

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 804**

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 13005979 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2716157**

54 Título: **Inhibidores de Imidazopyrazine Syk**

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:

23.11.2016

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, JR., ANTONIO J.;

ZHAO, ZHONGDONG y

ARMISTEAD, DAVID, M

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 590 804 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).

Inhibidores de Imidazopyrazine Syk

5 Descripción

[0001] Se describe en este documento ciertos imidazopirazinas, composiciones y métodos para su fabricación y uso.

10 [0002] Las quinasas de proteína, la mayor familia de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. La quinasa de tirosina del bazo (Syk) es un miembro de la familia Syk de quinasas de tirosina, y es un regulador de desarrollo temprano de células B, así como la activación de células B maduras, su señalización, y su supervivencia.

15 [0003] Syk es una quinasa de tirosina no receptora que juega un papel crítico en la señalización mediada por inmunorreceptores e integrina en una variedad de tipos de células, incluyendo las células B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, células T, células asesinas naturales, las plaquetas y los osteoclastos. Los inmunorreceptores como se describe aquí incluyen inmunorreceptores clásicos y moléculas inmunorreceptoras similares. Los inmunorreceptores clásicos incluyen receptores de antígenos de células B y de células T, así como varios receptores de inmunoglobulina (receptores Fc). Moléculas similares a inmunorreceptores son o bien estructuralmente relacionadas con inmunorreceptores o participan en las vías de transducción de señales similares y están implicadas principalmente en las funciones inmunes no adaptativas, incluyendo la activación de neutrófilos, el reconocimiento de las células asesinas naturales, y la actividad de los osteoclastos. Las integrinas son receptoras de la superficie celular que juegan un papel clave en el control de la adhesión de leucocitos y la activación tanto en la inmunidad innata como la adaptativa.

25 [0004] La unión de ligandos conduce a la activación de ambos inmunorreceptores e integrinas, lo que resulta en que quinasas de la familia Src se activen, y la fosforilación de motivos de activación basados en inmunoreceptor de tirosina (ITAM) en la cara citoplásmica de adaptadores de transmembrana asociados al receptor de unión a ligando. Syk se une a los motivos ITAM fosforilados de los adaptadores, lo que lleva a la activación de Syk y la posterior fosforilación y activación de vías de señalización hacia abajo.

30 [0005] Syk es esencial para la activación de células B a través de la señalización del receptor de células B (BCR). SYK se activa tras la unión a BCR fosforilada y por lo tanto inicia los eventos de señalización temprana después de la activación de BCR. La señalización BCR a través de células B puede conducir a una amplia gama de productos biológicos, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales de BCR deben ser reguladas con precisión. La señalización mediada por BCR aberrante puede causar la activación de células B desreguladas y/o la formación de auto-anticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los ratones que carecen de Syk muestran deterioro en la maduración de las células B, disminución de la producción de inmunoglobulina, respuestas inmunes comprometidas por células T independientes y marcada atenuación de la señal de calcio sostenida a la estimulación BCR.

40 [0006] Un gran cuerpo de evidencia apoya el papel de las células B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias. Terapéuticas basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para agotar las células B representan un enfoque para el tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Se sabe que auto-anticuerpos y sus complejos inmunes resultantes juegan papeles patogénicos en la enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria. La respuesta patógena a estos anticuerpos depende de la señalización a través de receptores Fc, que depende, a su vez, de Syk. Debido al papel de Syk en la activación de células B, así como la señalización dependiente de FcR, los inhibidores de Syk pueden ser útiles como inhibidores de las células B mediada por la actividad patógena, incluyendo la producción de autoanticuerpos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática Syk en las células se propone como un tratamiento para la enfermedad autoinmune a través de sus efectos sobre la producción de autoanticuerpos.

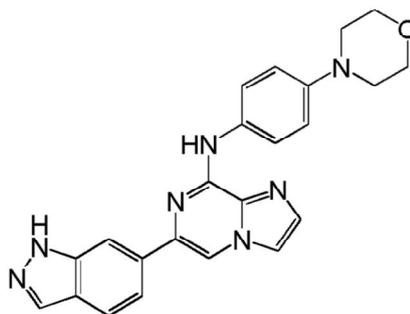
50 [0007] Syk también juega un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por FCεRI y la activación de eosinófilos. Por lo tanto, Syk está implicado en trastornos alérgicos como el asma. Syk se une a la cadena de gamma fosforilada de FCεRI a través de sus dominios SH₂ y es esencial para la señalización aguas abajo. Mastocitos deficientes en Syk demuestran desgranulación defectuosa, ácido araquidónico y la secreción de citoquinas. Esto también se ha demostrado para los agentes farmacológicos que inhiben la actividad de Syk en las células cebadas. El tratamiento con oligonucleótidos antisentido de Syk inhibe la infiltración inducida por antígeno de eosinófilos y neutrófilos en un modelo animal de asma. Eosinófilos deficientes en Syk también muestran activación alterada en respuesta a la estimulación varepsilon RI. Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de Syk serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluida el asma.

60 [0008] Syk se expresa también en los mastocitos y los monocitos y se ha demostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Syk en ratones se asocia con una alteración de la activación de mastocitos mediada por IgE, que representa una marcada disminución de TNF-alfa y otra liberación de citoquinas inflamatorias. Se ha demostrado también que los inhibidores de la quinasa Syk inhiben la degranulación de los mastocitos en ensayos basados en células. Además, se han demostrado que los inhibidores de Syk inhiben

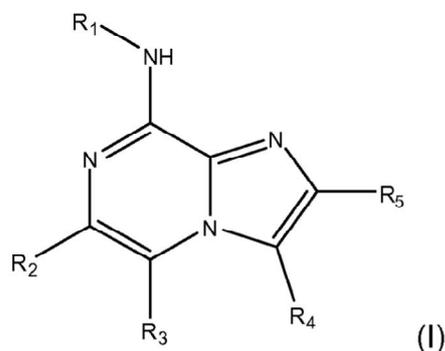
anaphylaxis cutánea pasiva inducida por antígenos, broncoconstricción y edema bronquial en ratas.

[0009] Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, crónica enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y el asma. Además, se ha informado que Syk desempeña un papel importante en la señalización de tónico independiente de ligando a través del receptor de células B, se sabe que es una señal de supervivencia importante en las células B. Así, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluyendo el linfoma de células B y la leucemia.

[0010] Se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se da a conocer al menos una entidad química elegido a partir de compuestos de Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₁ es fenilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,
hidroxi,
carboxi,
ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior, cicloalquiloxi opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre acilo, halo, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, sustituido con grupos de halo uno, dos, o tres, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y oxo, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con grupos de halo uno, dos, o tres, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y oxo, heteroarilo,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,

-C(O)NR₆R₇ en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo, o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

-S(O)₂NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo, o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo, siempre que al menos uno de R₆ y R₇ no es hidrógeno,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, opcionalmente aminocarbonilo sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo, y heterocicloalquilo, heteroarilo, y

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

R₁ es



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

R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior, y halo;

R₄ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior; y

R₅ es hidrógeno,

siempre que

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 3-metoxi-4-(morfolina-4-ilcarbonilo) fenilo, 4-(morfolina-4-il) fenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(4-etiipiperazina-1-il) fenilo, 4-(3-oxopiperazin-1-il) fenilo, 4-(morfolina-4-il) fenilo, 3-metoxi-4-(morfolina-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 R₂ es no fenilo sustituido con arilo -(CO)NHR₆ donde R₆ está opcionalmente sustituido;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con

-(CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido u opcionalmente heteroarilo sustituido o donde R₈ es hidrógeno, metilo o etilo y R₉ es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está además opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, y halo, o

-(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorfenilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6 dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo) fenilo, furanilo, o 3-(hidroxietilcarbamoil) fenilo;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NHR₁₂ donde R₁₂ es fenilo sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es fenilo sustituido con piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino) etilcarbamoil) fenilo, o fenilo 4-(2-(dimetilamino) etilcarbamoil); y

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo) fenilo o 4-fenilo (hidroxietilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-[(4-etilopiperazina-1-il)metil]fenilo o 4-(2-hidroxi-propano-2-il) fenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con -(CO)NR₈R₉ donde R₈ es hidrógeno y R₉ es hidrógeno, metilo o arilo opcionalmente

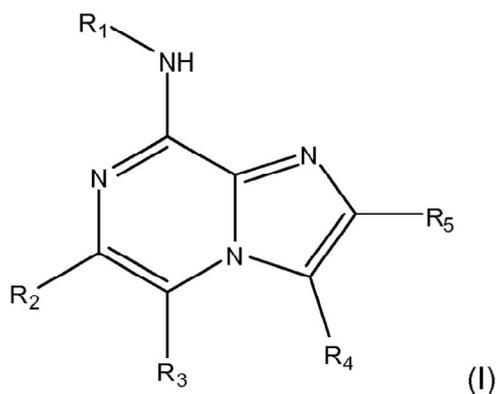
sustituido en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo seleccionado entre metilo;

Si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es 4-carbamoilfenilo, entonces R_1 no es 4-fenilo (hidroximetilo), 3-(1-hidroxietilo)fenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il)-3- metilfenilo, 3-metoxi-4-(piperidina-4-ilo) fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenilo, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(propano-2-ilo) fenilo, 3-metoxi-4-propoxifenilo, 4-(propilcarbamoil) fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il) fenilo, 3-metoxi-4-(1H-pirazol-5-il) fenilo,

Si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es piridina-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 es fenilo sustituido con metilo y sustituido además con $-(CO)NR_8R_9$, donde R_8 es hidrógeno y R_9 es 4-(metilcarbamoil) fenilo, y

condición adicional de que R_2 no es fenilo sustituido con $-NHC(O)R_{11}$ donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

[0011] También se describe al menos una entidad química elegida a partir de compuestos de Fórmula I:



sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R_1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,
hidroxi,
carboxi,

cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, amino opcionalmente sustituido, y oxo, heteroarilo,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre 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, cicloalquilo y heterociclo, 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 sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre 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, cicloalquilo y heterociclo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxi, siempre que al menos uno de R_6 y R_7 es no hidrógeno,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo, y heterocicloalquilo, heteroariloxi, y

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

R_1 es



5

10 en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de ellos grupos que tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de los cuales grupos está opcionalmente sustituido;

R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ es hidrógeno;

15 R₄ es hidrógeno; y R₅ es hidrógeno,

siempre que

20 Si R₁ es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino) etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R₂ es no fenilo sustituido con - arilo (CO)NHR₆ donde R₆ está opcionalmente sustituido;

Si R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con

25 -(CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo o opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido o heteroarilo, donde R₈ es hidrógeno y R₉ es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o

-(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;

30 Si R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo) fenilo, furanilo, o 3-(hioxietilcarbamoil)fenilo;

Si R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NR₁₂ donde R₁₂ es

35 Si R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;

Si R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo, o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y

Si R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo) fenilo o 4-fenilo (hidroxietilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y

condición adicional de que R₂ no es fenilo sustituido con -NHC(O)R₁₁ donde R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido.

