

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 799**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2014 PCT/US2014/071842**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014 E 14827669 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 3087075**

54 Título: **Inhibidores de SYK**

30 Prioridad:

**23.12.2013 US 201361920407 P**

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

**23.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BLOMGREN, PETER A.;  
CURRIE, KEVIN S.;  
KROPF, JEFFREY E.;  
LEE, SEUNG H.;  
LO, JENNIFER R.;  
MITCHELL, SCOTT A.;  
SCHMITT, AARON C.;  
XIONG, JIN-MING;  
XU, JIANJUN;  
ZHAO, ZHONGDONG y  
SWAMINATHAN, SUNDARAMOORTHY**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 664 799 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de SYK

Campo

5 La presente divulgación se refiere a compuestos y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, que incluyen cáncer y afecciones inflamatorias. La descripción también se refiere a métodos para la preparación de los compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

Antecedentes

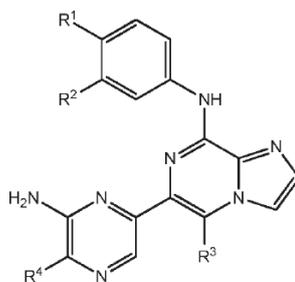
10 Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. La tirosina quinasa del bazo (Syk) es un miembro de la familia Syk de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de células B así como de la activación, señalización y supervivencia de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

15 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, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia gravis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDs) y asma. Además, se ha informado que la Syk desempeña un papel importante en la señalización tónica independiente del ligando a través del receptor de células B, que se sabe que es una importante señal de supervivencia en las células B. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk también puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluido el linfoma de células B y leucemia. Las Patentes de los Estados Unidos números 8,455,493 y 8,440,667 describen inhibidores de Syk, las descripciones de los cuales se incorporan en este documento por referencia en su totalidad. El documento WO 20/060492 A1 describe inhibidores de JAK and Bouloc et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, no. 20, páginas 5988-5993, describe compuestos que se dice que son útiles en el tratamiento de cánceres.

20 Existe una necesidad continua de proporcionar compuestos que sean inhibidores de Syk efectivos, que incluyen compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas deseables para uso como agentes terapéuticos para tratar cánceres y otras enfermedades.

25 Resumen

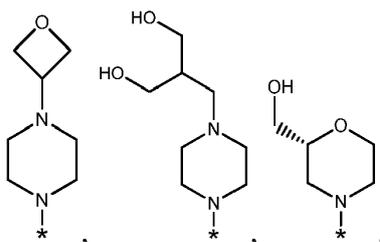
De acuerdo con esto, la presente divulgación proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de Syk. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:



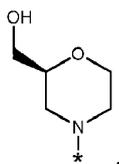
Fórmula I

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocristal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en



y



en donde \* indica el átomo de carbono del anillo de fenilo indicado de Fórmula I al que está unido R<sup>1</sup>;

R<sup>2</sup> es H o 2-hidroxietoxilo;

5 R<sup>3</sup> es H o metilo; y

R<sup>4</sup> es H o metilo.

Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula I, existe una realización adicional en la que cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprende un compuesto de Fórmula I, existe otra realización en la que R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula I, también hay otra realización en la que R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es metilo.

Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula I, todavía hay otra realización en la que R<sup>2</sup> es 2-hidroxietoxilo, R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en el presente documento que comprende un compuesto de Fórmula I, hay todavía una realización adicional en la que R<sup>2</sup> es 2-hidroxietoxilo, R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es metilo.

También se proporcionan aquí métodos para usar el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. En el presente documento también se proporcionan métodos para usar el compuesto de Fórmula II, que se muestra a continuación, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. También se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. También se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. También se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. También se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. También se proporcionan usos del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. También se proporcionan usos del compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un humano. Dichas enfermedades y afecciones incluyen trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes o un cáncer (que incluye carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia).

En algunos casos, las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos descritos aquí incluyen cánceres tales como cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón/células renales, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, leucemia, melanoma y linfoma no Hodgkin.

En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer, que incluye una malignidad hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma, mieloma múltiple o leucemia. En algunas realizaciones, la malignidad hematológica es leucemia o linfoma.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de estereoisómeros o tautómero de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos

un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre portadores y otros excipientes, adyuvantes y similares.

5 También se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, éster farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En una variación de un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un humano que lo necesita), el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o un producto farmacéuticamente aceptable sal o cocrystal de los mismos.  
10 En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno inflamatorio, un trastorno alérgico, una enfermedad autoinmune o un cáncer.

También se proporciona un método para inhibir la actividad de quinasa de un polipéptido Syk quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo. También se  
15 proporciona un método para inhibir la actividad quinasa de un polipéptido Syk quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de cocrystal de los mismos. En un aspecto, se proporciona un método para inhibir la actividad de quinasa de un polipéptido Syk quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de Fórmula I o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, estos métodos de inhibición de la actividad de quinasa se realizan *in vitro*. En otro aspecto, se proporciona un método para inhibir la actividad de quinasa de un polipéptido Syk quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de Fórmula II o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, estos métodos de inhibición de la actividad de quinasa se realizan *in vitro*.  
20

También se proporciona un kit que incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporciona un kit que incluye un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un aspecto, el kit comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, el  
25 kit comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto (por ejemplo, un humano) que lo necesite. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición puede estar asociada o mediada por la actividad de Syk.  
30

También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un contenedor. También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal farmacéuticamente aceptable, éster farmacéuticamente aceptable, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros o tautómero de los mismos; y un contenedor. En un aspecto, el artículo de fabricación comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el recipiente puede ser un vial, jarra, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa. En otro aspecto, el artículo de fabricación comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el recipiente puede ser un vial, jarra, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa.  
35

45 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aspectos y realizaciones adicionales de esta divulgación se describen a lo largo de todo el documento.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 es un análisis de XRPD de la forma I de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 2 es un análisis por RMN de la Forma I de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 3 es un análisis de DSC de la Forma I de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 4 es un análisis TGA de la Forma I de sal mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 5 es un análisis de XRPD de la Forma II de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

55 La Figura 6 es un análisis de RMN de la Forma II de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 7 es un análisis DSC de la Forma II de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 8 es un análisis de TGA de la Forma II de sal Mono MSA del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 9 es un análisis de XRPD de la Forma I de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 10 es un análisis de RMN de la Forma I de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

5 La Figura 11 es un análisis de DSC de la Forma I de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 12 es un análisis TGA de la Forma I de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 13 es un análisis de XRPD de la Forma II de succinato del compuesto del ejemplo 2.

