es la prioridad asignada 1). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

“Heterocicloalquilo” también incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que ninguno de los anillos es aromático y en los que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos bicíclico contiene al menos 2 átomos de carbono además de los 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “heterocicloalquiloxi” se refiere al grupo -O-heterocicloalquilo.

“el término “nitro” se refiere al grupo $-NO_2$.

El término “fosfono” se refiere al grupo $-PO_3H_2$.

“Tiocarbonilo” se refiere al grupo -C(=O)SH.

La frase “tiocarbonilo opcionalmente sustituido” incluye los siguientes grupos: -C(=O)S-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -C(=O)S-(arilo opcionalmente sustituido), -C(=O)S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -C(=O)S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido)

El término “sulfanilo” incluye los grupos: -S-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, el sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C_1-C_6.

El término “sulfinilo” incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término “sulfonilo” incluye los grupos: -S(O_2)-H, -S(O_2)-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido); y -S(O_2)-(amino opcionalmente sustituido).

El término “sustituido”, como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable se entiende que implica un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y la posterior formulación como un agente que tiene al menos utilidad práctica. Salvo que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, ha de entenderse que cuando se lista el (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura central está en la porción alquilo.

Las frases alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo “sustituidos” (incluyendo sin limitación los grupos dihidroxibenzoxazinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobenzodiazolilo, dihidroindolilo, pirimidinilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzotiozolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, oxanilo, piridinilo, oxazolilo, piperazinilo y piradazinilo), salvo que se defina expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo (incluyendo sin limitación dihidroxibenzoxazinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobenzodiazolilo, dihidroindolilo, pirimidinilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzotiozolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, oxanilo, piridinilo, oxazolilo, piperazinilo y piradazinilo) en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente elegido independientemente de:

-R^a, -OR^b, -O(alquilo C_1-C_2)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, oxo (como un sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -SOR^a, SO_2R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y –$NR^cSO_2R^a$,
donde R^a se elige de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^b se elige de H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^c se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o
R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_4-, heteroaril-alquil C_1-C_4-, haloalquil C_1-C_4-, -Oalquilo C_1-C_4, -Oalquilfenilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-OH, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4, Ohaloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, -NH_2, -alquil C_1-C_4-NH_2, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el heteroarilo), -CO_2H, -C(O)Oalquilo C_1-C_4, -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -$CONH_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, -SO_2(alquilo C_1-C_4), -SO_2 (fenilo), -SO_2(haloalquilo C_1-C_4), -SO_2NH_2, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), -$NHSO_2$ (fenilo) y -$NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4).

La frase “acilo sustituido” se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en los que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos son como se describe en el presente documento.

La frase “alcoxi sustituido” se refiere a un alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en el que “alquilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “alcoxicarbonilo sustituido” se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en el que el grupo se une a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en el que “alquilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “ariloxi sustituido” se refiere a un ariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(arilo sustituido)) en el que “arilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “heteroariloxi sustituido” se refiere a un heteroariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(heteroarilo sustituido)) en el que “heteroarilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “cicloalquiloxi sustituido” se refiere a un cicloalquiloxi en el que el constituyente cicloalquilo está sustituido (es decir, -O-(cicloalquilo sustituido)) en el que “cicloalquilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “heterocicloalquiloxi sustituido” se refiere a un heterocicloalquiloxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(heterocicloalquilo sustituido)) en el que “heterocicloalquilo sustituido” es como se describe en el presente documento.

La frase “amino sustituido” se refiere al grupo $-NHR^d$ o NR^dR^d donde cada R^d se elige independientemente de hidroxi, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, con la condición de que R^d puede ser hidroxilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente elegido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, -O(alquilo C_1-C_2)O- (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, COR^b, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, SO_2R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,
donde R^a se elige de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^b se elige de H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^c se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o
R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4, arilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_4-, heteroaril-alquil C_1-C_4-, haloalquil C_1-C_4-, -Oalquilo C_1-C_4, -Oalquilfenilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-OH, -Ohaloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, $-NH_2$, -alquil C_1-C_4-NH_2, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)Oalquilo C_1-C_4, -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, $-SO_2$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo) y $-NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4); y
en los que acilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo opcionalmente sustituidos son como se define en el presente documento.

La frase “amino sustituido” también se refiere a los N-óxidos de los grupos $-NHR^d$ y NR^dR^d cada uno como se describe anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros únicos, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede conseguirse, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, tales compuestos incluyen las formas Z- y E- (o las formas cis- y trans-) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Donde los compuestos descritos en el presente documento existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Tales compuestos también incluyen las formas cristalinas incluyendo polimorfos y clatratos.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen las formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos sin solvatar (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. “Forma cristalina”, “polimorfo” y “forma nueva” pueden usarse intercambiablemente en el presente documento y se entiende que incluyen todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos sin solvatar (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos, salvo que se refiera a una forma cristalina o amorfa particular. Los compuestos de Fórmula I también incluyen las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos recitados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos.

Las entidades químicas incluyen, pero no están limitadas a los compuestos descritos en el presente documento y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, las frases “entidad química” y “entidades químicas” también abarcan las sales farmacéuticamente aceptables.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, pero no están limitadas a las sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como las sales con un ácido orgánico, tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato tales como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4 y las sales similares. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. A la inversa, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácidas a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Un “solvato” se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término “compuesto” se entiende que incluye solvatos de los compuestos. Similarmente, “sales” incluye solvatos de sales. Los solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y semihidratos.

Un “quelato” se forma por la coordinación de un compuesto a un ión metálico en dos (o más) puntos. El término “compuesto” se entiende que incluye los quelatos de compuestos. Similarmente, “sales” incluye quelatos de sales.

Un “complejo no covalente” se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en los que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede darse a través de interacciones de Van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamado enlace iónico). Tales complejos no iónicos se incluyen en el término “compuesto”.

La frase “puente de hidrógeno” se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor del puente de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como un donante del puente de hidrógeno). Los donantes y aceptores del puente de hidrógeno adecuados son bien conocidos en la química de la medicina (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, “Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals”, Accounts of Chemical Research, 17, págs. 320-326 (1984)).

“Aceptor del puente de hidrógeno” se refiere a un grupo que comprende un oxígeno o un nitrógeno, especialmente un oxígeno o un nitrógeno que está hibridado en sp^2, un oxígeno de un éter o el oxígeno de un sulfóxido o de un N-óxido.

La frase “donante del puente de hidrógeno” se refiere a un oxígeno, un nitrógeno o un carbono heteroaromático que lleva un grupo hidrógeno que contiene un nitrógeno de un anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno de un anillo.

Como se usa en el presente documento los términos “grupo”, “radical” o “fragmento” son sinónimos y se entiende que indican grupos funcionales de moléculas que pueden unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

La frase “principio activo” se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un “principio activo” es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo un principio activo puede ser un terapéutico anti-cáncer.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” de una entidad química descrita en el presente documento significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, ralentizar la progresión de la enfermedad o la prevención de la enfermedad por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Syk. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, ralentizar detectablemente o parar el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para encoger un tumor. En algunas circunstancias un paciente que padece un cáncer puede no presentar síntomas o estar afectado. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de

células cancerosas o de marcadores del cáncer en la sangre, el suero o los tejidos del paciente. En los compuestos para usar en los métodos descritos en el presente documento para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser también una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para ralentizar detectablemente la progresión de la enfermedad, o prevenir al paciente al cual se le da la entidad química de presentar síntomas de los trastornos alérgicos y/o las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y/o la respuesta inflamatoria aguda. En algunos usos descritos en el presente documento para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser también una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o un tipo celular en la sangre o en el suero del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir significativamente la actividad de los linfocitos B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir el nivel del anticuerpo del receptor anti-acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia gravis.

El término “inhibición” indica una disminución significativa en la actividad de base de una actividad o un proceso biológicos. “Inhibición de la actividad de Syk” se refiere a una disminución en la actividad de Syk como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, con respecto a la actividad de Syk en ausencia de la al menos una entidad química. La disminución en la actividad pude deberse a la interacción directa del compuesto con Syk o deberse a la interacción de la entidad o entidades químicas descritas en el presente documento con uno o más otros factores que a su vez afectan a la actividad de Syk. Por ejemplo, la presencia de la entidad o entidades químicas puede disminuir la actividad de Syk uniéndose directamente a la Syk, causando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de Syk o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de Syk presente en la célula u organismo.

La inhibición de la actividad de Syk también se refiere a la inhibición observable de la actividad de Syk en un ensayo bioquímico convencional para la actividad de Syk, tal como el ensayo de la hidrólisis de ATP descrito a continuación. En algunas realizaciones, la entidad química descrita en el presente documento tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 100 nanomolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 10 nanomolar.