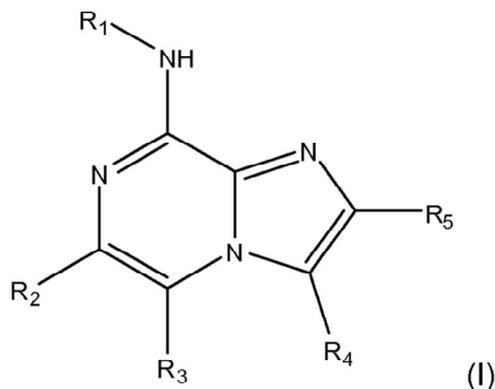
40

[0012] También se describe al menos una entidad química elegido a partir de compuestos de Fórmula I:

45

50

55



60

sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₁ es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

65

halo,
hidroxi,

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

10 R₁ es



20 en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de ellos grupos que tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de los cuales grupos está opcionalmente sustituido;
R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R₃ es hidrógeno;
25 R₄ es hidrógeno; y
R₅ es hidrógeno,

siempre que

30 Si R₁ es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino) etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R₂ es no fenilo sustituido con arilo (CO)NHR₆ donde R₆ está opcionalmente sustituido;
Si R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con -(CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido o donde
35 R₈ es hidrógeno y R₉ es arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido cicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sub- alquilo sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o -(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;
Si R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo)fenilo, furanilo, o 3-(carbamoil-hidroxi-etilo) fenilo;
40 Si R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NR₁₂ donde R₁₂ es fenilo sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;
Si R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;
Si R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino) etilcarbamoil)fenilo, o 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilo; y
45 Si R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo)fenilo o 4-fenilo(hidroxi-etilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y

condición adicional de que R₂ no es fenilo sustituido con -NHC(O)R₁₁ donde R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido.

50 **[0013]** 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 portadores, adyuvantes y excipientes.

55 **[0014]** También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

60 **[0015]** También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para uso en un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad seleccionada de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos que comprenden la administración al paciente de una cantidad eficaz de la al menos una entidad química. También se describe un método para tratar un paciente que tiene la enfermedad renal poliquística, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

65 **[0016]** También se describe un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende la administración al paciente sometido a quimioterapia con un agente quimioterapéutico de una

cantidad de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

5 **[0017]** También se proporciona un método para inhibir la hidrólisis de ATP, el método que comprende poner en contacto 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 hidrólisis de ATP in vitro.

10 **[0018]** También se proporciona 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 como se define en las reivindicaciones en condiciones que permiten la detección de la actividad de Syk, la detección de un nivel de actividad Syk en el de la muestra, y de ello, determinar la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

15 **[0019]** También se proporciona un método para inhibir la actividad de las células B que comprende la puesta en contacto de células que expresan Syk con al menos una entidad química como se define en las reivindicaciones que aquí se describen en una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable la actividad de células B in vitro.

20 **[0020]** Como se usa en este documento, cuando se produce cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado habitual de "a" y "el", en las patentes de referencia, por ejemplo, a "una" quinasa o "la" quinasa se incluye una o más quinasas.

25 **[0021]** Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados que se establece a continuación, excepto en la medida que el contexto en el que se utiliza indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo:

[0022] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

30 **[0023]** Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrita a continuación, y que la descripción incluye casos en los que ocurre y casos en que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" y "alquilo sustituido" tal como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no están destinados a introducir cualquier patrón de sustitución o de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no viables y/o inherentemente inestables.

35 **[0024]** "Alquilo" abarca de cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, por lo general de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C₁-C₆ incluye tanto alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, en referencia a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos de alquileno por lo general tienen 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, C₀ alquileno indica un enlace covalente y alquileno C₁ es un grupo metileno. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos están destinados a estar comprendidos; Así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "Propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

50 **[0025]** "Alquenilo" indica un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal saturada que tiene doble al menos un enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno a partir de átomos de carbono adyacentes de la matriz de alquilo. El grupo puede estar en la configuración cis o trans alrededor del doble enlace. Grupos de 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, pero-1-en-1-ilo, pero-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, de 2 a 6 átomos de carbono.

60 **[0026]** "Cicloalquilo" indica un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por lo general de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, así como grupos de anillos saturados puenteados y enjaulados tales como nOR^oornano.

65 **[0027]** 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 por lo general tienen de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a

grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

[0028] "Aminocarbonilo" abarca un grupo de la fórmula $-(C=O)NR_aR_b$ donde R^a y R^b se eligen independientemente de hidrógeno y los sustituyentes opcionales para "amino sustituido" se describe a continuación.

[0029] "Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (Cicloalquilo)-C(O)-; (Ariilo)-C(O)-; (Heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquilo cicloalquilo)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en el que alquilo, cicloalquilo, ariilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen 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 $CH_3(C=O)-$.

[0030] Por "alcoxicarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi) (C=O), adscritos a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, 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 enlazador carbonilo.

[0031] Por "amino" se entiende el grupo $-NH_2$.

[0032] "Ariilo" se compone de:

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 el que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, el ariilo incluye anillos carbocíclicos aromáticos condensados de 5 y 6 miembros a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Para dichos sistemas de anillos, bicíclicos condensados que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos de anillo se nombran como radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados monovalentes policíclicos cuyos nombres terminan en "ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Ariilo, sin embargo, no abarca o se solapa de alguna manera con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos está fusionado con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no ariilo, como se define aquí.

[0033] El término "ariloxi" se refiere al grupo $-O$ -ariilo.

[0034] El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0035] "Heteroarilo" se compone de:

anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas formas de realización, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O, y S, con los átomos del anillo restantes siendo de carbono; y
anillos heterocicloalquilos bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O, y S, con los átomos de anillo restantes siendo carbono y en el 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 con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos condensados, en el que solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (según se numeran desde la posición de enlace de prioridad asignada 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-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, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo, y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilina. Los radicales bivalentes derivados de radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un

grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no incluye o se solapa con arilo como se ha definido anteriormente.

[0036] El heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como piridinailo N-óxidos.

5

[0037] El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

[0038] Por "heterocicloalquilo" se entiende un único anillo alifático, por lo general con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 de átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Grupos de heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como se numeran desde la posición de enlace de prioridad asignada 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, y 2, 5-piperzinilo. También se contemplan grupos de morfolinailo, incluyendo 2-morfolinailo y 3-morfolinailo (numerados en el que al oxígeno se asigna prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos de oxo, tales como N-óxido de piperidinailo, N-óxido de morfolinailo, 1-oxo-1-tiomorfolinailo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinailo.

10

15

[0039] "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que ninguno de los anillos es aromático y en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos bicíclicos contiene al menos 2 átomos de carbono, además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

20

[0040] El término "heterocicloalquilo" se refiere al grupo -O-heterocicloalquilo.

[0041] El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

25

[0042] El término "fosfona" se refiere al grupo -PO₃H₂.

[0043] "Tiocarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)SH.

[0044] El término "tiocarbonilo opcionalmente sustituido" incluye los siguientes grupos: -C(=O)S- (opcionalmente sustituido (C₁-C₆)alquilo), -C(=O)S- (arilo opcionalmente sustituido), -C(=O)S- (heteroarilo opcionalmente sustituido), y C(=O)S- (heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

30

[0045] El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-(opcionalmente sustituido (C₁-C₆)alquilo), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido), y -S-(opcionalmente heterocicloalquilo sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo de alquilosulfanilo C₁-C₆.

35

[0046] El término "sulfino" incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)arilo opcionalmente sustituido, -S(O) heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(opcionalmente amino sustituido).

40

[0047] El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(opcionalmente sustituido (C₁-C₆)alquilo), -S(O₂)arilo opcionalmente sustituido, -S(O₂) heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)ariloxi opcionalmente sustituido, -S(O₂)heteroariloxi opcionalmente sustituido, -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

45

[0048] El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que tiene utilidad al menos práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, se ha de entender que cuando (cicloalquilo)alquilo aparece como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente en la estructura de núcleo está en la porción alquilo.

50

55

[0049] Los términos alquilo "sustituido", cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo (incluyendo sin limitación di- hidrobencoxazinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobencodiazolilo, dihidroindolilo, pirimidinilo, quinolinailo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, morfolinailo, azetidino, pirrolidinilo, oxanilo, piridinailo, oxazolilo, piperazinilo, y el grupo piradazinilo), a menos que de otro modo definido expresamente, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo (incluyendo, sin limitación dihidrobencoxazinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobencodiazolilo, dihidroindolilo, pirimidinilo, quinolinailo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, morfolinailo, azetidino, pirrolidinilo, oxanilo, piridinailo, oxazolilo, piperazinilo, y el grupo piradazinilo) en la que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido

60

65

independientemente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(\text{Alquilo } C_1-C_2)O-$ (por ejemplo, metiloenedioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina se sustituyen con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, oxo (como sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCO-NR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_6 , arilo opcionalmente sustituido, y opcionalmente sustituido heteroarilo; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_4 ; 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 sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, por ejemplo uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 ,

arilo, heteroarilo, arilo- C_1-C_4 alquilo, heteroarilo- C_1-C_4 alquilo, haloalquilo- C_1-C_4 , $-OC_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, C_1-C_4 alquilo-OH, C_1-C_4 alquilo- $O-C_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1-C_4

alquilo- NH_2 , $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)$ (alquilo C_1-C_4), $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4 \text{ alquilo})$ (alquilfenilo C_1-C_4), $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4 \text{ alquilfenilo})$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), $-CO_2H$, alquilo $-C(O)OC_1-C_4$,

$-CON(C_1-C_4 \text{ alquilo})$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(O)(\text{fenilo})$,

alquilo $-N(C_1-C_4)C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)C(O)$ (fenilo), $-C(O)\text{alquilo } C_1-C_4$, fenilo $-C(O)C_1-C_4$, $-C(O)\text{haloalquilo } C_1-C_4$, alquilo $-OC(O)\text{alquilo } C_1-C_4$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4 \text{ alquilo})$, $-SO_2NH(\text{fenilo})$, $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo), y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4).

[0050] El término "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 el que el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad de carbonilo y en el que alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en el presente documento.

[0051] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-O$ (alquilo sustituido)) en la que "alquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0052] El término "alcoxycarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)- $O-C(O)-$ en el que el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en el que "alquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0053] El término "ariloxi sustituido" se refiere a ariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, $-O$ (arilo sustituido)) en la que "arilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0054] El término "heteroariloxi sustituido" se refiere a heteroariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, $-O$ (heteroarilo sustituido)) en la que "heteroarilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0055] El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a cicloalquilo 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.