La Figura 14 es un análisis de RMN de la Forma II de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

La Figura 15 es un análisis de DSC de la Forma II de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

10 La Figura 16 es un análisis TGA de la Forma II de succinato del compuesto del Ejemplo 2.

#### Descripción detallada

15 Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I, o sales o cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos, poseen propiedades ventajosas, que los hacen compuestos atractivos para su uso como se describe en este documento. Los compuestos, además de ser inhibidores de Syk, poseen solubilidad y propiedades farmacocinéticas deseables. Estos hallazgos son particularmente llamativos a la vista de las propiedades de parámetros comparables de compuestos de estructura de base similar.

La siguiente descripción establece métodos de ejemplo, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de las realizaciones de ejemplo.

20 También se describen para un compuesto de Fórmula I las sales farmacéuticamente aceptables, los cocrisales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, isómeros farmacéuticamente aceptables (incluyendo isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos), tautómeros, isótopos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25 Los compuestos de la divulgación pueden poseer un centro asimétrico, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros individuales. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en una etapa apropiada de la síntesis. Los enantiómeros individuales también se pueden obtener por resolución del compuesto por medios convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Los enantiómeros individuales así como  
30 las mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros están dentro del alcance de la presente descripción, todos los cuales están destinados a ser incluidos dentro de las estructuras representadas en esta memoria descriptiva a menos que se indique específicamente de otra manera.

#### Definiciones

35 Como se usa en la presente descripción, generalmente se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

40 Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

45 La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) según la dirección (dextro o levorrotatoria) que hacen rotar el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un sujeto (por

- ejemplo, un mamífero, tal como un humano) que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéutica o farmacéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y la enfermedad que se trate, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, lo que puede ser determinado fácilmente por un experto normal en la técnica. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad farmacéuticamente efectiva" de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad suficiente para modular la expresión o actividad de Syk, y de ese modo tratar un sujeto (por ejemplo, un humano) que sufre de una indicación, o para mejorar o aliviar los síntomas existentes de la indicación. Por ejemplo, una cantidad terapéutica o farmacéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responda a la inhibición de la actividad de Syk.
- El término "polimorfo" se refiere a diferentes estructuras cristalinas de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento del cristal (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Se entiende que cualquier polimorfo de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento, aunque posiblemente proporciona propiedades variadas, que incluyen propiedades farmacocinéticas, una vez absorbido en el sujeto, da como resultado el compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, de manera que el uso de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II abarca el uso de cualquier polimorfo de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, respectivamente, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable.
- El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II y un disolvente. Se entiende que cualquier solvato de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II utilizado en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento, aunque proporciona posiblemente propiedades variadas, que incluyen propiedades farmacocinéticas, una vez absorbido en el sujeto, da como resultado compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, de manera que el uso de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II abarca el uso de cualquier solvato de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, respectivamente.
- El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y agua. Se entiende que cualquier hidrato de un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento, aunque posiblemente proporciona propiedades variadas, que incluyen las propiedades farmacocinéticas, una vez absorbidas en el sujeto, da como resultado el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II, de manera que el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II abarca el uso de cualquier hidrato de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, respectivamente.
- El término "profármaco" se refiere a un compuesto derivado o fácilmente convertido en un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II que incluye grupos químicos que, *in vivo*, se pueden convertir y/o se pueden separar del resto de la molécula para proporcionar un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o resto activo del fármaco, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo. Se entiende que cualquier profármaco de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II utilizado en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento, aunque proporciona posiblemente propiedades variadas, que incluyen propiedades farmacocinéticas, una vez absorbido en el sujeto, da como resultado el compuesto de Fórmula I o Fórmula II, de manera que el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II abarca el uso de cualquier profármaco de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, respectivamente. Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades presentes en los compuestos de la invención con unidades estructurales apropiadas que se metabolizan *in vivo* para formar un compuesto de la invención. El diseño de profármacos es bien conocido en la técnica, como se discute en Bundgaard, Design of Prodrugs 1985 (Elsevier), The Practice of Medicinal Chemistry 2003, 2da Ed, 561-585 and Leinweber, Drug Metab. Res. 1987, 18: 379.
- Ejemplos de profármacos de compuestos de la invención son ésteres y amidas de los compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la invención contiene un grupo alcohol (-OH), el átomo de hidrógeno del grupo alcohol puede reemplazarse para formar un éster (por ejemplo, el átomo de hidrógeno puede reemplazarse por -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>). Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo amino primario o secundario, uno o más átomos de hidrógeno del grupo amino pueden reemplazarse para formar una amida (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>).
- También se proporcionan aquí formas de compuestos marcados isotópicamente detallados en este documento. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Se proporcionan diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H, 13C y 14C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de

reacción, detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejidos de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de sujetos (por ejemplo, humanos). También se proporcionan compuestos marcados isotópicamente, descritos en este documento, son cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, tautómeros, polimorfos farmacéuticamente aceptables, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La descripción también incluye el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono son reemplazados por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden exhibir resistencia incrementada al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con <sup>18</sup>F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

El término "inhibición" indica una disminución, tal como una disminución significativa, en la actividad de referencia 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 un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con la actividad de Syk en ausencia de tal compuesto o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk, o debido a la interacción de los compuestos descritos en el presente documento con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de Syk. Por ejemplo, la presencia de los compuestos puede disminuir la actividad de Syk al unirse directamente a la Syk, al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de Syk, o (directa o indirectamente) disminuyendo la cantidad de Syk presente en la célula o el organismo. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Syk se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

La inhibición de la actividad de Syk también se refiere a la inhibición observable de la actividad de Syk en un ensayo bioquímico estándar para la actividad de Syk, tal como el ensayo de hidrólisis de ATP descrito en el Ejemplo 12 a continuación.

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe la actividad de Syk quinasa con un valor de IC<sub>50</sub> menor o igual a 1 micromolar, tal como de 0.1 nM a 1 μM o de 1 nM a 1 μM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a menos de 500 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 500 nM o de 1 nM a 500 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a menos de 200 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 200 nM o de 1 nM a 200 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a menos de 100 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 100 nM o de 1 nM a 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a 50 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 50 nM o de 1 nM a 50 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a 20 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 20 nM o de 1 nM a 20 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de IC<sub>50</sub> menor que o igual a 10 nanomolar, tal como de 0.1 nM a 10 nM o de 1 nM a 10 nM. En algunas realizaciones, el valor de IC<sub>50</sub> se mide como se describe en el ensayo del Ejemplo 12.