“Inhibición de la actividad de los linfocitos B” se refiere a una disminución en la actividad de los linfocitos B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, con respecto a la actividad de los linfocitos B en la ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk o con uno o más factores que a su vez afectan a la actividad de los linfocitos B.

La inhibición de la actividad de los linfocitos B también se refiere a la inhibición observable de la expresión del CD86 en un ensayo convencional tal como el ensayo descrito a continuación. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 500 nanomolar.

“Actividad de los linfocitos B” también incluye la activación, la redistribución, la reorganización o la limitación de uno o más receptores de membrana de los linfocitos B, o inmunoglobulinas unidas a la membrana, por ejemplo, IgM, IgG e IgD. La mayoría de los linfocitos B también tienen receptores de membrana para la porción Fc de la IgG en la forma de complejos antígeno-anticuerpo o bien IgG agregadas. Los linfocitos B también llevan receptores de membrana para los componentes activados del complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y Clq. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas unidas a la membrana tienen movilidad en la membrana y pueden someterse a redistribución y a limitación que puede iniciar la transducción de señales.

La actividad de los linfocitos B también incluye la síntesis o la producción de los anticuerpos o de las inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas se sintetizan por las series de linfocitos B y tienen características estructurales y unidades estructurales comunes. Se reconocen cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, en la base a las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas incluyendo la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos para un antígeno dado pueden detectarse en todas o en muchas clases de inmunoglobulinas o pueden restringirse a una única clase o subclase de inmunoglobulina. Los autoanticuerpos o los anticuerpos autoinmunes pueden pertenecer igualmente a una o a varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos para la IgG) se reconocen normalmente como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

Además, la actividad de los linfocitos B se entiende que incluye una serie de eventos que dan lugar a la expansión clonal de los linfocitos B (proliferación) desde los linfocitos B precursores y la diferenciación en células plasmáticas sintetizadores de anticuerpos que tienen lugar junto con la unión de antígenos y con las señales de citocinas de otras células.

"Inhibición de la proliferación de los linfocitos B" se refiere a la inhibición de la proliferación de linfocitos B anormales, tales como linfocitos B cancerosos, por ejemplo linfocitos B de linfoma y/o inhibición de linfocitos B normales no enfermos. La frase "inhibición de la proliferación de los linfocitos B" indica cualquier disminución significativa en el número de linfocitos B, *in vitro* o bien *in vivo.* De esta manera una inhibición de la proliferación de los linfocitos B *in vitro* sería cualquier disminución significativa en el número de linfocitos B en una muestra *in vitro* puesta en contacto con al menos una entidad química descrita en el presente documento si se compara con una muestra pareada sin poner en contacto con la entidad o entidades químicas.

La inhibición de la proliferación de los linfocitos B también se refiere a la inhibición observable de la proliferación de los linfocitos B en un ensayo convencional de incorporación de timidina para la proliferación de los linfocitos B, tal como el ensayo descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor de o igual a 500 nanomolar.

Una "alergia" o un "trastorno alérgico" se refiere a la hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las condiciones alérgicas inducen eccema, rinitis alérgica o rinitis, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias alimenticias y otras afecciones atópicas.

"Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por la inflamación, el estrechamiento de las vías respiratorias y la reactividad aumentada de las vías inflamatorias a los agentes inhalados. El asma se asocia frecuentemente, aunque no exclusivamente con síntomas atópicos o alérgicos.

Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico convencional de significancia estadística tal como el ensayo de la T de Student, donde $p < 0,05$.

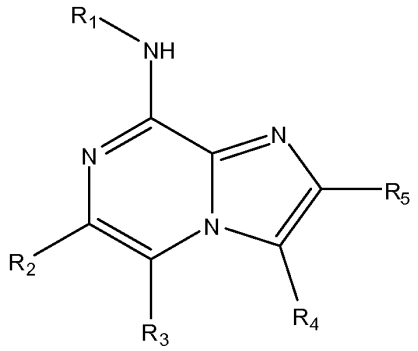
Una "enfermedad responsable de la inhibición de la actividad de Syk" es una enfermedad en la que inhibir la Syk quinasa proporciona un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, la disminución en la progresión de la enfermedad, la prevención o el retraso de la aparición de la enfermedad o la inhibición de la actividad aberrante de ciertos tipos celulares (monocitos, linfocitos B y mastocitos).

"Tratamiento" o medios para tratar significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

a) prevenir la enfermedad, esto es, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
b) inhibir la enfermedad;
c) ralentizar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
d) aliviar la enfermedad, esto es, producir la regresión de los síntomas clínicos.

"Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será el sujeto de tratamiento, observación u experimento. Los compuestos para usar en los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en la terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones el paciente es humano; y en algunas realizaciones el paciente se elige de gatos y perros.

Se desvela al menos una entidad química elegida de compuestos de Fórmula I:



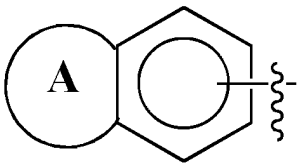
(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
carboxi,
ciano,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de acilo, halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno, dos o tres grupos halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y oxo,
heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno, dos o tres grupos halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y oxo,
heteroarilo,
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
$-C(O)NR_6R_7$ donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
$-S(O)_2NR_6R_7$ donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi, con la condición de que al menos uno de R_6 y R_7 no sea hidrógeno,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo y heterocicloalquilo,
heteroariloxi, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

R_1 es



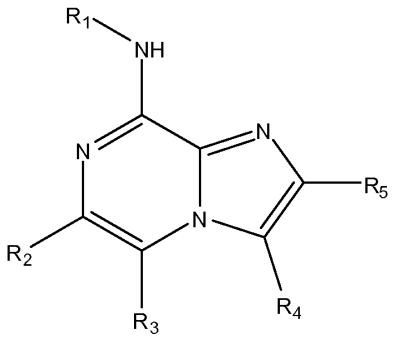
en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos tiene de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R_2 se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 se elige de hidrógeno, alquilo inferior y halo;
R_4 se elige de hidrógeno y alquilo inferior; y
R_5 es hidrógeno,
con la condición de que
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(4-etipiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-oxopiperazin-1-il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con $-(CO)NHR_6$ donde R_6 es arilo opcionalmente sustituido;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con
$-(CO)NR_8R_9$ donde R_8 y R_9 tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R_8 es hidrógeno, metilo o etilo y R_9 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo elegido de metilo, metoxi y halo o
$-(SO)NHR_{10}$ donde R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R_2 no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es clorofenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o $NH(CO)NHR_{12}$ donde R_{12} está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 está fenil sustituido con piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R_2 no es 3-aminofenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-clorofenilo, entonces R_2 no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y

si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R_2 no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenilo o 4-(2-hidroxipropan-2-il)fenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con -(CO)NR_8R_9 donde R_8 es hidrógeno y R_9 es hidrógeno, metilo o arilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo elegido de metilo;
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es 4-carbamoilfenilo, entonces R_1 no es 4-(hidroximetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il)-3-metilfenilo, 3-metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-propoxifenilo, 4-(propilcarbamoil)fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-(1H-imidazol-2-il)fenilo, 3-metoxi-4-(1H-pirazol-5-il)fenilo,
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es piridin-3-ilo sustituido con carbamoilo, entonces R_1 no es 3,4-dimetoxifenilo,
si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con metilo y sustituido adicionalmente con -(CO)NR_8R_9 donde R_8 es hidrógeno y R_9 es 4-(metilcarbamoil)fenilo, y
además con la condición de que R_2 no está fenil sustituido con -NHC(O)R_{11} donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_3 se elige de hidrógeno, metilo, etilo y cloro. En algunas realizaciones, R_3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_4 se elige de hidrógeno y metilo. En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno.