[0056] El término "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a heterocicloalquilo en el que el constituyente alquilo se sustituye (es decir, $-O$ (heterocicloalquilo sustituido)) en el que "heterocicloalquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0057] El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^d$ donde cada R^d se selecciona independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, con la condición de que sólo uno R^d puede ser hidroxilo, y en la que alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente elegido independientemente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(\text{Alquilo } C_1-C_2)O-$ (por ejemplo, metiloenedioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina se sustituyen con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_6 , arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_6 , arilo opcionalmente sustituido, y opcionalmente sustituido heteroarilo; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido C₁-C₄; 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 sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, por ejemplo uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo-C₁-C₄ alquilo, heteroarilo C₁- alquilo C₄, alquilo C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄, -OC₁-C₄ alquilfenilo, C₁-C₄ alquilo-OH, haloalquilo -OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₄ alquilo NH₂, -N(alquilo C₁-C₄) (alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(alquilo C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O) OC₁-C₄ alquilo, (alquilo C₁-C₄)-CON (alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄) C (O) (alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄) C (O) (fenilo), -C(O) C₁-C₄ alquilo, -C(O) C₁-C₄ fenilo, -C(O) haloalquilo C₁-C₄, alquilo -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo), y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄); y

en el que opcionalmente sustituido acilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en el presente documento.

[0058] El término "amino sustituido" se refiere también a los N-óxidos de los grupos -NHR^d, y NR^dR^d cada uno como se ha descrito anteriormente. N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxisbenzoico. La persona experta en la técnica estará familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0059] Los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En estas situaciones, los enantiómeros individuales o diastereómeros, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, tales compuestos incluyen las formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando existen compuestos descritos en el presente documento en diversas formas tautoméricas, entidades químicas incluyen todas las formas tautómeras del compuesto. Tales compuestos incluyen también formas cristalinas incluyendo polimorfos y clatratos.

[0060] Los compuestos de Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, como así como mezclas de los mismos. "La forma cristalina", "polimorfo", y "nueva forma" se pueden usar indistintamente en el presente documento, y se entiende que incluyen todos formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que una cristalina particular o amorfa se hace referencia. Los compuestos de Fórmula I incluyen también las formas farmacéuticamente aceptables capaces de los compuestos citados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y sus mezclas.

[0061] las entidades químicas incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en este documento y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables.

[0062] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales con ácidos inorgánicos, tales como clorato de hidrocioruro, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanato tal como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y al igual que las sales. De manera similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0063] Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para el ácido para preparar sales de adición de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0064] Los "profármacos" que se describen en este documento incluyen cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de Fórmula I cuando se administra a un paciente, por ejemplo, en el procesamiento metabólico del profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo de ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I. Los profármacos de ejemplo de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos carboxílicos tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, arilalquilo ésteres y ésteres ariloxialquilo.

[0065] Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" implica la inclusión de solvatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

5 **[0066]** Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion de metal en dos (o más) puntos. El término "compuesto" se pretende que incluya los quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.

10 **[0067]** Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación se puede producir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamado enlace iónico). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

15 **[0068]** El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donante de enlaces de hidrógeno). Donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados se conocen bien en la química médica (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, pp. 320-326 (1984)).

20 **[0069]** "Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, especialmente un átomo de oxígeno o nitrógeno que es sp^2 -hibridizado, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

25 **[0070]** El término "donante de enlaces de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, carbono o heteroaromático que porta un grupo de hidrógeno que contiene un nitrógeno del anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

30 **[0071]** Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y están destinados para indicar grupos o fragmentos de moléculas funcionales conectables a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

35 **[0072]** El término "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico contra el cáncer.

40 **[0073]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en la presente memoria significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración de la progresión de la enfermedad, o 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 de 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 enfermedad inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, de forma detectable lenta, o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir un tumor canceroso. En algunas circunstancias, un paciente que sufre de cáncer puede no presentar síntomas. 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 marcadores de cáncer en sangre, suero, o tejidos del paciente. En los compuestos para uso en los métodos descritos en el presente documento para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, una progresión detectable lenta de la enfermedad, o prevenir el paciente al que se le da la entidad química de la presentación de síntomas de los trastornos alérgicos y/o autoinmune y/o enfermedad inflamatoria, y/o la respuesta inflamatoria aguda. En algunos usos descritos en el presente documento para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o autoinmune y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o tipo de célula en sangre o suero del paciente. Por ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir significativamente la actividad de las células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir significativamente el número de células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir el nivel de anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia grave.

[0074] El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico. "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 la presente memoria, en relación con la actividad de Syk en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk, o debido a la interacción de la entidad química descrita en este documento con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad de Syk. Por ejemplo, la presencia de la entidad química puede disminuir la actividad de Syk uniéndose directamente a Syk, provocando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de Syk, o por (directa o indirectamente) la disminución de la cantidad de Syk presente en la célula u organismo.

[0075] La inhibición de la actividad de Syk se refiere también a la inhibición observable de la actividad de Syk en un ensayo bioquímico estándar para la actividad de Syk, tales como el ensayo de hidrólisis de ATP se describe a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 100 nanomolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 nanomolar.

[0076] "Inhibición de la actividad de células B" se refiere a una disminución de la actividad de las células B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, en relación con la actividad de las células B en ausencia de la 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 de otros factores que a su vez afectan a la actividad de células B.

[0077] La inhibición de la actividad de células B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar tal como el ensayo descrito a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a menos de 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 500 nanomolar.

[0078] "Actividad de las células B" también incluye la activación, la redistribución, reorganización, ni la limitación de uno o más diversos receptores de membrana de las células B, o inmunoglobulinas unidas a la membrana, por ejemplo, IgM, IgG, e IgD. La mayoría de las células B también tienen receptores de membrana para la porción Fc de IgG en la forma de cualquiera de los complejos antígeno-anticuerpo o IgG agregada. Las células B también llevan receptores de membrana para los componentes activados del complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4, y Clq. Estos diversos receptores de membrana y las inmunoglobulinas unidas a la membrana tienen movilidad de la membrana y pueden someterse a la redistribución y tapado que puede iniciar la transducción de señales.

[0079] La actividad de células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son sintetizadas por la serie de células B y tienen características estructurales comunes y unidades estructurales. Cinco clases de inmunoglobulina, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE, se reconocen en la base de las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas, incluyendo la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos frente a un antígeno dado pueden ser detectados en todas o varias clases de inmunoglobulinas o pueden restringirse a una sola clase o subclase de inmunoglobulina. Los autoanticuerpos o anticuerpos autoinmunes pueden pertenecer igualmente a una o varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos frente a IgG) más a menudo se reconocen como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden constar de IgG o IgA.

[0080] Además, la actividad de células B también se pretende que incluya una serie de eventos que conducen a expansión clonal de células B (proliferación) a partir de linfocitos de precursores B y la diferenciación en células plasmáticas de anticuerpos sintetizantes que tiene lugar en conjunción con la unión a antígeno y con señales de citoquinas a partir de otras células.

[0081] "Inhibición de la proliferación de células B" se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anormales, tales como células cancerosas, por ejemplo B- linfoma de células B y/o inhibición de las células B normales, no enfermas. El término "inhibición de la proliferación de células B" indica cualquier disminución significativa en el número de células B, ya sea in vitro o in vivo. Por lo tanto una inhibición de la proliferación de células B in vitro sería cualquier disminución significativa en el número de células B en una muestra in vitro en contacto con al menos una entidad química descrita en la presente memoria en comparación con una muestra equivalente no en contacto con la entidad química.

[0082] La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a la inhibición observable de la proliferación de células B en un ensayo de incorporación de timidina estándar de la proliferación de células B, tales como el ensayo descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un valor de CI_{50} de menos de o igual a menos de 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química tiene un

valor de CI_{50} de menos de o igual a 500 nanomolar.

[0083] Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a una hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). condiciones alérgicas como el eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias a los alimentos, y otras condiciones atópicas.

[0084] "Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y el aumento de la reactividad de las vías respiratorias a agentes inhalados. El asma es con frecuencia, aunque no exclusivamente asociado con síntomas atópicos o alérgicos.

[0085] Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significancia estadística, tales como prueba T de Estudiante, donde $p < 0,05$.

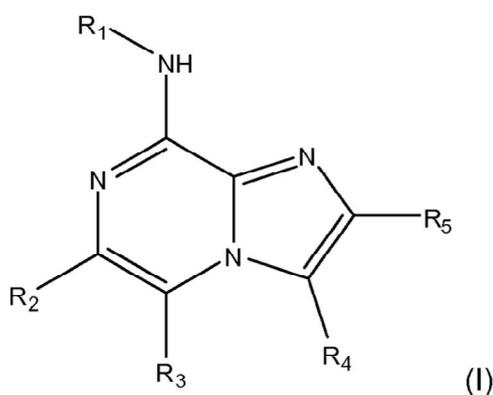
[0086] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk" es una enfermedad en la que la quinasa de inhibición de Syk proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, disminución de la progresión de la enfermedad, la prevención o el retraso de inicio de la enfermedad, o la inhibición de aberrante actividad de ciertos tipos de células (monocitos, células B, y mastocitos).

[0087] "Tratamiento o medios de tratamiento de cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

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

[0088] "Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los compuestos para uso en los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en la terapia humana y aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones, el paciente es humano; y en algunas realizaciones, el paciente se selecciona de entre perros y gatos.