"Inhibición de la actividad de las células B" se refiere a una disminución de la actividad de las células B como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, con relación a la actividad de células B en ausencia de tal compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disminución de 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 la actividad de las células B.

La inhibición de la actividad de las células B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 10 micromolar, tal como 1 nM a 10  $\mu$ M o 10 nM a 10  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a menos de 1 micromolar, tal como 1 nM a 1  $\mu$ M o 10 nM a 1  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 500 nanomolar, tal como 1 nM a 500 nM o 10 nM a 500 nM.

La "actividad de las células B" también incluye la activación, redistribución, reorganización, o protección de uno o más receptores de membrana de 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 forma de complejos antígeno-anticuerpo o IgG agregada. Las células B también portan receptores de membrana para los componentes activados del complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y C1q. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas unidas a la membrana tienen movilidad de membrana y pueden experimentar redistribución y limitación que pueden iniciar la transducción de señal.

La actividad de las células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas se sintetizan por la serie de células B y tienen características estructurales y unidades estructurales comunes. Cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, se reconocen sobre la base de las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas, que incluyen la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos para un antígeno dado pueden detectarse en todas o en varias clases de inmunoglobulinas o pueden estar restringidos 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 contra IgG) se reconocen con mayor frecuencia como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

Además, la actividad de las células B también pretende incluir una serie de eventos que conducen a la expansión (proliferación) clonal de células B a partir de linfocitos B precursores y la diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos que tiene lugar junto con la unión al antígeno y con señales de citoquinas de otras células.

La "inhibición de la proliferación de células B" se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anormales, tales como células B cancerosas, por ejemplo células B de linfoma y/o inhibición de células B normales no enfermas. El término "inhibición de la proliferación de células B" indica cualquier disminución significativa en el número de células B, *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* puesta en contacto con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable en comparación con una muestra adaptada que no se pone en contacto con los compuestos.

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 para la proliferación de células B, por ejemplo tal ensayo como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 10 micromolar, tal como 1 nM a 10  $\mu$ M o 10 nM a 10  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a menos de 1 micromolar, tal como 1 nM a 1  $\mu$ M o 10 nM a 1  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 500 nanomolar, tal como 1 nM a 500 nM o 10 nM a 500 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 200 nanomolar, tal como 1 nM a 200 nM o 10 nM a 200 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 100 nanomolar, tal como 1 nM a 100 nM o 10 nM a 100 nM.

La "reducción en la activación de basófilos" se refiere a la capacidad de los compuestos como se describe en este documento para reducir la activación de basófilos. La activación de basófilos está implicada, por ejemplo, en enfermedades inflamatorias y autoinmunes como se describe en el presente documento, y se desea la reducción de la activación de basófilos en compuestos como se describe en el presente documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable. La activación de basófilos puede evaluarse mediante la medición de la expresión de CD63 por basófilos, tal como mediante un ensayo celular de basófilos de sangre entera humana CD63 (25% de sangre), por ejemplo tal como el ensayo descrito en el Ejemplo 13 a continuación.

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un valor de  $EC_{50}$  en un ensayo de CD63 adecuado de menos de o igual a 10 micromolar, tal como de 1 nM a 10  $\mu$ M o de 10 nM a 10  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un valor de  $EC_{50}$  menor que o igual a menos de 1 micromolar, tal como 1 nM a 1  $\mu$ M o 10 nM a 1  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $EC_{50}$  menor que o igual a 500 nanomolar, tal como 1 nM a 500 nM o 10 nM a 500 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $EC_{50}$  menor que o igual a 200 nanomolar, tal como 1 nM a 200 nM o 10 nM a 200 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $EC_{50}$  menor que o igual a 150 nanomolar, tal como 1 nM a 150 nM o 10 nM a 150 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $IC_{50}$  menor que o igual a 100 nanomolar, tal como 1 nM a 100 nM o 10 nM a 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor de  $EC_{50}$  menor que o igual a 75 nanomolar, tal como 1 nM a 75 nM o 10 nM a 75 nM. En algunas realizaciones, el valor de  $EC_{50}$  se mide como se describe en el ensayo del Ejemplo 13.

La "solubilidad cinética" se refiere a una evaluación de la solubilidad de un compuesto en un regulador adecuado, tal como regulador de fosfato a pH 7.4, a una temperatura dada, por ejemplo a 37°C. En un caso, la solubilidad cinética se mide a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4, tal como mediante el ensayo como se describe en el Ejemplo 14.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 10  $\mu$ M, tal como 10  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 10  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 20  $\mu$ M, tal como 20  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 20  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 30  $\mu$ M, tal como 30  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 30  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 40  $\mu$ M, tal como 40  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 40  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 50  $\mu$ M, tal como 50  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 50  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 60  $\mu$ M, tal como 60  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 60  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 70  $\mu$ M, tal como 70  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 70  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 80  $\mu$ M, tal como 80  $\mu$ M a 500  $\mu$ M u 80  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 90  $\mu$ M, tal como 90  $\mu$ M a 500  $\mu$ M o 90  $\mu$ M a 250  $\mu$ M. En algunas realizaciones, la solubilidad cinética se mide mediante el ensayo como se describe en el Ejemplo 14.

La "estabilidad del hepatocito humano" es una medida de la estabilidad de los compuestos frente al metabolismo por los hepatocitos humanos, y se evalúa como la depuración hepática prevista de los compuestos en L/h/kg. El aclaramiento de hepatocitos predicho se puede medir, por ejemplo, mediante el ensayo descrito en el Ejemplo 15.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II tiene un aclaramiento hepático previsto de menos de o igual a 0.50 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.50 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.50 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una depuración plasmática hepática pronosticada menor o igual a 0.40 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.40 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.40 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un aclaramiento hepático previsto de menos de o igual a 0.30 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.30 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.30 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una depuración plasmática hepática pronosticada de menos de o igual a 0.20 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.20 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.20 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una depuración plasmática hepática prevista de menos de o igual a 0.10 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.10 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.10 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una depuración plasmática hepática pronosticada de menos de o igual a 0.09 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.09 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.09 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un aclaramiento hepático pronosticado de menos de o igual a 0.08 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.08 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.08 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una depuración plasmática hepática pronosticada de menos de o igual a 0.07 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.07 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.07 L/h/kg. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un aclaramiento hepático pronosticado de o menor o igual a 0.06 L/h/kg, tal como 0.005 L/h/kg a 0.06 L/h/kg o 0.01 L/h/kg a 0.06 L/h/kg. En algunas realizaciones, el aclaramiento de hepatocitos predicho se mide mediante el ensayo descrito en el Ejemplo 15.

Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a la hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las afecciones alérgicas incluyen eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (irritación) y alergias a alimentos, y otras afecciones atópicas.

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

5 Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significado estadístico tal como la prueba T de Student, donde  $p < 0.05$ .

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

10 "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero; en algunas realizaciones, el sujeto es humano; y en algunas realizaciones, el sujeto se elige entre gatos y perros. "Sujeto que lo necesita" o "humano que lo necesita" se refiere a un sujeto, tal como un humano, que puede tener o se sospecha que tiene enfermedades o condiciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, tratamiento con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en este documento. Esto incluye a un sujeto de quien se determina que está en riesgo o ser susceptible a dichas enfermedades o condiciones, de manera que el tratamiento evitaría que se desarrolle la enfermedad o condición.

20 "Tratamiento" o "tratar" es una metodología para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

1. (i) inhibir la enfermedad o condición (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o condición, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o condición);

25 2. (ii) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o condición (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o condición, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o condición, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o condición); y/o

3. (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o condición, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongación de la supervivencia).

30 "Retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa retrasar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o condición. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad o condición, y/o del sujeto que se trate. Un método que "retrasa" el desarrollo de una enfermedad o condición es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de enfermedad o condición en un marco de tiempo determinado y/o reduce el alcance de la enfermedad o condición en un marco de tiempo dado, en comparación con el método. Tales comparaciones se basan típicamente en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo de enfermedades o afecciones puede detectarse con métodos estándar, como exámenes físicos de rutina, mamografías, imágenes o biopsias. El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad o la condición que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición, recurrencia y aparición.

40 En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

45 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Ejemplos de sales pueden incluir hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromuro, sulfato, sulfinato, nitrato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato (mesilato), bencenosulfonato (besilato), p-toluenosulfonato (tosilato), 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato (tal como acetato,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  donde n es 0-4). Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener alcalinizando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

55 El compuesto de Fórmula I o el compuesto de Fórmula II también puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal de cocrystal. El "cocrystal" o "sal de cocrystal" como se usa en el presente documento significa un material cristalino compuesto de dos o más sólidos individuales a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene características físicas distintivas tales como estructura, punto de fusión y calores de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Se puede producir un cocrystal o una sal de cocrystal de acuerdo con un método de

cocrystalización conocido por sí mismo. Los términos co-cristal (o cocrystal) o sal de cocrystal también se refieren a un sistema multicomponentes en el que existe una molécula o moléculas API (ingrediente farmacéutico activo) huésped tales como un compuesto de Fórmula I, y una molécula o moléculas huésped (o coformadora). En realizaciones particulares, dicho cocrystal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I o del compuesto de Fórmula II con una molécula coformadora se encuentra en una forma cristalina seleccionada de un cocrystal de ácido malónico, un cocrystal de ácido succínico, un cocrystal de ácido decanoico, un cocrystal de ácido salicílico, cocrystal de ácido vainílico, un cocrystal de maltol o un cocrystal de ácido glicólico. Los cocrystalales pueden tener propiedades mejoradas en comparación con la forma parental (es decir, la molécula libre, zwitterión, etc.) o una sal del compuesto original. Las propiedades mejoradas pueden incluir una solubilidad incrementada, disolución incrementada, biodisponibilidad aumentada, respuesta a dosis incrementada, higroscopicidad disminuida, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto difícil de salinizar o insalinizable, diversidad disminuida de forma, morfología más deseada y similares.

El término "formas cristalinas" y los términos relacionados en este documento se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada, que incluyen, entre otros, polimorfos, solvatos, hidratos, cocrystalales y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales y polimorfos de los mismos. Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener mediante una serie de métodos, como se conoce en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, recristalización en fusión, enfriamiento por fusión, recristalización en disolvente, recristalización en espacios confinados tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o plantillas, tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en el presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, contramoléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, molienda y molienda con gota de disolvente.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un vehículo farmacéuticamente aceptable que incluye, sin limitación, cualquiera y todos los vehículos, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

El término "vehículo" se refiere a un excipiente o vehículo que incluye, sin limitación, diluyentes, desintegrantes, inhibidores de la precipitación, tensioactivos, deslizantes, aglutinantes, lubricantes y similares con los que se administra el compuesto. Los vehículos se describen en general aquí y también en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Ejemplos de vehículos incluyen, pero sin limitación, monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, isoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, lactosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, povidona, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicona, adhesivo de silicona 4102 y emulsión de silicona. Sin embargo, debe entenderse que los vehículos seleccionados para las composiciones farmacéuticas, y las cantidades de dichos vehículos en la composición, pueden variar dependiendo del método de formulación (por ejemplo, formulación de granulación en seco, formulación en dispersión sólida).

El término "diluyente" generalmente se refiere a una sustancia que se usa para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también pueden servir para estabilizar los compuestos. Ejemplos de diluyentes pueden incluir almidón, sacáridos, disacáridos, sacarosa, lactosa, polisacáridos, celulosa, éteres de celulosa, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa microcristalina, carbonato cálcico o sódico, lactosa monohidrato, fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato de calcio dibásico deshidratado, manitol y fosfato de calcio tribásico.

El término "desintegrante" generalmente se refiere a una sustancia que, después de la adición a una preparación sólida, facilita su ruptura o desintegración después de la administración y permite la liberación de un ingrediente activo lo más eficientemente posible para permitir su rápida disolución. Ejemplos de desintegrantes pueden incluir almidón de maíz, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, carboximetilalmidón sódico, povidona, almidón pregelatinizado y ácido algínico.

El término "inhibidores de la precipitación" generalmente se refiere a una sustancia que previene o inhibe la precipitación del agente activo a partir de una solución sobresaturada. Un ejemplo de un inhibidor de precipitación incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El término "tensioactivos" generalmente se refiere a una sustancia que disminuye la tensión superficial entre un líquido y un sólido que podría mejorar la humectación del agente activo o mejorar la solubilidad del agente activo. Ejemplos de tensioactivos incluyen poloxámero y lauril sulfato de sodio.