También se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de fórmula I:

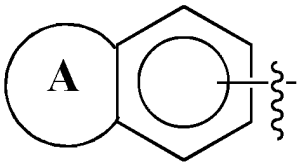


(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
carboxi,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, amino opcionalmente sustituido y oxo,
heteroarilo,
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
-C(O)NR_6R_7 donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
-$S(O)_2NR_6R_7$ donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi, con la condición de que al menos uno de R_6 y R_7 no sea hidrógeno,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo y heterocicloalquilo,
heteroariloxi, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

R_1 es



en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos que tiene de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R_2 se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 es hidrógeno;
R_4 es hidrógeno; y
R_5 es hidrógeno,
con la condición de que
si R_1 es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con -(CO)NHR$_6$ donde R_6 es arilo opcionalmente sustituido;
si R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con
-(CO)NR$_8$R$_9$ donde R_8 y R_9 tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R_8 es hidrógeno y R_9 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o
-(SO)NHR$_{10}$ donde R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido;
si R_1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R_2 no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R_1 es clorofenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o NH(CO)NR$_{12}$ donde R_{12} está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R_1 es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R_2 no es 3-aminofenilo;
si R_1 es 4-clorofenilo, entonces R_2 no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
si R_1 es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R_2 no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y además con la condición de que R_2 no está fenil sustituido con -NHC(O)R$_{11}$ donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
carboxi,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, amino opcionalmente sustituido y oxo,
heteroarilo,
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
-C(O)NR$_6$R$_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
-S(O)$_2$NR$_6$R$_7$ donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi, con la condición de que al menos uno de R_6 y R_7 no sea hidrógeno,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo y heterocicloalquilo,
heteroariloxi, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

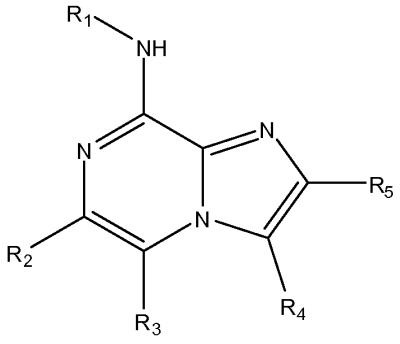
halo,
hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo,
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo, y
-C(O)NR_6R_7 en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con hidroxi,
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi y alcoxi inferior, y
alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.

También se desvela al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula I:

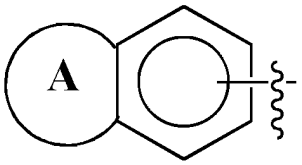


(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y alquilo inferior,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y amino opcionalmente sustituido, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido; o

R_1 es

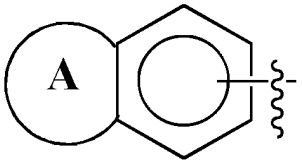


en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos teniendo de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos;
R_2 se elige de arilo opcionalmente sustituido y de heteroarilo opcionalmente sustituido; R_3 es hidrógeno;
R_4 es hidrógeno; y
R_5 es hidrógeno,

con la condición de que
si R_1 es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con -(CO)NHR_6 donde R_6 es arilo opcionalmente sustituido;
si R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con
-(CO)NR_8R_9 donde R_8 y R_9 tomados juntos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R_8 es hidrógeno y R_9 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o
-(SO)NHR_{10} donde R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido;
si R_1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, entonces R_2 no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, furanilo o 3-(hidroxietilcarbamoil)fenilo;
si R_1 es clorofenilo, entonces R_2 no está fenil sustituido con piperidin-1-il-carbonilo o NH(CO)NR_{12} donde R_{12} está fenil sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
si R_1 es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R_2 no es 3-aminofenilo;
si R_1 es 4-clorofenilo, entonces R_2 no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
si R_1 es 4-(2-hidroxi-etil)fenilo o 4-(hidroxietil)fenilo, entonces R_2 no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y además con la condición de que R_2 no está fenil sustituido con -NHC(O)R_{11} donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

halo,
hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y amino opcionalmente sustituido; o
R_1 es



en el que A se elige de grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de cuyos grupos teniendo de 5 a 7 átomos de anillo incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos estando opcionalmente sustituidos.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi y amino opcionalmente sustituido, y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 está fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
alcoxi inferior y
alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 se elige de (1-hidroxiciclobutil)fenilo, (1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilo, (2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilo, (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilo, (2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxifenilo, (2-hidroxietil)(metil)amino)-3-metoxifenilo, (2-metoxietil)(metil)amino)-3-metoxifenilo, (1-hidroxietil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroximetil-3-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(dimetilamino)propoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroxipropoxi-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxi-1,1-

dimetiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-metoxi-3-(pirrolidin-1-yl)fenilo, 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)fenilo, 4-(4-hidroxipiperidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiacetidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropan-2-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxifenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxi-3-metilpiperidinil)fenilo y 3-hidroximetilfenilo.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
alcoxi inferior opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi,
alcoxi inferior y amino opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

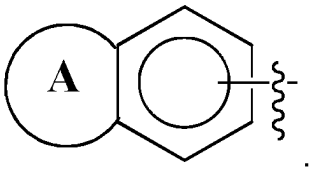
hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior
alcoxi inferior, y
alquilo inferior sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi, alcoxi inferior y amino opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede estar fenil sustituido con uno o dos grupos elegidos de

hidroxi,
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi y alquilo inferior,
alcoxi inferior, y
alquilo inferior sustituido con uno dos grupos elegidos de hidroxi y alcoxi inferior.

En algunas realizaciones, R_1 se elige de (1-hidroxietil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroximetil-3-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(dimetilamino)propoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroxipropoxi-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-metoxi-3-(pirrolidin-1-yl)fenilo, 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)fenilo, 4-(4-hidroxipiperidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiacetidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropan-2-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxifenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxi-3-metilpiperidinil)fenilo y 3-hidroximetilfenilo.

Desvelado en el presente documento, R_1 puede ser



Desvelado en el presente documento, A puede ser un grupo de heterocicloalquilo sustituido que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O y N. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo se sustituye con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior y oxo. En algunas realizaciones, el heteroátomo N se sustituye por alquilo inferior.

En algunas realizaciones, R_1 se elige de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-ilo, 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo y 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-5-ilo.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de

heteroarilo opcionalmente sustituido;
dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior, halo y oxo,
dihidroquinoxalinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior y oxo;
dihidrobenzodiazolilo opcionalmente sustituido con oxo;
dihidroindolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior y oxo, y
fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos elegidos de alquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior, halo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de

piridinilo opcionalmente sustituido,
pirimidinilo,
tiofenilo,
quinolinilo opcionalmente sustituido con amino,
indazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de carbamoilo, halo, alquilo inferior y amino,
indolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior, carbamoilo,
benzoimidazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino,
benzotiozolilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior,
benzoxazolilo,
benzotriazolilo,
quinoxalinilo opcionalmente sustituido con amino,
quinazolinilo opcionalmente sustituido con amino, dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de metilo, halo y oxo,
1 H-pirrolo[3,2-b]piridinilo,
dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior, halo y oxo,
dihidroindolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo inferior y oxo, y
fenilo sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino y $NHC(O)R_{12}$ donde R_{12} es alquilo inferior.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2H-1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-etan-1-ona-6-ilo, 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 2-hidroxietil-2H-indazol-6-ilo, 1-hidroxietil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 3-(dietilamino)metil-1H-indazol-6-ilo, 1,2-dihidroquinoxalin-2-ona-6-ilo, 1,2-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-metilo-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1'2'-dihidrospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 3-(1,3-tiazol-4-ilmetiliden)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, (N,N-dimetilaminocarbonil)indol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona-6-ilo, 2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 3-etil-1 H-indazol-6-ilo, 1 H-indol-2-ilo, 1 H-indol-3-ilo, 4-fluoro-1 H-indazol-6-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona-6-ilo, 1 H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo, 1-metil-1 H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 2-metil-1 H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 2-oxoindolin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-carbamoil-1 H-indazol-6-ilo, 3-metil-1 H-indazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, 4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)phenyl,
5-fluoro-1 H-indazol-6-ilo e indolin-6-ilo.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de heteroarilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior y oxo y fenilo sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior, halo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, tiofenilo, quinolinilo opcionalmente sustituido con amino, indazolilo opcionalmente sustituido con halo, carbamoilo, metilo o amino, indolilo, indolinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de alquilo inferior y oxo, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino, benzotiozolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo opcionalmente sustituido con amino, quinazolinilo opcionalmente sustituido con amino, dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con metilo y oxo, 1 H-pirrolo[3,2-b]piridinilo y fenilo sustituido con uno o más grupos elegidos de alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino y $NHC(O)R_{12}$ donde R_{12} es alquilo inferior.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de 1 H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo, 1-metil-1 H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 1-metil-1 H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 2-metil-1 H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 2-oxoindolin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-carbamoil-1 H-indazol-6-ilo, 3-metil-1 H-indazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo e indolin-6-ilo.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, tiofenilo, quinolinilo opcionalmente sustituido con amino, indazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino, indolilo, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino, benzotiozolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo opcionalmente sustituido con amino, quinazolinilo opcionalmente sustituido con amino, dihidrobenzoxacinilo opcionalmente sustituido con metilo y oxo y fenilo sustituido con uno o más grupos elegidos de

alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino y NHC(O)R_{12} donde R_{12} es alquilo inferior.