[0089] Se da a conocer al menos una entidad química elegida a partir de compuestos de Fórmula I:



y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R_1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

- halo,
- hidroxi,
- carboxi,
- ciano,
- cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior,
- cicloalquiloxi opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior,
- heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre acilo, halo, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, sustituido con grupos uno, dos, o tres halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y oxo,
- heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre halo, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior

sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con grupos uno, dos, o tres halo, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y oxo, heteroarilo,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,

-C(O)NR₆R₇ en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo, o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

-S(O)₂NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo, o R₆ y R₇ 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 entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo, siempre que al menos uno de R₆ y R₇ es no hidrógeno,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, opcionalmente sustituido sub- aminocarbonilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo, y heterocicloalquilo, heteroariloxi, y

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

R₁ es



en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de ellos grupos que tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de los cuyos grupos está opcionalmente sustituido;

R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior, y halo;

R₄ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior; y

R₅ es hidrógeno,

siempre que

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 3-metoxi-4-(morfolina-4-ilcarbonilo) fenilo, 4-(morfolina-4-il) fenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(4-etilopiperazina-1-il) fenilo, 4-(3-oxopiperazina-1-il) fenilo, 4-(morfolina-4-il) fenilo, 3-metoxi-4-(morfolina-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 R₂ es no fenilo sustituido con -(CO)NHR₆ donde R₆ es arilo opcionalmente sustituido;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con

-(CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R₈ es hidrógeno, metilo o etilo y R₉ es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido en el que dicho fenilo está además opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, y halo, o

-(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] oxolyl di-, 2-metoxifenilo, 2,6 dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo) fenilo, furanilo, o 3-(hidroxietilcarbamoil) fenilo; Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NHR₁₂ donde R₁₂ es fenilo sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es fenilo sustituido con piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino) bamoyl ethylcar-) fenilo, o fenilo 4-(2-(dimetilamino) etilcarbamoil); y

Si R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo) fenilo o 4-fenilo (hidroxietilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o

2-fluorofenilo;

Si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es 4-[(4-etilopiperazina-1-il) metilo] fenilo o 4-(2-hidroxiopropano-2-il) fenilo, entonces R_2 no es fenilo sustituido con: $(CO)NR_8R_9$ donde R_8 es hidrógeno y R_9 es hidrógeno, metilo o arilo opcionalmente sustituido sub-

5 Si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es 4-carbamoilfenilo, entonces R_1 no es 4-fenilo (hidroximetilo), 3-(1-hidroxietilo) fenilo, 4-(1 H-imidazol-2-il)-3- metilfenilo, 3-metoxi-4-(piperidina-4-iloxi) fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi-) fenilo, 4-[2-(dimetilamino) etoxil]-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(propano-2-iloxi) fenilo, 3-metoxi-4-propoxifenilo, 4-(propilcarbamoil) fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 4-(1-imidazol-2-il H) fenilo, 3-metoxi-4-(1H-pirazol-5-il) fenilo,

10 Si R_3 y R_4 son hidrógeno y R_2 es piridina-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 es fenilo sustituido con metilo y sustituido además con $-(CO)NR_8R_9$, donde R_8 es hidrógeno y R_9 es 4-(metilcarbamoil) fenilo, y

condición adicional de que R_2 no es fenilo sustituido con $-NHC(O)R_{11}$ donde R_{11} es arilo opcionalmente sustituido.

15 **[0090]** Descrito en el presente documento, R_3 puede ser elegido entre hidrógeno, metilo, etilo, y cloro. Descrito en este documento, R_3 puede ser hidrógeno.

20 **[0091]** Descrito en el presente documento, R_4 puede ser elegido de entre hidrógeno y metilo. En algunas formas de realización, R_4 es hidrógeno.

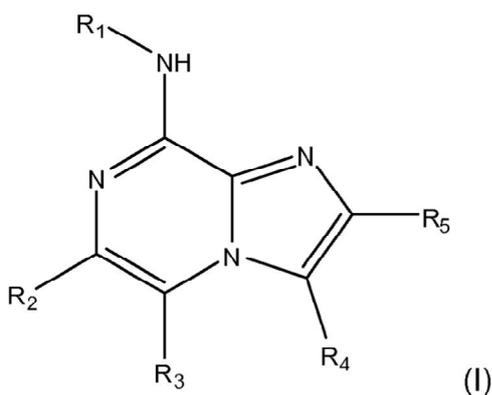
[0092] También se describe al menos una entidad química elegida a partir de compuestos de Fórmula I:

25

30

35

40



45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,
hidroxi,
carboxi,

50 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, y alquilo inferior, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxi, amino opcionalmente sustituido, y oxo, heteroarilo,

55 amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,

60 $-C(O)NR_6R_7$ 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, cicloalquilo y heterociclo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 hetero- miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxi,

65 $-S(O)_2NR_6R_7$, 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, cicloalquilo y heterociclo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxi, siempre que al menos uno de R_6 y R_7 es no hidrógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, alcoxi inferior, opcionalmente

sustituido amino, carboxi, aminocarbonilo, y heterocicloalquilo, heteroarilo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o

5 R₁ es

10



15

en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de ellos grupos que tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de los cuales grupos está opcionalmente sustituido;

20 R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno; y

R₅ es hidrógeno,

25 siempre que

Si R₁ es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino) etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R₂ es no fenilo sustituido con - arilo (CO)NHR₆ donde R₆ está opcionalmente sustituida;

30 Si R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con

- (CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido o donde R₈ es hidrógeno y R₉ es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o -(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;

35

Si R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo) fenilo, furanilo, o 3-(hioxietilcarbamoil) fenilo;

40 Si R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NR₁₂ donde R₁₂ es fenilo sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;

Si R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;

Si R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilformamida ilamino) etilcarbamoil) fenilo, o 4-(2-

45 Si R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo) fenilo o 4-fenilo (hidroxietilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y

condición adicional de que R₂ no es fenilo sustituido con -NHC(O)R₁₁ donde R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido.

50 **[0093]** Descrito en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,

hidroxilo,

carboxi,

55 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, y oxo,

heteroarilo,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,

60 -C(O)NR₆R₇ en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior

sustituido con hidroxilo,

65 -S(O)₂NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior

sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo, siempre que al menos uno de R_6 y R_7 no es hidrógeno,

5 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, carboxi, aminocarbonilo, y heterocicloalquilo, heteroariloxi, y

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

10 **[0094]** Descrito en el presente documento, R_1 puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,

15 hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,

20 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y amino opcionalmente sustituido,

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, trifluorometilo, amino opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo, y

25 $-C(O)NR_6R_7$ en el que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo.

30 **[0095]** Descrito en el presente documento, R_1 puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

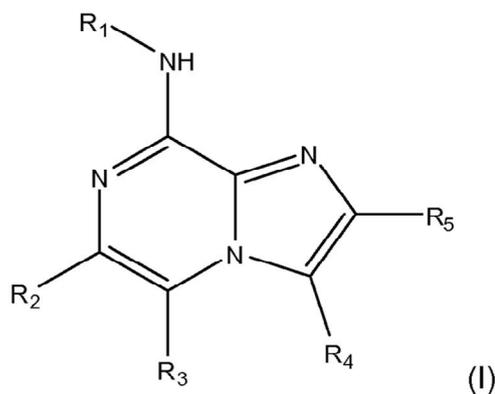
hidroxilo,

35 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre hidroxilo y alcoxi inferior, y

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

40 **[0096]** También se describe al menos una entidad química elegido a partir de compuestos de Fórmula I:



60 sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R_1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

halo,

65 hidroxilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior,

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior, amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y amino opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, halo, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido; o

R₁ es



en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de ellos grupos que tienen de 5 a 7 átomos de anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de cuyos grupos está opcionalmente sustituido;

R₂ se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno; y

R₅ es hidrógeno,

siempre que

Si R₁ es 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-(dimetilamino) etoxi-3-metoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, o 4-etoxi-3-metoxifenilo, entonces R₂ es no fenilo sustituido con - arilo (CO)NHR₆ donde R₆ está opcionalmente sustituido;

Si R₁ es 3,4-dimetoxifenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con

-(CO)NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ tomados conjuntamente forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde R₈ es hidrógeno y R₉ es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido o -(SO₂)NHR₁₀ donde R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido;

Si R₁ es 4-(morfolina-4-il) fenilo, entonces R₂ no es piridinilo, 2-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-acetamidofenilo, 3-carboxifenilo, 2-(hidroximetilo) fenilo, furanilo, o 3-(hioxietilocarbamoil-) fenilo;

Si R₁ es clorofenilo, entonces R₂ no es fenilo sustituido con piperidina-1-il-carbonilo o NH(CO)NR₁₂ donde R₁₂ es fenilo sustituido con trifluorometilo o uno o más halógenos;

Si R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido entonces R₂ no es 3-aminofenilo;

Si R₁ es 4-clorofenilo, entonces R₂ no es 4-carboxifenilo, 3-(2-(dimetilamino) etil)etilcarbamoil fenilo, o 4-(2-(dimetilformamida ilamino) etil)etilcarbamoil fenilo; y

Si R₁ es 4-(2-hidroxi-etilo) fenilo o 4-fenilo (hidroxietilo), entonces R₂ no es 2-metoxifenilo o 2-fluorofenilo; y

condición adicional de que R₂ no es fenilo sustituido con -NHC(O)R₁₁ donde R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido.

[0097] Se describe en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

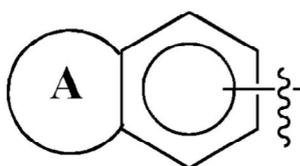
halo,

hidroxilo,

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior, alcoxi opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido, y

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, alcoxi inferior, y amino opcionalmente sustituido; o

R₁ es



5

10 en la que A se elige entre grupos arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales grupos que tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros y cada uno de los cuyos grupos están opcionalmente sustituidos.

15 **[0098]** Descritos en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

15 hidroxil, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y alquilo inferior, amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxil, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, 20 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxil y amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido.

25 **[0099]** Se describe en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

30 hidroxil, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y alquilo inferior, alcoxi inferior, y alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido.

35 **[0100]** Descritos en el presente documento, R₁ puede ser elegido entre fenilo (1-hidroxiciclobutilo), (il 1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-) fenilo, (2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo) fenilo, (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropano-2-il) fenilo, (2-hidroxil-2- metilpropoxil)-3-metoxifenilo, (2-hidroxietilo) (metilo) amino)-3-metoxifenilo, (2-metoxietilo) (metilo) amino)- 3-metoxifenilo, (1-hidroxietilo) fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxil-3-metoxifenilo, 4-hi- hidroximetilo-3-metoxifenilo, 3-hidroximetilo-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(dimetilamino)propoxil-3- metoxifenilo, 4-hidroxipropoxil-3-metoxifenilo, 4-(2-hidroxil- 1,1-dimetiletil) fenilo, 4-(1-hidroxil-1-metiletilo) fenilo, 4- metoxil-3-(pirrolidina-1-il) fenilo, 3-metoxil-4-(pirrolidina-1-il) fenilo, 3-metoxil-4-(propano-2-ilo) fenilo, 3 metoxil-4- (morfolina-4-il) fenilo, 4-(pirrolidina-1-il) fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinilo) fenilo, 4-(4-hi- droxipiperidinil)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiazetidino)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinilo)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropano-2-il) fenilo, 4-(4- etilopiperazina-1-il)-3 metoxifenilo, 4-(4-etilopiperazina-1-il) fenilo, 4-(3- hidroxil-3-metilpiperidinilo) fenilo y 3- hidroximetilfenil.

45 **[0101]** Descrito en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

50 hidroxil, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y alquilo inferior, alcoxi opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y amino opcionalmente sustituido.

55 **[0102]** Descrito en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

60 hidroxil, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y alquilo inferior, alcoxi inferior, y alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxil, alcoxi inferior, y amino opcionalmente sustituido.

65 **[0103]** Descrito en el presente documento, R₁ puede ser fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre

hidroxil, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo hidroxil e inferior,

alcoxi inferior, y

alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre hidroxilo y alcoxi inferior.