El término "deslizante" se refiere generalmente a sustancias usadas en formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión de comprimidos y para producir un efecto antiaglomerante. Ejemplos de deslizantes pueden incluir dióxido de silicio coloidal, talco, sílice pirogénica, almidón, derivados de almidón y bentonita.

5 El término "aglutinante" generalmente se refiere a cualquier película farmacéuticamente aceptable que se puede usar para unir entre sí los componentes activo e inerte del vehículo para mantener porciones cohesivas y discretas. Ejemplos de aglutinantes pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, copovidona y etilcelulosa.

10 El término "lubricante" generalmente se refiere a una sustancia que se agrega a una mezcla en polvo para evitar que la masa de polvo compactado se adhiera al equipo durante el proceso de formación de tabletas o encapsulación. Un lubricante puede ayudar a la eyección de la tableta de las matrices y puede mejorar el flujo de polvo. Ejemplos de lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, grasas, estearato de calcio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio o talco; y solubilizantes tales como ácidos grasos que incluyen ácido láurico, ácido oleico y ácidos grasos C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>.

15 Compuestos

Los compuestos se proporcionan aquí y en cualquier otro lugar en lo que sigue, por ejemplo en el Resumen y en los Ejemplos.

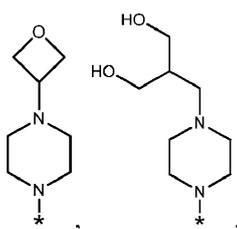
20 Los compuestos proporcionados en este documento se nombran usando ChemBioDraw Ultra 12.0, y un experto en la técnica entiende que la estructura del compuesto puede nombrarse o identificarse usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos que incluyen CAS e IUPAC.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>2</sup> es H. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>2</sup> es 2-hidroxietoxilo.

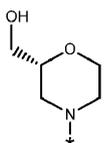
25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> es H. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> es metilo.

30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es H o metilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es H. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en

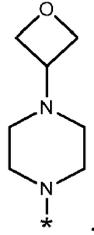


y

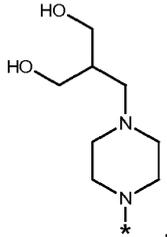


35

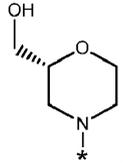
En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es



En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es

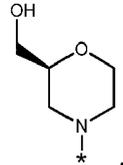


En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es



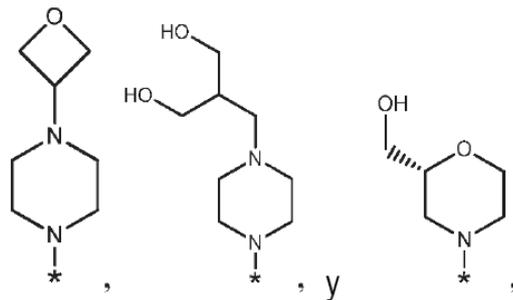
5

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es



10

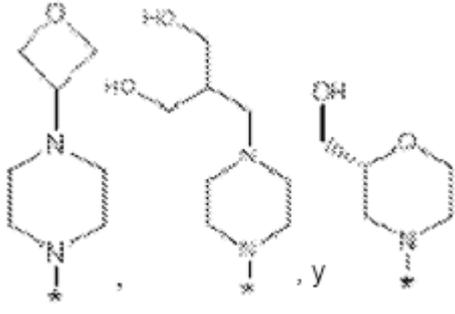
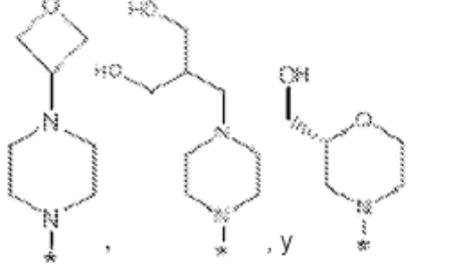
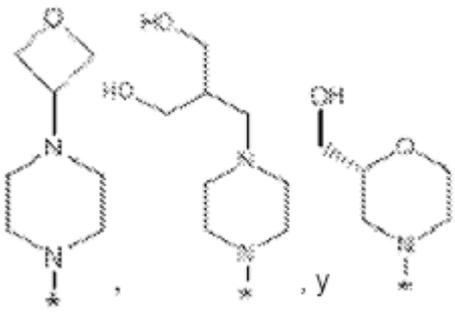
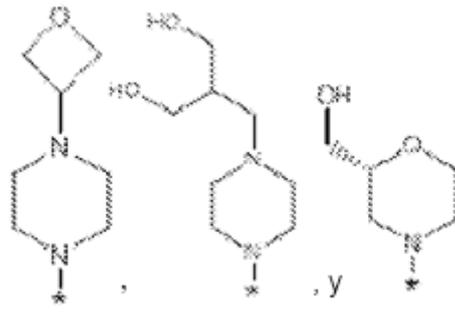
Realizaciones separadas en el presente documento, cada una de las cuales proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en

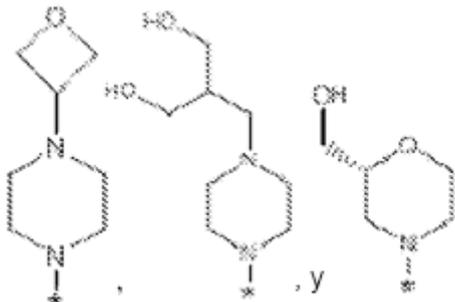
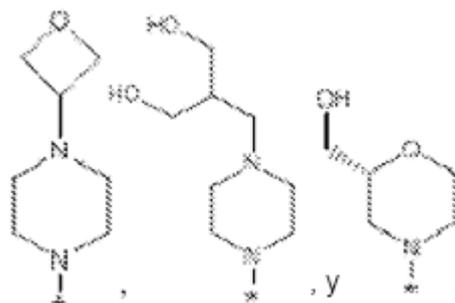
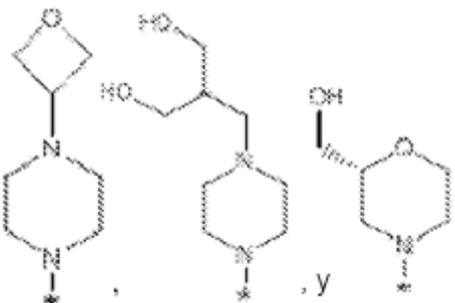
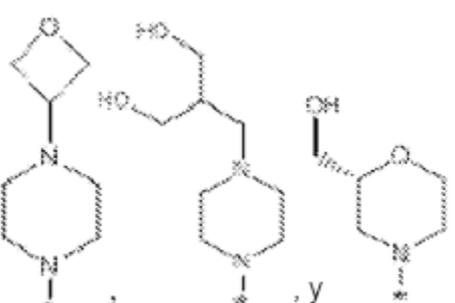