Desvelado en el presente documento, R_2 puede elegirse de 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-nitrofenilo, 3-[(etilamino)metil]fenilo, 4-[(etilamino)metil]fenilo, 3-(trifrluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-piridinilo, 3-piridinilo, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-sulfonamidofenilo, 3-sulfonamidofenilo, 4-metansulfonilfenilo, 3-metansulfonilfenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, (4-acetilpiperazin-1-il)metilfenilo, (3-acetilpiperazin-1-il)m etil fenilo, (3-piperazin-1-ilmetil)fenilo, (4-piperazin-1-ilmetil)fenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, 3-aminofenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, 1 H-indazol-5-ilo, 1 H-indazol-6-ilo, 3-amino-1 H-indazol-5-ilo, 1-metil-1 H-indazol-5-ilo, 1-metil-1 H-indazol-6-ilo, 3-metil-1 H-indazol-5-ilo, 2,3-dimetil-2H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 4-(1H-imidazol-2-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-5-il)fenilo, 3-(1 H-imidazol-5-il)fenilo, quinolin-6-ilo, 2-aminoquinolin-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 1,2-dihidropiridin-2-ona-5-ilo, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 3-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 2-aminopiridin-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-indol-5-ilo, 1-metilo-1H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 2-amino-1H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 1H,2H,3H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-7-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 2-hidroxiquinolin-6-ilo, 1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona-5-ilo y quinoxalin-2-ol-7-ilo.

También se proporciona al menos una entidad química elegida de:

N-(4-etoxi-3-metoxifenil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
N-(4-etoxi-3-metoxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
6-(5-cloropiridin-3-il)-N-(4-etoxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
5-{8-[(3,4-dimetoxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}piridin-2-amina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

También se proporciona al menos una entidad química elegida de:

N-[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
N-[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

También se proporciona al menos una entidad química elegida de:

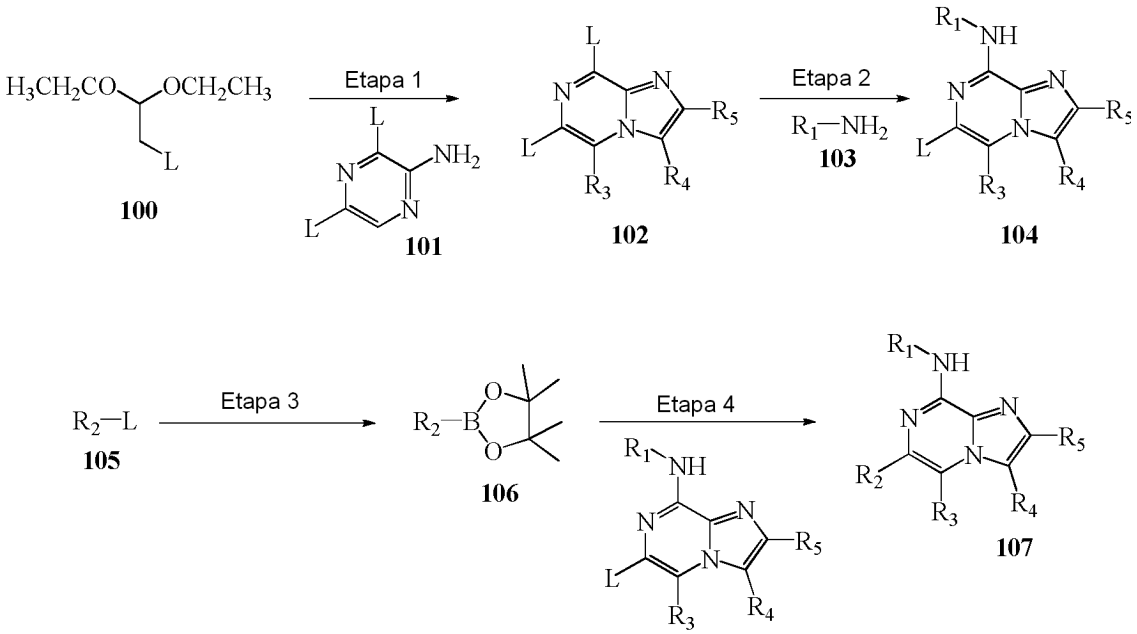
N-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina,
5-(8-{[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pyrazin-6-il)-N-metilpiridin-3-amina,

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En todos los ejemplos precedentes, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros principios activos.

Los métodos para obtener los compuestos nuevos descritos en el presente documento serán aparentes para los expertos en la materia, describiéndose los procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y en los ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en el presente documento.

Esquema de reacción 1



Con referencia al Esquema de Reacción 1, la Etapa 1, un exceso (tal como aproximadamente 3,5 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 100, donde L es un grupo saliente, se combina con una solución acuosa de ácido (tal como bromuro de hidrógeno acuoso al 48 %) y la mezcla se agita a reflujo durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfría a aproximadamente 40 ºC y se añade una base (tal como bicarbonato sódico sólido). La mezcla de reacción se filtra y se añade un compuesto de Fórmula 101, donde L es un grupo saliente tal como bromuro, y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 16 h. El producto, un compuesto de Fórmula 102, se aísla y se purifica opcionalmente.

Con referencia al Esquema de Reacción 1, la Etapa 2, se añade en exceso una solución de un compuesto de Fórmula 103 en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida en (tal como 1,3 equivalentes) a un compuesto de Fórmula 102, donde L es un grupo saliente como bromuro. Se añade una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agita a aproximadamente 120 ºC durante aproximadamente 13 h. El producto, un compuesto de Fórmula 104, se aísla y se purifica opcionalmente.

Con referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, se combina una mezcla de un compuesto de fórmula 105, donde L es un grupo saliente tal como bromuro, con un exceso de bis(pinacolato)diboro (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) y un exceso de una base inorgánica (tal como aproximadamente 3,0 equivalentes), tal como acetato potásico en un disolvente polar tal como dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se burbujea con nitrógeno y se agita durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se trata con aproximadamente 0,2 equivalentes de diclorometano de dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (II) y se agita a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 3 h. El producto, un compuesto de Fórmula 106, se aísla y se purifica opcionalmente.

Con referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 4, un exceso de compuesto de Fórmula 106 (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) y un compuesto de Fórmula 104 donde L es un grupo saliente tal como bromuro se toman en una solución acuosa de una base (tal como carbonato sódico 1 M) y un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se burbujea con nitrógeno y se agita durante 5 min. La mezcla resultante se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de teraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se hace reaccionar en irradiación microondas a aproximadamente 135 ºC durante aproximadamente 30 min. El producto resultante, un compuesto de Fórmula 107, se aísla y se purifica opcionalmente.

En consecuencia, se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en el método para tratar un paciente, por ejemplo un mamífero, tal como un humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende administrar al paciente que tiene una enfermedad tal, una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento pueden inhibir también otras quinasas, de tal manera que también se tratan enfermedades, síntomas de la enfermedad y afecciones asociadas con estas quinasas.

La al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método de tratamiento

también incluye inhibir la actividad de Syk y/o inhibir la actividad de los linfocitos B, inhibiendo la unión del ATP o la hidrólisis por Syk o por algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, administrando una concentración eficaz de la al menos una entidad química. Un ejemplo de una concentración eficaz sería esa concentración suficiente para inhibir la actividad de Syk *in vitro*. Una concentración eficaz puede averiguarse experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración sanguínea de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

En algunas realizaciones, la afección sensible a la inhibición de la actividad de Syk y/o la actividad de los linfocitos B es cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda.

También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o antiinflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda, administrando una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

En algunas realizaciones, las afecciones y las enfermedades que pueden afectarse usando entidades químicas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: trastornos alérgicos, que incluyen pero no se limitan a eccema, rinitis alérgica o rinitis, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias alimenticias y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que incluyen pero no se limitan a psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomitosis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociadas a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar), arterioesclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénico idiopático (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico, miastenia gravis y similares; reacciones inflamatorias agudas, que incluyen pero no se limitan a quemaduras de la piel, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, uvitis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colocistitis; enfermedad poliquística del riñón y cáncer, incluyendo pero no limitado a, linfoma de linfocitos B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.

Syk es un inhibidor conocido de la apoptosis en los linfocitos B de linfoma. La apoptosis defectuosa contribuye a la resistencia de la patogenia y a los fármacos de las leucemias y los linfomas humanos. De esta manera, se proporciona además al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para promover o inducir la apoptosis en las células que expresan Syk que comprende poner en contacto la célula con la al menos una entidad química.