[0104] Descrito en el presente documento, R_1 puede ser elegido a partir de (1-hidroxietilo) fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4- etoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroximetilo-3-metoxifenilo, 3-hidroximetilo-4- metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-(dimetilamino) propoxi-3-metoxifenilo, 4-hidroxipropoxi-3-metoxifenilo, 4-(Thyl 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo) fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletilo) fenilo, 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-il) fenilo, 3-metoxi-4-(pirrolidina-1-il) fenilo, 3-metoxi-4-(propano-2-iloxi) fenilo, 3-metoxi-4-(morfolina-4-il) fenilo, 4-(pirrolidina-1-il) fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidinilo) fenilo, 4-(4- hidroxipiperidinilo)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxiazetidino)-3-metoxifenilo, 4-(3-hidroxi-pirrolidinilo)-3-metoxifenilo, 4-(2-metoxipropano-2-il) fenilo, 4-(4 -etilopiperazina-1-il)-3-metoxifenilo, 4-(4- etilopiperazina-1-il) fenilo, 4-(3-hidroxi-3-metilpiperidinilo) fenilo y 3-hidroximetilfenil.

[0105] Descrito en el presente documento, R_1 puede ser



[0106] Descrito en este documento, A puede ser un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O y N. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo inferior y oxo. En algunas realizaciones, el heteroátomo N está sustituido con alquilo inferior.

[0107] Descrito aquí, R_1 puede ser elegido a partir de 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina-6-ilo, 4-metilo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-7-ilo, 5-metilo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-7-ilo, 2,3-dihidro-1 H-indol-2-ona-6-ilo, y 2,3-dihidro-¹H-indol-2-ona-5-il .

[0108] I Descrito en este documento, R_2 puede ser seleccionado entre

heteroarilo opcionalmente sustituido;

dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo inferior, halo, y oxo, dihidroquinoxalino opcionalmente sustituidas con uno o más grupos elegidos entre alquilo inferior y oxo;

dihidrobenzodiazolilo opcionalmente sustituido con oxo;

dihidroindolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo inferior y oxo, y

fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior, halo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0109] Descrito en el presente documento, R_2 puede ser elegido a partir de

piridinilo opcionalmente sustituido,

pirimidinilo,

tiofenilo,

quinolinilo opcionalmente sustituido con amino,

indazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre carbamoilo, halo, alquilo inferior, y

amino, indolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo inferior, carbamoilo,

benzoimidazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino, benzotiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, benzoxazolilo,

benzotriazolilo,

quinoxalino opcionalmente sustituido con amino,

quinazolinilo opcionalmente sustituido con amino, dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre metilo, halo, y oxo,

1 H-pirrolo [3,2-b] piridinilo,

dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo inferior, halo, y oxo, dihidroindolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo inferior y oxo, y

fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino, y NHC(O) R_{12} donde R_{12} es alquilo inferior.

[0110] Se describe en el presente documento, R_2 puede ser elegido a partir de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-il , 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2H-1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-¹H-indol-6-ilo, 2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro- - quinolina-6-ilo, 1-metilo-2,3-dihidro-¹H-indol-2-ona-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-2-

il-etan-1-ona-6 ilo, 2-etilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-ilo, 2-aminoquinazolina-6-ilo, 2-hidroxietilo-2H-indazol-6-ilo, 1-hidroxietilo-2H-6 indazol- il ¹H-indazol-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-ilo, 3-(dietilamino) metilo-¹H-indazol-6-ilo, 1,2-dihidroquinoxalina- 2-ona-6 il, 1,2-dihidroquinolina-2-ona-6-ilo, ¹H-pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-metilo-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1'2'-dihidrospiro [ciclopropanoo-1,3'-indol] 2' de un 6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-¹H-indol-6-il , 3-(1,3- tizaol-4-ilmetilideno)-2,3-dihidro-¹H-indol-2-ona-6-ilo, 1-metilo-¹H-indazol-6-ilo, (N, N-dimetilaminocarbonilo) indol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, ¹H, 2H, 3H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2-ona-6-ilo, 2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona-6-ilo, 3-etilo-1 H-indazol-6- ilo, 1 H-indol-2-ilo, 1 H-indol-3-ilo, 4-fluoro-¹H-indazol-6-ilo, ¹H-1,2,3-benzo- triazol-6-ilo, 2, 3-dihidro-¹H-1,3-benzodiazol-2-ona-6-ilo, ¹H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-pirrolo [3,2- b] piridina-6-ilo, 1-metilo-¹H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 1-metilo-¹H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1-metilo-¹H-benzo [d] imidazol-5-ilo, 2-metilo-1 H-benzo [d] imidazol-5-ilo, 2-oxoindolina-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolina-6-ilo, 3,4 dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo, 3-amino-¹H-indazol-5-ilo, 3-amino-¹H -indazol-6-ilo, 3-carbamoil-1 H-indazol-6-il, 3-metilo-¹H-indazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1 , 4] oxazina-6-ilo, 4-(1-hidroxi-2-metilo-2-il) fenilo, 5-fluoro-1 H-indazol-6-ilo, y indolina-6-ilo.

15 **[0111]** Descrito en el presente documento, R₂ puede ser elegirse entre heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente dihidrobenzoxazinilo sustituido con alquilo inferior y oxo, y fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior, halo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 **[0112]** Se describe en el presente documento, R₂ puede ser elegido entre piridinailo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, tiofenilo, quinolinailo opcionalmente sustituido con amino, indazolilo opcionalmente sustituido con halo, carbamilo, metilo o amino, indolilo, indolinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de inferior alquilo y oxo, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido con metilo o amino, benzotiozolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo opcionalmente sustituido con amino, quinazolinilo opcionalmente sustituidos con amino, 25 dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con metilo y oxo, ¹H-pirrolo [3,2-b] piridinailo, y fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino, y NHC(O)R₁₂ donde R₁₂ es alquilo inferior.

30 **[0113]** Se describe en el presente documento, R₂may ser elegidos entre 1 H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-pirrolo [3,2-b] piridina-6-il, 1 metilo-1 H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 1-metilo-1 H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 1-metilo, -1 H-benzo [d] imidazol-5-il , 2-metilo-1 H-benzo [d] imidazol-5-ilo, 2-oxoindolina-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolina-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1, 4-benzoxazina-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo, 3-amino-¹H-indazol-5-ilo, 3-amino-¹H-indazol-6-ilo, 3-carbamoil-¹H-indazol-6-ilo, 3- metilo-¹H-indazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina-6-il , 4-(1-hidroxi-2-metilo-2-il) fenilo, 5- fluoro-¹H-indazol-6-ilo, y indolina-6-ilo.

35 **[0114]** Descrito en el presente documento, R₂ puede ser elegido entre piridinailo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, tiofenilo, quinolinailo 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, 40 dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con metilo y oxo, y fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cloro, fluoro, nitro, metoxi, sulfonilo, heteroarilo, amino, y NHC(O)R₁₂ donde R₁₂ es alquilo inferior.

45 **[0115]** Descrito en el presente documento, R₂ puede ser elegido a partir de 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-nitrofenilo, 3- [(etilamino) metilo] fenilo, 4 - [(etilamino) metilo] fenilo, 3-(trifluorometil) fenilo, 3-metoxifenilo, 4-piridinailo, 3-piridinailo, 4-cian ophenyl, 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 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-metanosulfonilfenilo, 3-metanosulfonilfenilo, 2- fluoropiridina-4-ilo, 5-metilpiridina-3-ilo, 5-cloropiridina-3-ilo, pirimidina-5-ilo, (4-acetilopiperazina-1-il) metilfenilo, (3-acetilopiperazina-1-il) m acetato de fenilo, (3-piperazina-1-ilmetilo) fenilo, (4-piperazina-1-ilmetilo) 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-metilo-1 H-indazol-5- ilo, 1-metilo-1 H-indazol-6-ilo, 3-metilo-¹H-indazol-5-ilo, 2,3-dimetil-2H-indazol-5-ilo, 3-amino-¹H-indazol-6 il, 3- amino-¹H-indazol-5-ilo, 4-(¹H-imidazol-2-il) fenilo, 4-(¹H-imidazol-5-il) fenilo, 3-(¹H-imidazol-5- il) fenilo, quinolina-6-il, 2-aminoquinolina-6-ilo, 3-aminoquinolina-6-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 2-aminoquinazolina-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-dihidropiridina-2-ona-5-ilo, 4-(1,3-oxazol-2-il) fenilo, 3-(1,3-oxazol-2-il) fenilo, 2-amino-piridina-5 il, ¹H-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, ¹H-imidazo [4,5-b] piridina-6 ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6 il, ¹H-indol-5-ilo, 1-metilo-¹H-1,3-benzodiazol-5-ilo, 2-amino-¹H-1,3-benzodiazol-6-il , 1-metilo-¹H-1,3-benzodiazol-6-ilo, 2H, 3H, 4H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina-3-ona-6-ilo, ¹H, 2H, pirido 3H- [3,2-b] [1,4] oxazina-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona-6-ilo, 3,4 dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-uno 7-ilo, 4-metilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona-6-ilo, 2-metilo-3, 4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona-6-ilo, 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona-6-ilo, 2 -hydroxyquinolina-6-ilo, 1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona-5-ilo, y quinoxalina-2-ol-7-ilo.

60 **[0116]**, Con indicación de:

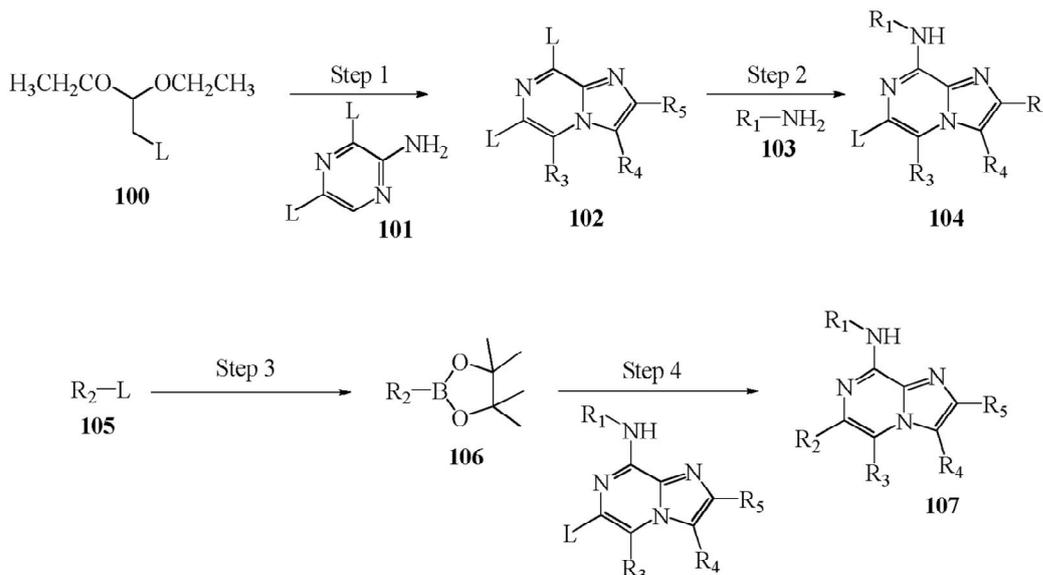
65 6- (¹H-indazol-6-il)-N- [4-(morfolina-4-il) fenilo] imidazo [1,2-a] pirazina-8-amina; y sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

[0117] En todos los ejemplos anteriores, las entidades químicas se pueden administrar solos, en mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

[0118] Los métodos para la obtención de los nuevos compuestos descritos en este documento serán evidentes para los expertos normales en la técnica, los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos que siguen, y en las referencias citadas en la presente memoria.