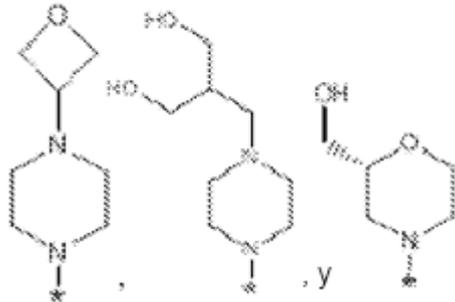
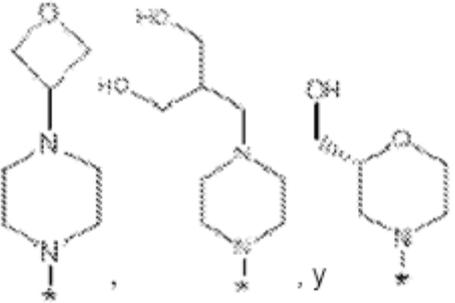
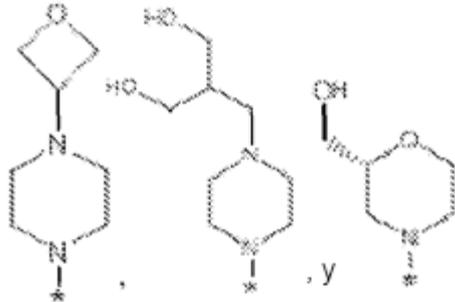
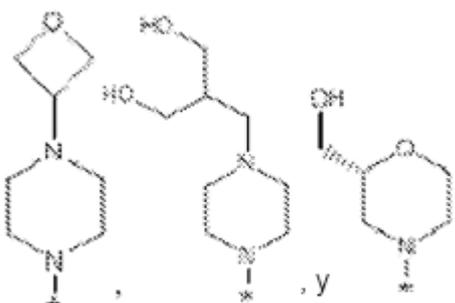
incluyen las realizaciones A-1 a A-27 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la Tabla A para cada una de las 5 realizaciones.

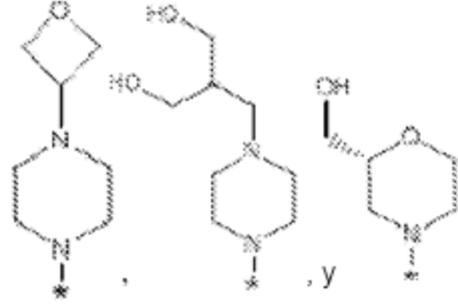
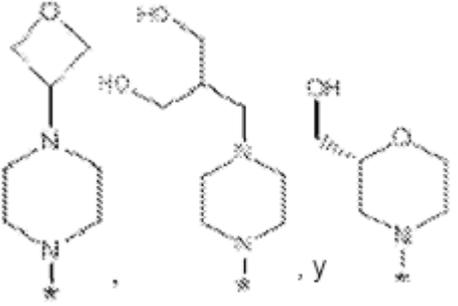
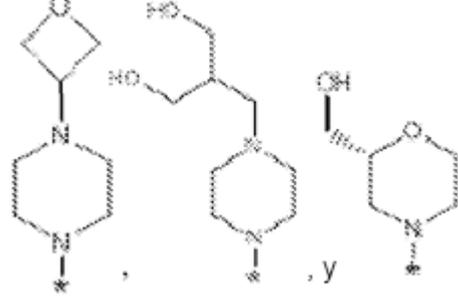
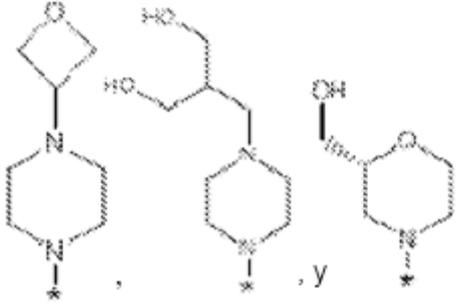
Tabla A

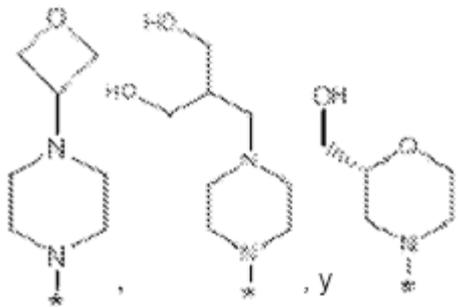
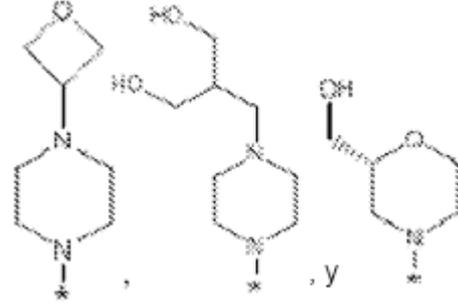
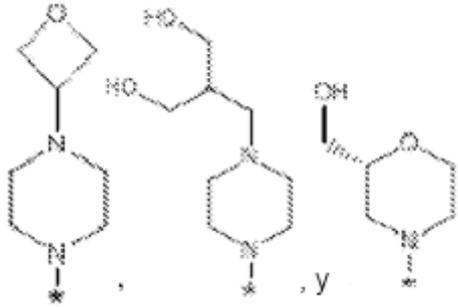
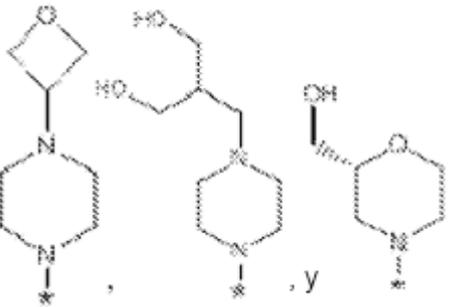
Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
-----------------	--------------------------------	----------------	----------------	----------------