También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método de tratamiento en que la al menos una entidad química es el único principio activo dado a un paciente y también incluye los usos en los que la al menos una entidad química se da a un paciente en combinación con uno o más principios activos.

De esta manera en algunas realizaciones, al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para tratar cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o autoinflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad eficaz de la al menos una entidad química, junto con un segundo principio activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo el segundo principio puede ser un principio anti-inflamatorio. El tratamiento con el segundo principio activo puede ser antes de, simultáneo con o siguiendo al tratamiento con la al menos una entidad química descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la al menos una entidad química se combina con otro principio activo en una forma de dosificación única. Los terapéuticos antitumorales adecuados que pueden usarse junto con la al menos una entidad química incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatina, taxol, cisplatina, paclitaxel, etopósido, duxorubicina o una combinación que comprende al menos uno de los principios quimioterapéuticos precedentes. Los principios antitumorales radioterapéuticos también pueden usarse, solos o en combinación con los principios quimioterapéuticos.

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden ser útiles como agentes quimiosensibilizantes y, de esta manera pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis.

También se proporciona en el presente documento al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para usar en un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia un principio quimioterapéutico junto con la al menos una entidad química en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas al agente quimioterapéutico.

Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, melfalano y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se usan en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que funcionan disminuyendo los linfocitos B CD20+.

En el presente documento se incluye al menos una entidad química descrita en el presente documento para usar en un método de tratamiento en el que la al menos una entidad química se administra en combinación con un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios incluyen pero no se limitan a NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, antagonistas de los receptores del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

Los ejemplos de los NSAID incluyen, pero no se limitan a ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con un IC_{50} que es al menos 50 veces menor que el IC_{50} para COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

En una realización adicional, el agente anti-inflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan a ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y salicilatos de colina y magnesio.

El agente anti-inflamatorio puede ser también un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse de cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de prednisolona sódica y prednisona.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-inflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de oro sódico o auranofina.

En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

En algunas realizaciones, se usan las combinaciones en las que al menos un compuesto anti-inflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab, un antagonista de TNF, tal como etanercept o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un principio activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

Los niveles de dosificación del orden, por ejemplo, de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas (de 0,5 mg a 7 g por paciente al día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Las formas de las unidades de dosificación contendrán generalmente de 1 mg a 500 mg de un principio activo.

La frecuencia de la dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente que se somete a terapia.

Una forma marcada de una entidad química descrita en el presente documento puede usarse como un diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una quinasa como se ha descrito anteriormente. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y estandarizar bioensayos.

Por “marcado” se entiende en el presente documento que el compuesto se marca o bien directa o indirectamente con una etiqueta que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y

antidigoxina etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario se marcaría normalmente con una molécula que proporcione detección, de acuerdo con los procedimientos conocidos, como se apunta anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

Ejemplos

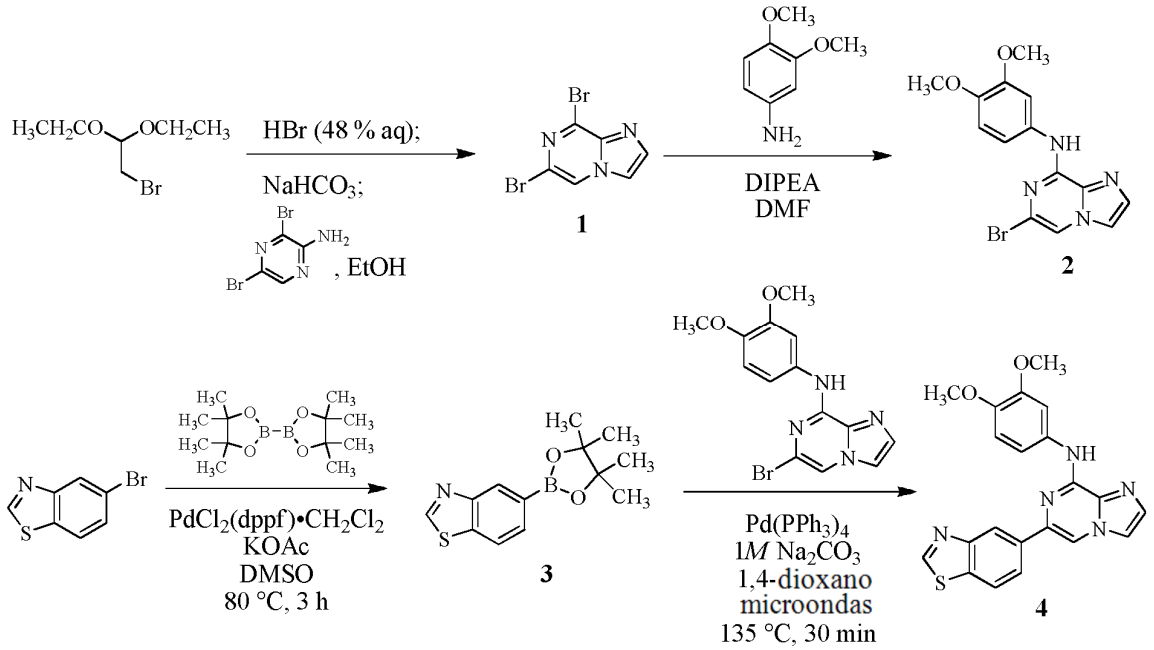
La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

En los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviación, tiene su significado generalmente aceptado.

DME = dimetiléter
DMEM = medio de Eagle modificado de Dulbecco
DMF = N,N-dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
Et2O = dietiléter
g = gramo
h = hora
mg = miligramo
min = minutos
ml = mililitro
mmol = milimoles
mM = milimolar
ng = nanogramo
nm = nanómetro
nM = nanomolar
PBS = solución salina tamponada con fosfato
µl = microlitro
µM = micromolar

Ejemplo I (Referencia)

Preparación de 6-(benzo[*d*]tiazol-5-il)-*N*-(3,4-dimetoxi-fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina(4)



Preparación de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1) Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con una probeta de temperatura, un agitador mecánico y un condensador a reflujo se cargó con 2-bromo-1,1-dietoxietano (68,1 g, 346 mmol) y bromuro de hidrógeno acuoso al 48 % (11,3 ml, 99,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a 40 ºC y se añadió bicarbonato sódico sólido (8,50 g, 101 mmol) en pequeñas porciones hasta que se observó que cesó la evolución del gas. **Atención:** la adición inicial de bicarbonato sódico a la solución caliente resultó en una evolución del gas vigorosa (formación de espuma). La suspensión resultante se filtró en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 l y la torta del filtro

se lavó con etanol (200 ml). El matraz se equipó con una probeta de temperatura, un agitador mecánico y un condensador a reflujo. Se añadió 3,5-dibromopirazin-2-amina (50,0 g, 198 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, con agitación vigorosa, durante 16 h. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió a 0 ºC y se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol frío (50 ml), se secó al vacío y se añadió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico. Se añadió agua 8200 ml) y la suspensión agitada vigorosamente se trató porción a porción con carbonato potásico sólido (27,4 g, 198 mmol). **Atención:** se observa la evolución del gas tras la adición del carbonato potásico. Después de agitar durante 30 min, el precipitado resultante se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con agua (100 ml) seguido de etanol (50 ml). La torta del filtro se secó a 50 ºC hasta un pesos constante, al vacío para proporcionar 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (**1**) (52,0 g, 94 %) como un sólido amarillo claro: RMN ^{1}H (300 MHz, DMS-d_6) δ 9,02 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Preparación de 6-bromo-*N*-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (2) Una mezcla de 3,4-dimetoxianilina (18,0 g, 118 mmol), 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (25,0 g, 90,4 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (11,7 g, 90,4 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a 120 ºC durante toda la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 100 ml a presión reducida. La mezcla de reacción marrón oscuro se vertió en agua helada (300 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado marrón resultante se filtró y la tarta del filtro se lavó con agua (100 ml). La tarta del filtro se secó al vacío y se recristalizó a partir de metanol (~800 ml) para producir 6-bromo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2) (23,3 g, 74 %) como un sólido con forma de aguja marrón claro: RMN ^{1}H (300 MHz, OMSO-d_6) δ OMSO-d_6) 9,81 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,4, 1 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H); ESI MS m/z 349,2 [N + H]$^+$; HPLC, 6,92 min, > 99 % (AUC).