Esquema de reacción 1



[0119] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, un exceso (tal como aproximadamente 3,5 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 100, donde L es un grupo saliente tal como bromuro se combina con una solución acuosa de ácido (tal como 48% de bromuro de hidrógeno acuoso), y la mezcla se agitó a reflujo durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfría a aproximadamente 40°C y se añade base (tal como bicarbonato de sodio sólido). La mezcla de reacción se filtra y un compuesto de Fórmula 101, en la que L es un grupo saliente tal como se añade bromuro, y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 16 h. El producto, un compuesto de fórmula 102, se aísla y opcionalmente se purifica.

[0120] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, se añade una solución de un compuesto de fórmula 103 en un disolvente polar tal como N, N-dimetilformamida un exceso (tal como aproximadamente 1,3 equivalentes) a un compuesto de Fórmula 102, donde L es un grupo saliente tal como bromuro. Una base orgánica tal como N, se añade N-diisopropiletilamina y la mezcla se agita a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 13 h. El producto, un compuesto de fórmula 104, se aísla y opcionalmente se purifica.

[0121] En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, una mezcla de un compuesto de Fórmula 10⁵, donde L es un grupo saliente tal como bromuro se combina 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 de potasio en un disolvente polar tal como dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se agitó durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se trata con aproximadamente 0,2 equivalentes de dicloro 1,1-bis (difenilfosfina) ferroceno paladio diclorometano (II) y se agitó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 3 h. El producto, un compuesto de fórmula 10⁶, se aísla y opcionalmente se purifica.

[0122] Haciendo 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 en la que L es un grupo saliente tal como bromuro se recogió en una solución acuosa de base (carbonato de sodio tal como 1 M) y un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se agitó durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a aproximadamente 135°C durante aproximadamente 30 min. El producto resultante, un compuesto de fórmula 10⁷, se aísla y opcionalmente se purifica.

5 [0123] En consecuencia, se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para uso en un método de tratamiento de un paciente, por ejemplo, un mamífero, como un humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende la administración al paciente que tiene una enfermedad tal, una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

10 [0124] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden inhibir otras quinasas, tal que la enfermedad, síntomas de la enfermedad, y también se trata condiciones asociadas con estas quinasas.

15 [0125] La al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento también incluye inhibidores de la actividad de Syk y/o la inhibición de la actividad de células B, mediante la inhibición de la unión o hidrólisis por Syk o por algún otro mecanismo, in vivo ATP, en un paciente que sufre de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, por administración de una concentración eficaz de la al menos una entidad química. Un ejemplo de una concentración eficaz sería concentración suficiente para inhibir la actividad de Syk in vitro. Una concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración en sangre de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

20 [0126] En algunas realizaciones, la afección sensible a la inhibición de la actividad de Syk y/o actividad de las células B es el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

25 [0127] También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de paciente que tiene, un trastorno alérgico y/o una enfermedad inflamatoria autoinmune, y/o una reacción inflamatoria aguda, por la administración de una cantidad eficaz de la al menos una entidad química.

30 [0128] En algunas realizaciones, las condiciones y enfermedades que pueden verse afectadas utilizando entidades químicas descritas en este documento, incluyen, pero no se limitan a: trastornos alérgicos, incluyendo pero no limitados al desarrollo de eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias alimentarias, y otras condiciones atópicas; autoinmunes y/o inflamatorias enfermedades, incluyendo pero no limitado a la psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, la enfermedad, rechazo del injerto de tejidos, y rechazo hiperagudo de Sjogren de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), la dermatomiositis, la esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), hemolíticas y trombocitopenia estados autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis asociada y hemorragia pulmonar), la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la púrpura trombocitopénica crónica idiopática (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, la miastenia grave, y similares; reacciones inflamatorias agudas, incluyendo pero no limitado a las quemaduras solares de la piel, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonía, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis; enfermedad poliquística del riñón, y el cáncer, incluyendo, pero no limitado a, linfoma de células B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkins), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda, y leucemia linfocítica crónica y aguda.

45 [0129] Syk es un conocido inhibidor de la apoptosis en las células B de linfoma. Apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y la resistencia a drogas de las leucemias y linfomas humanos. Por lo tanto, la condición adicional es al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para uso en un método de promover o inducir apoptosis en células que expresan Syk que comprenden la puesta en contacto de la célula con la al menos una entidad química.

50 [0130] También se proporciona al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento en el que la al menos una entidad química es el único agente activo dado a un paciente y también incluye usos en los que al menos una entidad química se da a un paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

55 [0131] Así, en algunas realizaciones, al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de la al menos una entidad química, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para el tratamiento de un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad inflamatoria autoinmune y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo el segundo agente puede ser un agente anti-inflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes de, concomitante con, o después del tratamiento con al menos una entidad química descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, la al menos una entidad química se combina con otro agente activo en una forma de dosificación única. Terapéuticos antitumorales adecuados que pueden ser utilizados en combinación con la al menos una entidad química incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina, o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. Agentes antitumorales

radioterapéuticos también se pueden usar, solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[0132] Las entidades químicas descritas en este documento pueden ser útiles como agentes quimiosensibilizantes, y, así, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis.

[0133] Al menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones para uso en un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende la administración a un paciente sometido a quimioterapia de un agente quimioterapéutico junto con la entidad al menos un producto químico en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico también se proporciona en el presente documento.

[0134] Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con entidades químicas descritas en este documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotesina o topotecano), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes de tubulina dirigidos (por ejemplo, taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas, y citoquinas).

[0135] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se utilizan en combinación con Rituxan® (rituximab) u otros agentes que funcionan por el agotamiento de forma selectiva las células B CD20+.

[0136] Incluida en este documento está al menos una entidad química descrita en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento en el que se administra la al menos una entidad química en combinación con un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios incluyen, pero no se limitan a los AINE, inhibidores de enzima ciclooxigenasa no específicos y COX-2 específicos, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), receptores antagonistas, inmunosupresores y metotrexato.

[0137] Los ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno de calcio, quetoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetina de sodio, e hidroxicloquina. Los ejemplos de AINE incluyen también inhibidores COX-2 específicos (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una IC₅₀ que es al menos 50 veces menor que la IC₅₀ para COX-1), tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[0138] En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un ácido salicílico. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a ácido acetil salicílico o aspirina, salicilato de sodio, y de colina y magnesio salicilatos.

[0139] El agente anti-inflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse de cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

[0140] En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio de oro o auranofina.

[0141] En algunas realizaciones, el agente anti-inflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato, como el metotrexato o un inhibidor de la deshidrogenasa de dihidroorotato, tales como leflunomida.

[0142] En algunas realizaciones, combinaciones se utilizan en las que al menos un compuesto anti-inflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tales como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal alfa anti-TNF.

[0143] En algunas realizaciones, combinaciones se utilizan en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato de mofetilo.

[0144] Los niveles de dosificación del orden, por ejemplo, de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día puede ser útil en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Formas unitarias de dosificación contendrán generalmente de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo.

[0145] La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o autoinmune y/o enfermedad inflamatoria, un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos se utiliza. En algunas realizaciones, se utiliza un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del

compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular en el paciente sometido a terapia.

5 **[0146]** Una forma marcada de una entidad química descrita en la presente memoria se puede utilizar como un diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una quinasa como se describe en el presente documento. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden utilizarse adicionalmente para validar, optimizar y normalizar los bioensayos.

10 **[0147]** Por "marcado" en la presente memoria se entiende que el compuesto está directa o indirectamente marcado con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopos, etiqueta de fluorescentes, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o específica moléculas, etc. moléculas de unión específicas incluyen pares, tales como biotina y streptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente se etiquetará con una molécula que proporciona la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se describe anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

EJEMPLOS

20 **[0148]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

[0149] En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

25	DME	=	éter dietílico
	DMEM	=	Medio de Eigel modificado por Dulbecco
	DMF	=	N,N-dimetilformamida
	DMSO	=	dimetilsulfoxida
	Et ₂ O	=	dietileter
30	g	=	gramos
	h	=	hora
	mg	=	miligramo
	min	=	minutos
	mL	=	mililitro
35	mmol	=	milimoles
	mM	=	milimolar
	ng	=	nanogramos
	nm	=	nanómetros
	nM	=	nanomolar
40	PBS	=	salina tamponada de fosfato
	μl	=	microlitros
	μM	=	micromolar

45 **Ejemplo I (Referencia) Preparación de 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(3,4-dimetoxi-fenilo)imidazo[1,2-a] pirazina-8-amina(4)**

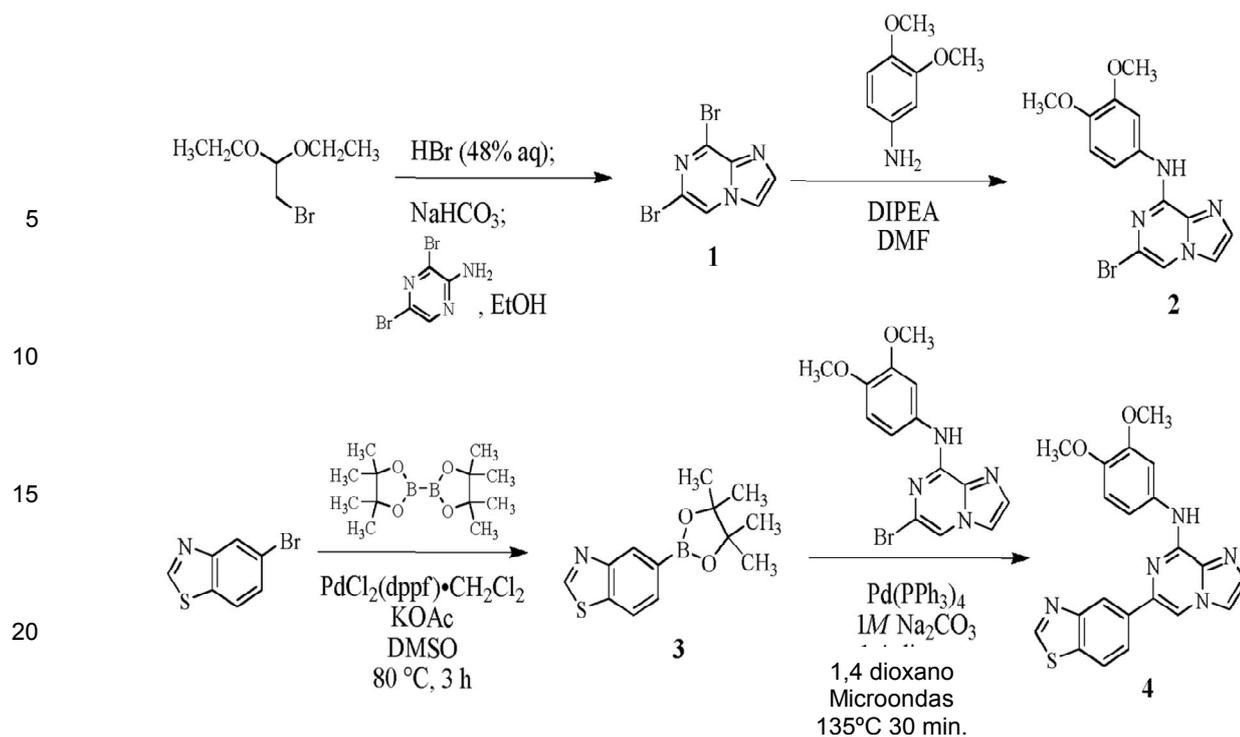
[0150]