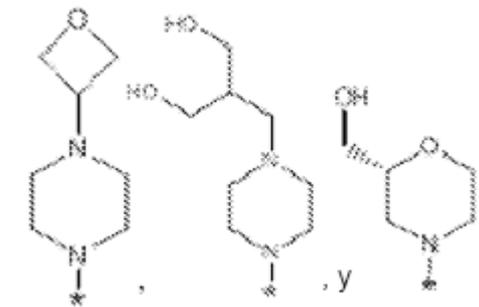
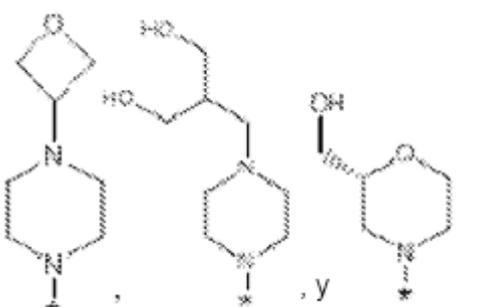
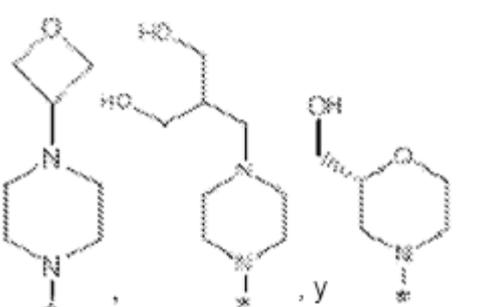
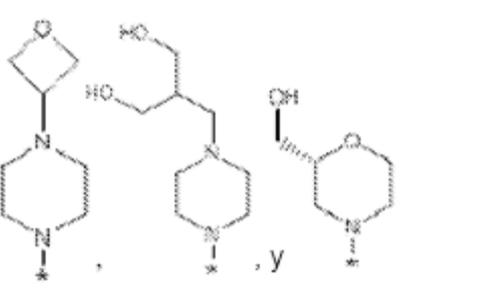
Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-1		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
A-2		H o 2-hidroxietoxil	H	H o metil
A-3		H o 2-hidroxietoxil	metil	H o metil
A-4		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-5		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	Metil
A-6		H o 2-hidroxietoxil	H	H
A-7		H o 2-hidroxietoxil	H	metil
A-8		H o 2-hidroxietoxil	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-9		H o 2-hidroxietoxil	metil	metil
A-10		H	H o metil	H o metil
A-11		H	H	H o metil
A-12		H	metil	H o metil

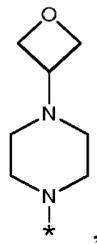
Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-13		H	H o metil	H
A-14		H	H o metil	metil
A-15		H	H	H
A-16		H	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-17		H	H	metil
A-18		H	metil	metil
A-19		2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
A-20		2-hidroxietoxil	H	H o metil

Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-21		2-hidroxietoxil	metil	H o metil
A-22		2-hidroxietoxil	H o metil	H
A-23		2-hidroxietoxil	H o metil	metil
A-24		2-hidroxietoxil	H	H

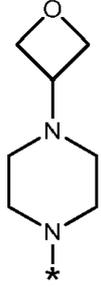
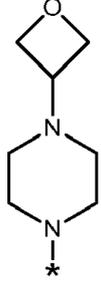
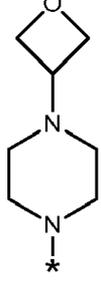
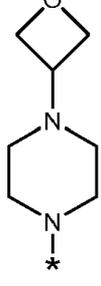
Realización No.	R <sup>1</sup> seleccionado de	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H
A-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
A-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

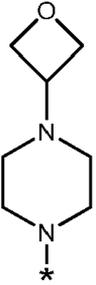
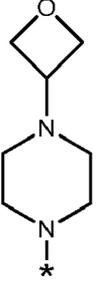
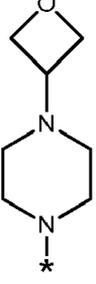
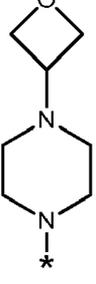
Realizaciones separadas en el presente documento, cada una de las cuales proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

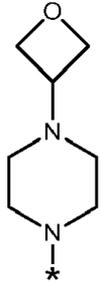
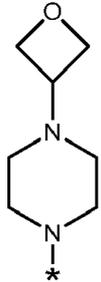
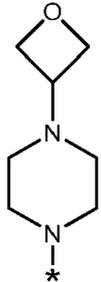
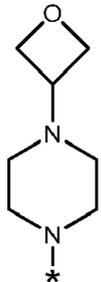


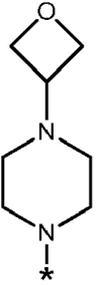
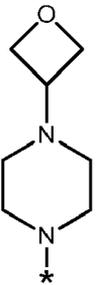
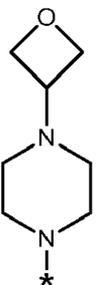
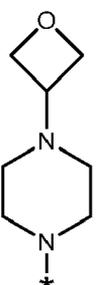
- 5 incluyen las realizaciones B-1 a B-27 en las que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la Tabla B para cada una de las realizaciones.

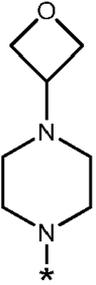
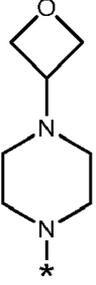
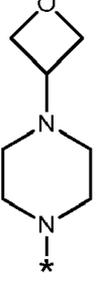
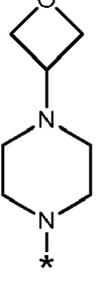
Tabla B

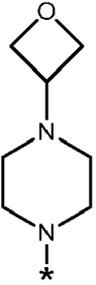
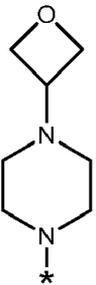
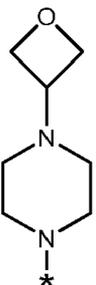
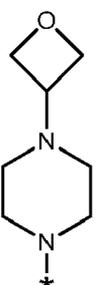
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-1		H o 2-hidroxi-etoxil	H o metil	H o metil
B-2		H o 2-hidroxi-etoxil	H	H o metil
B-3		H o 2-hidroxi-etoxil	metil	H o metil
B-4		H o 2-hidroxi-etoxil	H o metil	H