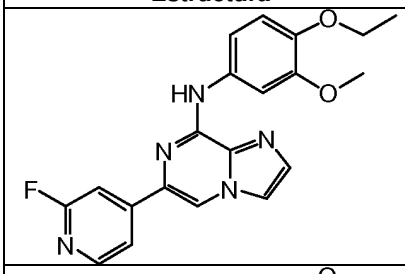
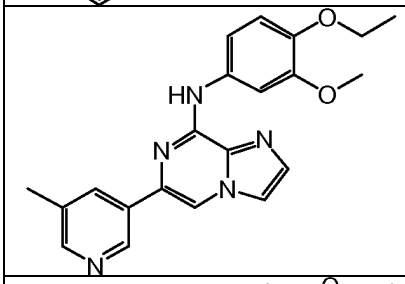
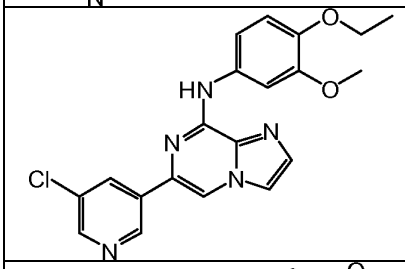
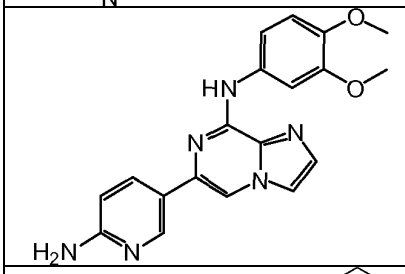
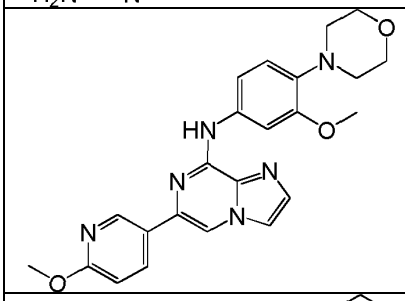
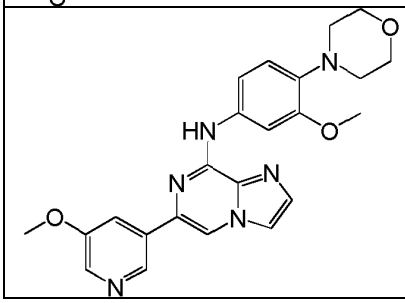
Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol (3) Una mezcla de 5-bromobenzo[*d*]tiazol (428 mg, 2,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (558 mg, 2,20 mmol) y acetato potásico (588 mg, 6,00 mmol) en dimetil sulfóxido (7 ml) se burbujeó con nitrógeno mientras se agitaba durante 5 min. Se añadió después diclorometano de dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio(II) (293 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a 85 ºC durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la tarta del filtro se lavó con acetato de etilo (75 ml) después agua (20 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml), después salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente del 0 % al 50 % de acetato de etilo en cloruro de metileno) para producir 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (**3**) (200 mg, 38 %) como un sólido marrón claro: RMN ^{1}H (300 MHz, DMS-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 1,33 (s, 12H); ESI MS m/z 262,1 [M + H]$^+$.

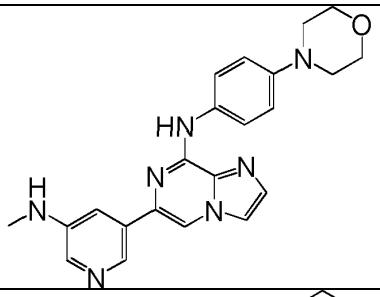
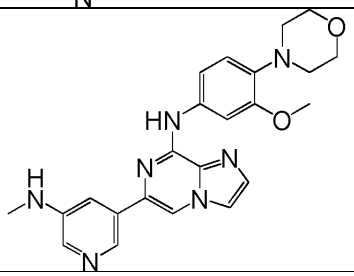
Preparación de 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (**4**) Una mezcla de 6-bromo-*N*-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (**2**) (209 mg, 0,601 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol (**3**) (180 mg, 0,689 mmol) en carbonato sódico acuoso 1 M (0,76 ml) y 1,4-dioxano (2,4 ml) se burbujeó con nitrógeno mientras se agitaba durante 5 min. Se añadió después tetraquis(fenil-fosfino) paladio(0) (69 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante reaccionó en irradiación microondas a 135 ºC durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol/acetato de etilo 1:9 (75 ml) y se lavó con agua (50 ml) después salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente del 0 % al 10 % de metanol en cloruro de metileno) para producir 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (**4**) (169 mg, 70 %) como un sólido blanquecino: pf 179-181 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,26 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,58 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); MS m/z 404,6 [M + H]$^+$; HPLC, 6,475 min, 98,6 % (AUC).

Ejemplo 2

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica reconocerán cuándo los materiales de partida o las condiciones de reacción deberían variarse para obtener el compuesto deseado.

Los datos de MS informados en este ejemplo se obtuvieron como sigue: condiciones de MS: El electropulverizador de MS se realiza en un MICROMASS LCT equipado con una fuente de pulverizador de bloqueo para las medidas de masa precisas. Los espectros se adquieren en modo ión positivo de 100-1000 Da a una velocidad de adquisición de 1 espectro/0,9 s con un retraso de interescaneo de 0,1 s. El instrumento se sintoniza para una resolución de 5000 (FWHM). Cada 5º escaneo se toma desde la posición de referencia de la fuente de pulverizador de bloqueo. Se usa la encefalina de leucina (556,2771 [M+H]$^+$) como referencia, o masa de bloqueo.

Estructura	Nombre	[M+H]+
	N-(4-etoxi-3-metoxifenil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;	380,3
	N-(4-etoxi-3-metoxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;	376,5
	6-(5-cloropiridin-3-il)-N-(4-etoxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;	396,2
	5-{8-[(3,4-dimetoxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}piridin-2-amina;	363,2
	N-[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;	433,5
	N-[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;	433,4

	N-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina,	402,3
	5-(8-{[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pyrazin-6-il)-N-metilpiridin-3-amina,	432,5

Ejemplo 3

Ensayo de Syk Bioquímico

Puede usarse un procedimiento generalizado para un Ensayo de Quinasa Syk bioquímico convencional para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud como sigue.

Se prepara una enzima Syk menos de mezcla maestra que contiene 1X tampón quinasa de Cell Signaling (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitol 2 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM), sustrato peptídico 1 Biotinilado Promega PTK 0,5 µM, caseína al 0,01 %, Triton-X100 al 0,01 % y glicerol al 0,25 %. Se prepara una enzima Syk master mix plus que contiene 1X tampón quinasa de Cell Signaling, sustrato peptídico 1 Biotinilado Promega PTK 0,5 µM, caseína al 0,01 %, Triton-X100 al 0,01 %, glicerol al 0,25 % y 0,4 ng/pocillo de enzima Syk. La enzima Syk se consigue de Cell Signaling Technologies, se expresa en baculovirus y es una Syk tipo silvestre humana de longitud completa marcada en GST N-terminalmente (número de acceso NM-00377). La proteína Syk se purificó en una etapa usando glutatión-agarosa. La pureza de la preparación final de proteína se evaluó por SDS-PAGE y tinción Coomassie. Se prepara una solución de ATP 200 µM en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 µl de compuestos en DMSO al 5 % a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Los compuestos se ensayan solos y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (la concentración de partida es 10 - 1 µM; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 µl de enzima menos de mezcla maestra (como un control negativo) y de enzima más de mezcla maestra a pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 µl de ATP 200 µM a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40 µM. La reacción se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se para con 1X tampón de detección Perkin Elmer que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 80 nM y PT66 Ab 4 nm. La placa se lee usando fluorescencia resuelta en tiempo con un Perkin Elmer Envision usando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un 2º filtro de emisión de 615 nm. Los valores IC_{50} se calculan posteriormente usando un algoritmo de regresión lineal.

Ejemplo 4

Ensayo de Célula de Ramos pBLNK(Y96)

Otro procedimiento generalizado para un Ensayo de Quinasa Syk celular convencional que puede usarse para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud es como sigue.

Las células de Ramos se dejan en inanición de suero a 2 x 10^6 células/ml en RPMI libre de suero durante 1 hora en un matraz T175 Falcon TC recto. Las células se centrifugan (1100 rpm x 5 min) y se incuban a una densidad de 0,5x10^7 células/ml en presencia del compuesto de ensayo o de los controles de DMSO durante 1 hora a 37 ºC. Las células se estimulan después incubando con 10 µg/ml de $F(ab)_2$ anti-IgM humana durante 5 minutos a 37 ºC. Las células se sedimentan, se lisan en 40 µl de tampón de lisis celular y se mezclan con tampón de carga de SDS-PAGE de Invitrogen. Se someten 20 µl de lisado de células para cada muestra a SDS-PAGE y a transferencia Western con anticuerpo anti-fosfoBLNK(Tyr96) (Cell Signaling Technology nº3601) para evaluar la actividad de Syk y con anticuerpo anti-Syk (BD Transduction Labs nº611116) para controlar la carga de proteína total en cada lisado. Las imágenes se detectan usando sistemas de detección de fluorescencia secundarios y el software LiCor Odyssey.