50

55

60

65



[0151] Preparación de 6,8-dibromoimidazo [1,2-a] pirazina (1) A 1-L matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipada con un condensador de sonda de temperatura, agitador mecánico y reflujo, se cargó con 2-bromo-1,1-dietoxietano (68,1 g, 346 mmol) y bromuro de 48% de hidrógeno acuoso (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°C y se añadió en pequeñas porciones y bicarbonato de sodio sólido (8,50 g, 101 mmol) hasta que se observó el cese del desprendimiento de gas. **Precaución:** adición inicial de bicarbonato de sodio a la solución caliente resultó en evolución vigorosa de gas (formación de espuma). La suspensión resultante se filtró en una matraz de fondo redondo de 1-L de cuatro bocas y la torta del filtro se lavó con etanol (200 ml). El matraz estaba equipado con una sonda de temperatura, agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añadió 3,5-dibromopirazina-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°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol frío (50 ml), se secó al vacío y se añadió a una 1-L de tres bocas de fondo redondo matraz equipado con un agitador mecánico. Se añadió agua (200 ml) y la suspensión agitada vigorosamente se trató en porciones con carbonato de potasio sólido (27,4 g, 198 mmol). **Precaución:** el desprendimiento de gas tras la adición de carbonato de potasio observado. 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°C hasta un peso constante, bajo vacío para proporcionar 6,8-dibromoimidazo [1,2-a] pirazina (1) (52,0 g, 94%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

[0152] Preparación de 6-bromo-N-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazina-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-amina diisopropylethyl- (11,7 g, 90,4 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a 120°C durante 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 oscura se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado marrón resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (100 ml). La torta del filtro se secó bajo vacío y la recristalización a partir de metanol (~ 800 ml) para proporcionar (3,4,5-trimetoxifenil) imidazo 6-bromo-N-[1,2-a] pirazina-8-amina (2) (23,3 g, 74%) como un sólido de color marrón claro jas en forma de DLE-: ¹H RMN (300 MHz, OMSO-d₆) 9,81 (s, 1 H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,4, 1 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); ESI MS m/z 349,2 [M + H]⁺; HPLC, 6,92 min, > 99% (AUC).

[0153] 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 de potasio (588 mg, 6,00 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) se roció con nitrógeno mientras se agita durante 5 min. A continuación se añadió dicloro 1,1-bis (fosfino difenil-) ferroceno paladio (II) diclorometano (293 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a 85°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (75 ml) y después agua (20 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml), y después salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de 0% a 50% acetato de etilo en cloruro de metileno) para dar 5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzo [d] tiazol (3) (200 mg, 38%) como un sólido marrón claro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1H,

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]⁺.

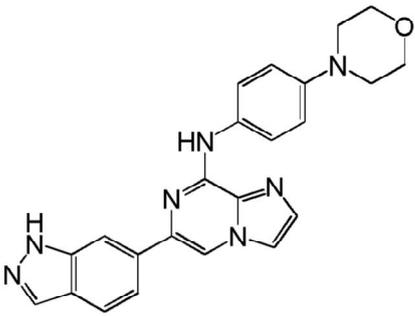
[0154] Preparación de 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(3,4-dimetoxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (4) Una mezcla de 6-bromo N-(3,4-dimetoxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (2) (209 mg, 0,601 mmol), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (3) (180 mg, 0,689 mmol) en carbonato de sodio acuoso 1 M (0,76 ml) y 1,4-dioxano (2,4 ml) se roció con nitrógeno mientras se agita durante 5 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) se añadió a continuación (69 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se hace reaccionar bajo irradiación de microondas a 135°C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1:9 metanol/acetato de etilo (75 ml), y se lavó con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de 0% a 10% de metanol en cloruro de metileno) para dar N-(3,4-dimetoxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (4) (169 mg, 70%) como un sólido blanquecino: pf 179-181°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, 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

[0155] El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente. Los expertos ordinarios en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán cuando los materiales de partida o condiciones de reacción deben variarse para obtener el compuesto deseado.

[0156] Datos MS reportados en este ejemplo se obtuvieron de la siguiente manera:

Condiciones MS: MS de electropulverización se realiza en una LCT MICROMASS equipada con una fuente LockSpray para mediciones de masa exactas. Los espectros se adquirieron en modo de iones positivos de 100-1000 Da a una velocidad de adquisición de 1 espectro / 0,9 segundos con un retraso de interscan de 0,1 segundos. El instrumentado está afinado para una resolución de 5000 (FWHM). Cada quinta exploración se toma de la posición de referencia de la fuente de Lockspray. encefalina leucina (556.2771 [M + H]⁺) se utiliza como la referencia, o la masa de bloqueo.

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolina-4-il)fenilo]imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina	412,4

Ejemplo 3 Ensayo bioquímico Syk

[0157] Un procedimiento generalizado para un ensayo de cinasa bioquímica estándar Syk que se puede utilizar para poner a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es el siguiente.

[0158] Se prepara una mezcla maestra menos enzima Syk que contiene tampón de quinasa 1X Señalización Celular (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM beta-glicerofosfato, 2 mM ditiotreitolo, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), 0,5 μM Promega PTK sustrato peptídico biotinilado 1, 0,01% de caseína, 0,01% de Triton-X100, y 0,25% de glicerol. Se prepara una mezcla maestra más enzima Syk que contiene de señalización celular 1X tampón de quinasa, 0,5 mM PTK biotinilado sustrato de péptido 1, 0,01% de caseína, 0,01% Triton X100, 0,25% de glicerol y enzima 0,4 ng/pocillo Syk. La enzima Syk se compra de Tecnologías de Señalización Celular, expresadas en baculovirus y es un tipo salvaje humana Syk N-terminal marcado con GST de longitud completa (número de acceso NM-00377). La proteína Syk se purificó en una etapa usando glutatión-agarosa. La pureza de la preparación de proteína final se evaluó mediante SDS-PAGE y tinción Coomassie. Una solución de 200 μM ATP se preparó en agua y se ajustó a pH 7,4 con 1 N NaOH. Una cantidad de 1,25 μl de los compuestos en DMSO al 5% se transfiere a compuestos de placa de poliestireno Costar de 96 pocillos de área se prueban individualmente y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (concentración inicial es de 10 - 1 μM; dilución 1: 2). Una cantidad de 18,75 μl de mezcla maestra menos enzima (como control negativo) y mezcla maestra más enzima se transfiere a placa de 1/2 área de

5 poliestireno Costar de 96 pocillos. 5 μ l de ATP 200 μ M se añade a la mezcla de área Costar de placa de poliestireno de 96 pocillos para la concentración final de ATP de 40 μ M. La reacción se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con tampón de detección Perkin Elmer 1X que contenía 30 mM EDTA, 80 nM SA-APC, y 4 nM PT66 Ab. La placa se lee usando fluorescencia resuelta en el tiempo con un Perkin Elmer Envision usando filtro de excitación 330 nm, filtro de emisión de 665 nm, y segunda emisión de filtro 615 nm. Los valores de IC₅₀ se calculan posteriormente utilizando un algoritmo de regresión lineal.

Ejemplo 4 Célula Ramos pBLNK (Y96) Ensayo

10 **[0159]** Otro procedimiento generalizado para un Ensayo de quinasa celular estándar Syk que se puede utilizar para poner a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es como sigue.

15 **[0160]** Las células Ramos son privados de suero a 2×10^6 células/ml en RPMI libre de suero durante 1 hora en un matraz de T175 Falcon TC vertical. Las células se centrifugaron (1.100 rpm x 5 min) y se incubaron a una densidad de $0,5 \times 10^7$ células/ml en presencia de los controles de compuesto de ensayo o DMSO durante 1 hora a 37°C. Las células se estimularon después mediante incubación con 10 mg/ml anti-IgM humano F (ab) 2 durante 5 minutos a 37°C. Las células se sedimentaron, se lisaron en tampón de lisis celular 40 μ l, y se mezclaron con tampón de Invitrogen SDS-PAGE de carga. 20 μ l de lisado de células para cada muestra están sujetos a SDS-PAGE y Western Blot con phoBLNK anti-fosfato (Tyr96) anticuerpo (Cell Signaling Technology # 3601) para evaluar la actividad Syk y anti-Syk anticuerpo (BD transducción laboratorios # 611116) para el control de la carga total de proteína en cada lisado. Las imágenes se detectan usando sistemas de detección secundarios fluorescentes y el software Odyssey LiCor.

Ejemplo 5 Ensayo de proliferación de células B

25 **[0161]** Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación celular estándar de células B que se puede utilizar para poner a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es como sigue.

30 **[0162]** Las células B se purifican a partir de bazos de ratones viejos Balb/c de 8-16 semanas utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incubaron con $2,5 \times 10^5$ células B esplénicas de ratón purificado durante 30 min antes de la adición de 10 μ g/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-1001) en un volumen final de 100 μ l. Después de 24 h de incubación, se añade 1 μ Ci de ³H-timidina y las placas se incuban un 36 h adicionales antes de la cosecha utilizando el protocolo del fabricante para SPA [³H] sistema de ensayo de absorción de timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). Fluorescencia basada en SPA-talón se contó en un contador de microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 6 Ensayo de proliferación celular T

40 **[0163]** Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de proliferación de células T que se puede utilizar para poner a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es como sigue.