Ejemplo 5

Ensayo de Proliferación de linfocitos B

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de linfocitos B convencional que puede usarse para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud es como sigue.

Los linfocitos B se purifican de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, Cat nº 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con 2,5 x 10^5 linfocitos B purificados de bazo de ratones durante 30 min antes de la adición de 10 µg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates Cat nº 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Siguiendo a 24 h de incubación, se añade 1 µCi de ^{3}H-timidina y las placas se incuban unas 36 h adicionales antes de recolectar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de toma de timidina SPA[^{3}H] (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en la gota de SPA se cuenta en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 6

Ensayo de proliferación de linfocitos T

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de linfocitos T convencional que puede usarse para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud es como sigue.

Los linfocitos T se purifican de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento Pan T de linfocitos (Miltenyi Biotech, Cat nº 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con 2,5 x 10^5 linfocitos T purificados de bazo de ratones en un volumen final de 100 µl en placas de fondo transparente delgado prerrecubiertas durante 90 min a 37 ºC con 10 µg/ml de cada uno de anticuerpos anti-CD3 (BD nº 553057) y anti-CD28 (BD nº 553294). Siguiendo a 24 h de incubación, se añade 1 µCi de ^{3}H-timidina y las placas se incuban unas 36 h adicionales antes de recolectar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de toma de timidina SPA[^{3}H] (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en la gota de SPA se contó en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 7

Ensayo de inhibición de CD69

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de los linfocitos B que puede usarse para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud es como sigue.

Los esplenocitos de ratón totales se purifican de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad por lisis de las células sanguíneas rojas (BD Pharmingen nº555899). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,5 % y se incuban con 1,25 x 10^6 esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo transparente delgado (Falcon 353072) durante 60 min a 37 ºC. Las células se estimulan después con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incuban durante 16 h a 37 ºC, en CO_2 al 5 %. Siguiendo a la incubación de 16 h, las células se transfieren a pocillos de 96 placas transparentes de fondo cónico y se sedimentan por centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se prebloquean por CD16/CD32 (BD Pharmingen nº553142), seguido de una tinción triple con CD19-FITC (BD Pharmingen nº553785), CD69-PE (BD Pharmingen nº553237) y 7AAD (BD Pharmingen nº51-68981 E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y se cierran en la población $CD19^+/7AAD^-$. Los niveles de expresión superficial de CD69 en la población cerrada se miden frente a la concentración del compuesto de ensayo.

Ejemplo 8

Degranulación de BMMC

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la degranulación de los mastocitos de ratón derivados de la médula ósea (BMMC) que puede usarse para los compuestos de ensayo desvelados en la presente solicitud es como sigue.

Se cultivaron mastocitos derivados de la médula ósea durante > 4 semanas con IL-3 (10 ng/ml) y SCF (10 ng/ml). Las células se determinaron ser > 90 % $cKit^+/FceRI^+$ por análisis FACS al momento de usar. Las células (6 x 10^7 células/50 ml) se dejan en inanición de suero en un matraz de cultivo de tejido T150 durante 16 h en ausencia de IL-2 y SCF que contiene IgEα-DNP a 1 µg/ml. Durante toda la noche las células sensibilizadas se lavan dos veces en tampón Tyrodes y se resuspenden a 5 x 10^6 células/ml. Se colocan en placa 5 x 10^5 células (100 µl) en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Falcon 353072) y los compuestos de ensayo se diluyen en serie hasta una

concentración final de DMSO al 0,25 % en la placa durante 1 h a 37 ºC, en CO_2 al 5 %. Los pocillos se tratan con una exposición al antígeno DNP-BSA (50 ng/ml) y se incuban durante unos 30 min adicionales a 37 ºC. Los sobrenadantes se ensayan para la liberación de hexosamimidasa frente a los pocillos control. Los sedimentos de células se lisan simultáneamente y se evaluó la liberación de hexosamimidasa total para calcular la liberación específica. Las curvas de respuesta a la dosis se generan usando un ajuste logístico de 4 parámetros y los IC_{50} calculados.

Ejemplo 9

Anafilaxis cutánea pasiva (PCA)

Lo siguiente es un procedimiento para un modelo de PCA convencional usado para medir la sensibilización *in vivo* de la IgE anti-DNP Ab y del antígeno DNP-BSA para desencadenar la degranulación de los mastocitos y la liberación de los reguladores inmunes que provocan la permeabilidad de los vasos aguda monitorizada por el tinte azul de Evan en el área inflamada en la oreja de ratón.

Reactivos: *IgE anti-DNP:* se suministra como 1,2 mg/ml en una solución de tampón fosfato con BSA para la proteína adicional y la azida para la esterilidad. Esto se diluye 1:100 en PBS estéril como una solución madre funcional de 12 µg/ml que puede diluirse adicionalmente en PBS hasta la concentración apropiada para la inyección. Una dilución adicional 1:5 da una solución final 1:500 a 2,4 ng/µl. El PBS estéril solo se usará como un control negativo. *-DNP-BSA:* la solución se hará hasta 4 mg/ml en ddH_2O estéril y se almacena 40 ºC. Se diluye adicionalmente 1:1 con solución salina estéril antes de usar. Esta solución o una dilución adicional en solución salina se diluye 1:1 con Azul de Evan al 2 % en solución salina estéril que se ha filtrado a través de un filtro de 0,02 µm y se refiltra antes de la inyección. Para estos experimentos puede usarse una solución final de 0,5 mg/ml de DNP-BSA en azul de Evan al 1 %. Las inyecciones en la vena de la cola se mantendrán constantes a 200 µl = 100 µg en Azul de Evan al 1 %. *-Tinte azul de Evan:* se filtrará estéril una solución madre al 2 % y se diluirá 1:1 con solución salina de DNP-BSA para una concentración final del 1 % para la inyección.

Protocolo PCA general usando sensibilización de la oreja intradérmica

1) En d0, los animales, anestesiados con isoflúor, se sensibilizan pasivamente por inyecciones intradérmicas de IgE anti-DNP usando una jeringa de insulina de calibre 29. Por convenio, la oreja derecha recibe una inyección intradérmica de 10 µl de IgE anti-DNP mientras que la oreja izquierda recibe PBS. 2) 20 h después de la sensibilización, se administra la exposición al antígeno por la inyección intravenosa en la cola de DNP-BSA en 200 µl de solución de tinte de azul de Evan al 1 % en solución salina. Las colas se sumergen en agua caliente antes de la inyección ultravioleta para mejorar el éxito. 3) De 30 minutos a 2 h antes de esta exposición al antígeno, se suministra un fármaco subcutáneo u oral en EtOH al 10 %/cremafor al 20 %/ solución salina al 70 %. 4) Los animales se sacrifican por inhalación de CO_2 30-60 min después de la exposición al antígeno y las orejas se retiran para la extracción del tinte azul de Evan en 500 µl de formamida durante toda la noche a 65 ºC. 5) Se obtiene la sangre por punción cardíaca justo antes de la dislocación cervical final y se procesa a plasma para proporcionar el análisis de PK. 6) Se cuantifica el tinte azul de Evan leyendo la absorbancia de 200 µl de solución extraída en placas de microtitulación a 620 nm.

Diseño de estudio del experimento

Cada animal tiene una oreja sensibilizada a IgE anti-DNP (oreja derecha por convenio) y una oreja control de PBC (la oreja izquierda por convenio). *Grupos 1-8*: representan el vehículo y los brazos de ensayo de compuestos; *Grupo 9*: representa el control negativo sin antígeno; *Grupo 10*: representa el control negativo no sensibilizado expuesto; *Grupo 11:* representa el grupo control negativo no expuesto al antígeno no sensibilizado (los Grupos 9-11 representan controles negativos para los niveles de fondo solamente y requieren solamente un número mínimo de animales por grupo).

Los compuestos desvelados en los ejemplos anteriores se ensayaron en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 3) y ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar. Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 100 nM. Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 10 nM. Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 1 nM.

Algunos de los compuestos desvelados en el Ejemplo 2 se ensayaron en el ensayo de proliferación de linfocitos B (como se describe en el Ejemplo 5) y mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar. Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar.

Ciertos de esos compuestos no inhibieron la proliferación de los linfocitos T y tenían valores IC_{50} menores de o iguales a 5 micromolar cuando se ensayaron en las condiciones descritas en el presente documento (como se describe en el Ejemplo 6).

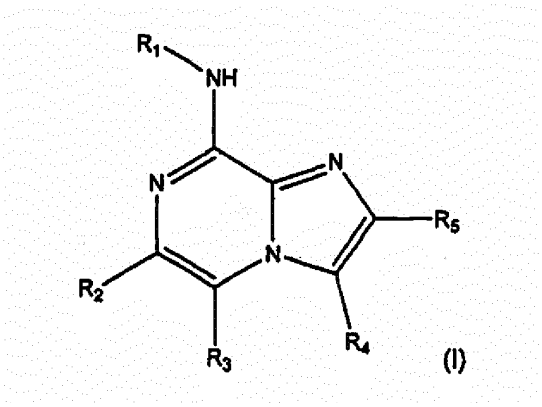
Ciertos compuestos descritos en el presente documento mostraron valores IC_{50} para la inhibición de la proliferación de los linfocitos T que eran 3 veces, y en algunos casos 5 veces, mayores de los valores IC_{50} de esos compuestos para la inhibición de la proliferación de los linfocitos B.

Alguno de los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron en un ensayo para la inhibición de la actividad de los linfocitos B (en las condiciones descritas en el ejemplo 7) y mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar. Ciertos de estos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar.

Alguno de los compuestos desvelados en lo descrito en el presente documento mostraron tanto actividad bioquímica como basada en células. Por ejemplo, alguno de los compuestos descritos en el presente documento mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 3) y un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en el presente documento (Ejemplos 4, 5, 7 u 8). Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 4) y un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en el presente documento (Ejemplos 4, 5, 7 u 8). Ciertos de esos compuestos mostraron un valor IC_{50} menor de o igual a 0,1 micromolar y un valor IC_{50} menor de o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en el presente documento (Ejemplos 4, 5, 7 u 8).

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula (I):

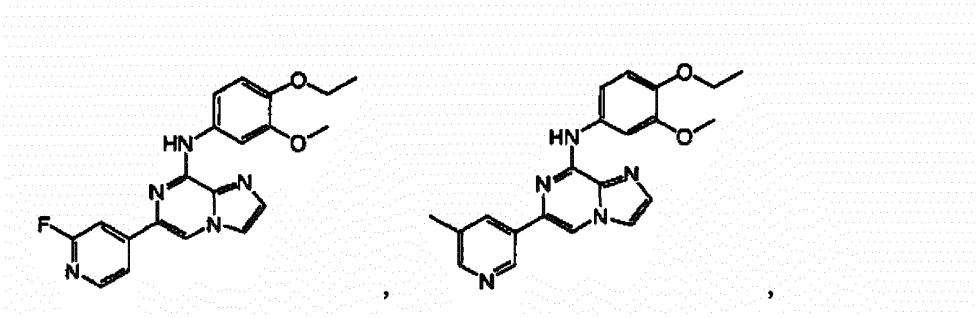


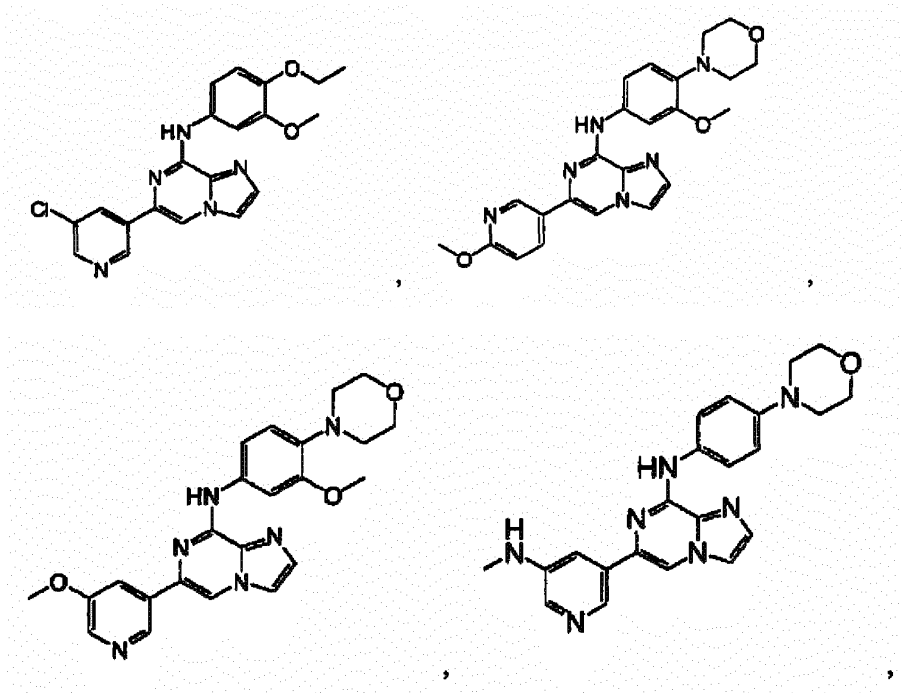
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R_1 se elige de (1-hidroxiciclobutil)fenilo, (1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilo, (2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilo, (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilo, (2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxifenilo, (2-hidroxietil)(metil)amino)-3-metoxifenilo, (2-metoxietil)(metil)amino)-3-metoxifenilo, (1-hidroxietil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroximetil-3-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(dimetilamino)propoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroxipropoxi-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-metoxi-3-(pirrolidin-1-yl)fenilo, 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)fenilo, 4-(4-hidroxipiperidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiacetidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropan-2-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxifenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxi-3-metilpiperidinil)fenilo, 3-hidroximetilfenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-ilo, 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo y 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-5-ilo;
R_2 se elige de 2-fluoropiridin-4-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo y 2-aminopiridin-5-ilo;
R_3 se elige de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y halo;
R_4 se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y
R_5 es hidrógeno.

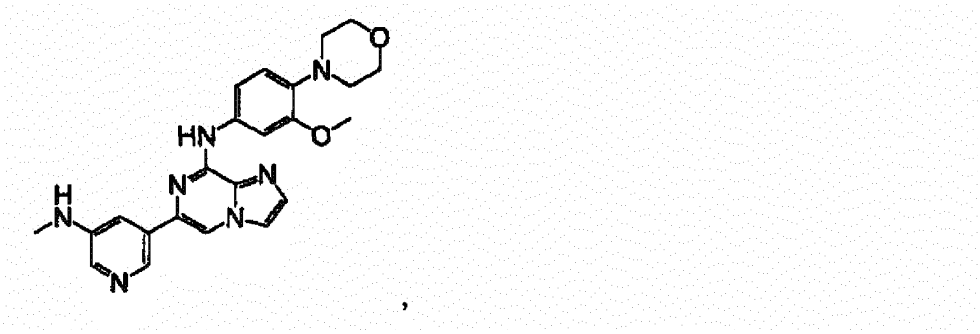
2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R_1 se elige de (1-hidroxietil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroximetil-3-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(dimetilamino)propoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroxipropoxi-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-metoxi-3-(pirrolidin-1-yl)fenilo, 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 3-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenilo, 3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)fenilo, 4-(4-hidroxipiperidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiacetidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropan-2-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxifenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(3-hidroxi-3-metilpiperidinil)fenilo y 3-hidroximetilfenilo.

3. Al menos una entidad química elegida de:





y



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de vehículos, adyuvantes y excipientes.

5. Al menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en un método para tratar un ser humano que tiene una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria y un trastorno alérgico.

6. Al menos una entidad química para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde una cantidad eficaz de dicha al menos una entidad química se administra intravenosa, intramuscular, parenteral u oralmente.

7. Al menos una entidad química para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de diestrés respiratorio del adulto (SDRA), enfermedad inflamatoria inducida por alergia, esclerosis múltiple, reacción inflamatoria aguda y enfermedad del riñón poliquístico.

8. Al menos una entidad química para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad es linfoma de linfocitos B o leucemia.

9. Un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende la puesta en contacto de la muestra con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en condiciones que permitan la detección de la actividad de Syk, la detección de un nivel de la actividad de Syk en la muestra y a partir de la misma determinar la presencia o la ausencia de Syk en la muestra.

10. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de los linfocitos B que comprende la puesta en contacto de células que expresan Syk con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una cantidad suficiente para disminuir de modo detectable la actividad de los linfocitos B *in vitro.*

11. Un método *in vitro* para inhibir la hidrólisis de ATP, comprendiendo el método la puesta en contacto de células que expresan Syk con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una cantidad suficiente para disminuir de modo detectable el nivel de la hidrólisis de ATP *in vitro.*