45 **[0164]** Las células T se purificaron a partir de bazos de ratones viejos Balb/c de 8-16 semanas utilizando un kit de aislamiento de células T Pan (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incubaron con $2,5 \times 10^5$ células de bazo de ratón T purificadas en un volumen final de 100 μ l en placas de fondo claras planas recubiertas previamente durante 90 min a 37°C con 10 μ g/ml cada uno de anti-CD3 (BD # 553057) y los anticuerpos anti-CD28 (BD # 553294). Después de 24 horas de incubación, se añade 1 μ Ci de ³H-timidina y se incubaron las placas de un 36 h adicionales antes de la cosecha utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA [³H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). Fluorescencia basada en SPA-perlas se contó en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 7 Ensayo de inhibición de CD69

55 **[0165]** Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la inhibición de la actividad de las células B que se puede utilizar para poner a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es como sigue.

60 **[0166]** Esplenocitos de ratón total se purificaron a partir de bazos de ratones de 8-16 semanas de edad Balb/c por lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen # 555899). Compuestos de ensayo se diluyeron a 0,5% de DMSO y se incubaron con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 μ l en placas de fondo plano (Falcon claras 353072) durante 60 min a 37°C. Las células se estimularon después con la adición de 15 μ g/ml IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), y se incubaron durante 16 horas a 37°C, 5% CO₂. Después de la incubación de 16 h, las células se transfirieron a placas de 96 pocillos de fondo transparente cónica y se sedimentaron por centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se prebloqueada por CD16/CD32 (BD Pharmingen # 553142), seguido por triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen # 553785), CD69-PE (BD Pharmingen # 553237), y 7AAD (BD Pharmingen # 51 a 68.981 E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y cerrada en la población CD19 +/7AAD-. Los niveles de expresión de superficie CD69 en la población cerrada se mide frente a la concentración

compuesto de ensayo.

Ejemplo 8 degranulación BMMC

5 **[0167]** Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la desgranulación derivada de médula ósea de los mastocitos de ratón (BMMC) que puede ser utilizado para probar los compuestos descritos en esta solicitud es como sigue.

10 **[0168]** Las células cebadas derivadas de médula ósea se cultivaron durante >4 semanas con IL-3 (10 ng/ml) y SCF (10 ng/ml). Se determinaron las células para ser > 90% cKit⁺/FceRI⁺ por análisis FACS en el momento de uso. Las células (6 x 10⁷ células/50 ml) se privaron de suero en un matraz de cultivo de tejidos T150 durante 16 h en ausencia de IL-3 y SCF que contiene IgE α -DNP en 1 ug/ml. Células sensibilizadas durante la noche se lavan dos veces en tampón de Tyrodes y se resuspendieron a 5 x 10⁶ células/ml. 5 x 10⁵ células (100 ul) se sembraron en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Falcon 353072) y los compuestos de ensayo se diluyen en serie a una concentración final de 0,25% DMSO en la placa durante 1 hora a 37°C, 5% CO₂. Los pocillos se tratan con un desafío con antígeno DNP-BSA (50 ng/ml) y se incubaron durante 30 min y adicional a 37°C. Los sobrenadantes se ensayan para la liberación de hexosaminidasa frente a los pocillos de control. Los sedimentos celulares se lisan y se evalúan simultáneamente para liberación total de hexosaminidasa para calcular la liberación específica. Las curvas de dosis-respuesta se generan usando ajuste logístico 4- parámetro y IC50s calculados.

Ejemplo 9 La anafilaxia cutánea pasiva (PCA)

25 **[0169]** El siguiente es un procedimiento para un modelo PCA estándar utilizado para medir in vivo IgE anti-DNP Ab sensibilización y antígeno DNP-BSA para activar la desgranulación de mastocitos y la liberación de los reguladores inmunes que causan la permeabilidad de vasos agudos monitoreados por colorante azul de Evan en la zona inflamada en el oído del ratón.

30 **[0170]** Reactivos: Anti-DNP IgE: se suministra como 1,2 mg/ml en una solución tamponada de fosfato con BSA para la proteína adicional y azida de esterilidad. Esto se diluyó 1:100 en PBS estéril como 12 ug/ml de la que se puede diluir adicionalmente en PBS a la concentración apropiada para inyección de trabajo. Una dilución 1:5 da una solución final 1: 500 en 2,4 ng/ul. (10 ul/oreja = 24 ng). PBS estéril solo se utilizó como control negativo. DNP-BSA: se compone a 4 mg/ml en ddH₂O estéril y se almacenó a solución 40°C. Se diluye adicionalmente 1: 1 con solución salina estéril antes de su uso. Esta solución o una dilución adicional en solución salina se diluye 1:1 con 2% de Evans Blue en solución salina estéril que ha sido filtrada a través de un filtro 0.02um y se volvió a filtrar antes de la inyección. Para estos experimentos se puede utilizar una solución final de 0,5 mg/ml de DNP-BSA en 1% de Evans Blue. Las inyecciones en la vena caudal se mantiene constante a 200 ul = 100 ug en 1% de Evans Blue. *-El colorante de Evans Blue:* Una acción 2% en solución salina se filtra de manera estéril y se diluyó 1:1 con solución salina DNP-BSA para concentración final de 1% para inyección.

40 Protocolo PCA general a través de la sensibilización intradérmica del oído

45 **[0171]** 1) En d0, animales, anestesiados con isofluorina, están sensibilizadas pasivamente mediante inyecciones intradérmicas de IgE anti-DNP usando una jeringa de insulina de calibre 29. Por convención, el oído derecho recibe inyección intradérmica 10 ul de anti-DNP IgE, mientras que el oído izquierdo recibe PBS. 2) 20hr post sensibilización, la exposición al antígeno se administra por inyección de DNP BSA por vía intravenosa en solución colorante azul de 200 ul de 1% en solución salina Evans Blue. Las colas se sumergen en agua caliente antes de la inyección iv para mejorar el éxito. 3) 30 minutos a 2 horas antes de esta exposición al antígeno, el fármaco se administra sc o po en 10% de EtOH/20% cremaphor/70% de solución salina. 4) Los animales se sacrifican por inhalación CO₂ de 30-60 minutos post exposición al antígeno y las orejas se retiran para la extracción del colorante Evans Blue en 500 ul de formamida durante la noche a 65°C. 5) La sangre se obtuvo por punción cardíaca justo antes de la dislocación cervical final y procesado para plasma para proporcionar un análisis PK. 6) El colorante Evans Blue se cuantifica mediante la lectura de absorbencia de 200 ul de solución extraída en placas de microtitulación a 620 nm.

55 Diseño del estudio del Experimento

60 **[0172]** Cada animal tiene un oído sensibilizado IgE anti-DNP (oreja derecha por convención) y un oído control PBS (oreja izquierda por convención). Grupos 1-8: representan los brazos de vehiculos y pruebas compuestas; Grupo 9: representa el control negativo no antígeno; Grupo 10: representa el control negativo desafiado no sensibilizado; Grupo 11: representa el grupo de control, no sensibilizado negativo desafiado no antígeno (Grupos 9-11 representan controles negativos únicamente con niveles de fondo y sólo requieren un número mínimo de animales por grupo).

65 **[0173]** Los compuestos descritos en los ejemplos anteriores se ensayaron en el ensayo bioquímico Syk descrito en este documento (Ejemplo 3) y algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ de menos de o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ de menos de o igual a 100 nM. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ de menos de o igual a 10 nM. Algunos de esos compuestos mostraron

un valor de CI_{50} de menos de o igual a 1 nM.

5 **[0174]** Algunos de los compuestos descritos en el Ejemplo 2 se ensayaron en el ensayo de proliferación de células B (como se describe en el Ejemplo 5) y mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 1 micromolar.

10 **[0175]** Algunos de los compuestos no inhibieron la proliferación de células T y tenía valores IC_{50} mayores que o igual a 5 micromolar cuando se ensaya en las condiciones descritas en el presente documento (como se describe en el Ejemplo 6).

15 **[0176]** Ciertos compuestos descritos en esta memoria exhiben valores de IC_{50} para la inhibición de la proliferación de células T que eran al menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces, mayor que los valores de CI_{50} de los compuestos para la inhibición de la proliferación de células B.

20 **[0177]** Algunos de los compuestos descritos en este documento se ensayaron en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 7), y mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 1 micromolar.

25 **[0178]** Algunos de los compuestos descritos en el presente documento exhibieron actividad tanto bioquímica y como basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos descritos en este documento mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 3) y un valor de IC_{50} de menos de o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (excepto el ensayo de células T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 4, 5, 7 u 8). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 4) y un valor de IC_{50} de menos de o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (distinto del ensayo de células T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 4, 5, 7 o 8). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} de menos de o igual a 0,1 micromolar y un valor de IC_{50} de menos de o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (excepto el ensayo de células T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 4 , 5, 7 o 8).

30

35

40

45

50

55

60

65

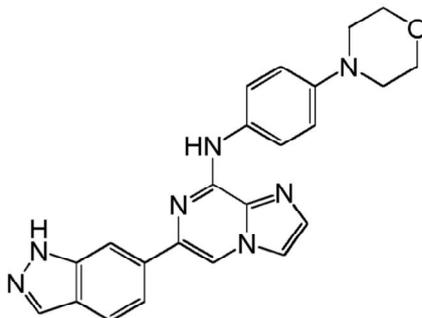
Reivindicaciones

5 1. Un compuesto que tiene la estructura:

10

15

20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

30

el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en portadores, adyuvantes y excipientes.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar un ser humano en necesidad del mismo.

35

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar a un humano que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Syk seleccionado del tratamiento del cáncer, incluyendo el linfoma de células B y la leucemia, trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y el asma.

40

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar a un humano que tiene una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, y un trastorno alérgico.

45

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento de un ser humano que tiene cáncer.

50

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar a un humano que tiene linfoma o leucemia.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un ser humano que tiene una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, y leucemia linfocítica aguda.

55

9. Un compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se da al humano en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

60

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar el cáncer en un ser humano en necesidad del mismo, que comprende la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable junto con un segundo agente activo útil para el tratamiento del cáncer.

65

11. Un compuesto para uso de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el segundo agente activo se administra antes de, concomitante con, o después del tratamiento con el compuesto o la

sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto para uso de las reivindicaciones 10 o 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cancer es linfoma o leucemia.

5 **13.** Un compuesto para uso de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el linfoma o la leucemia se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, crónica leucemia mielógena, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, y leucemia linfocítica aguda.

10 **14.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia en un reciben quimioterapia humana con un agente quimioterapéutico.

15 **15.** Un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende la puesta en contacto de la muestra con un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones que permiten la detección de la actividad de Syk, la detección de un nivel de actividad de Syk en la muestra, determinando la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

20 **16.** Un método in vitro para inhibir la actividad de células B que comprende la puesta en contacto de células que expresan Syk con un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable la actividad de células B in vitro.

25 **17.** Un método in vitro para inhibir la hidrólisis de ATP, el método que comprende la puesta en contacto de células que expresan Syk con un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP in vitro.

30

35

40

45

50

55

60

65