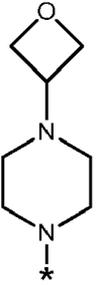
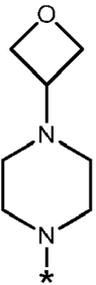
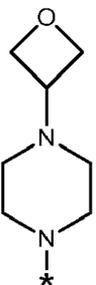
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-5		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	Metil
B-6		H o 2-hidroxietoxil	H	H
B-7		H o 2-hidroxietoxil	H	metil
B-8		H o 2-hidroxietoxil	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-9		H o 2-hidroxietoxil	metil	metil
B-10		H	H o metil	H o metil
B-11		H	H	H o metil
B-12		H	metil	H o metil

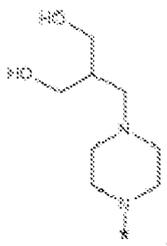
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-13		H	H o metil	H
B-14		H	H o metil	metil
B-15		H	H	H
B-16		H	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-17		H	H	metil
B-18		H	metil	metil
B-19		2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
B-20		2-hidroxietoxil	H	H o metil

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-21		2-hidroxietoxil	metil	H o metil
B-22		2-hidroxietoxil	H o metil	H
B-23		2-hidroxietoxil	H o metil	metil
B-24		2-hidroxietoxil	H	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-25		2-hidroxietoxil	metil	H
B-26		2-hidroxietoxil	H	metil
B-27		2-hidroxietoxil	metil	metil

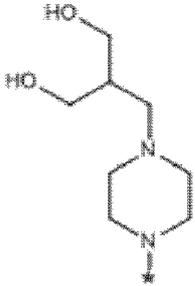
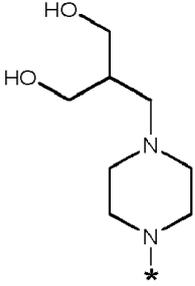
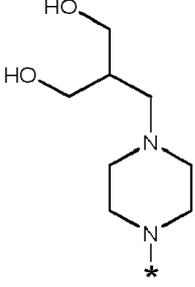
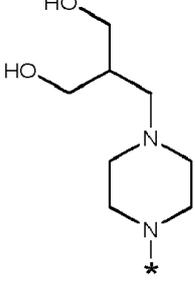
Realizaciones separadas en el presente documento, cada una de las cuales proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

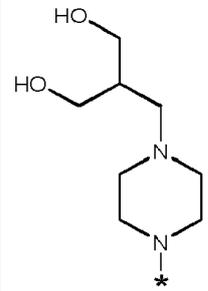
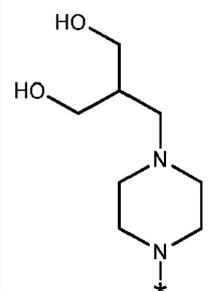
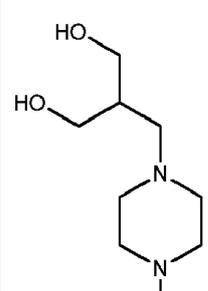
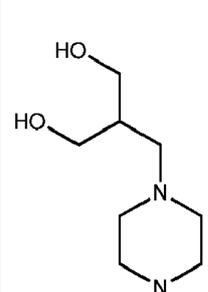


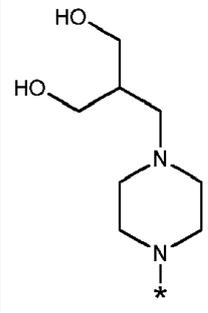
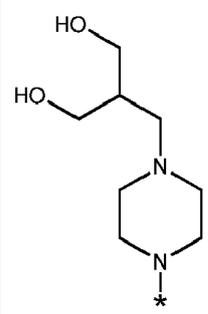
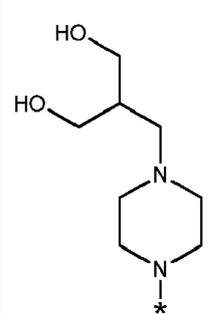
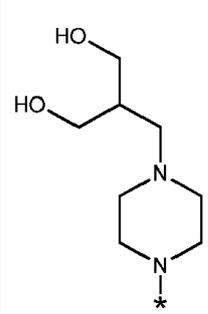
- 5 incluyen las realizaciones C-1 a C-27 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la Tabla C para cada una de las realizaciones.

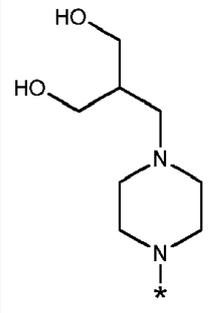
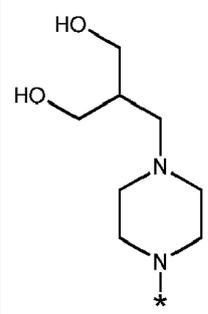
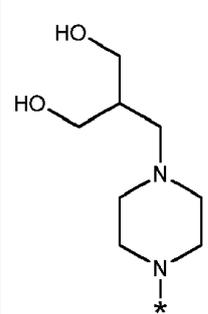
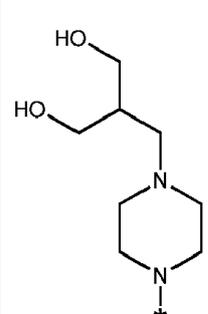
Tabla C

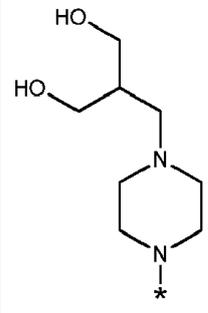
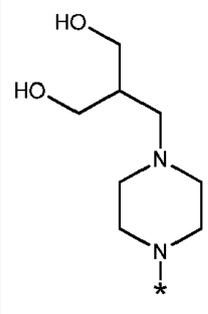
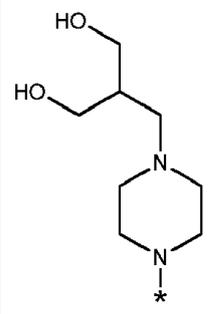
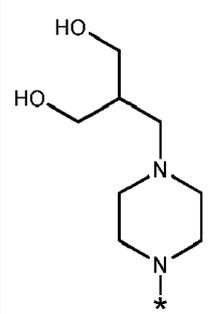
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

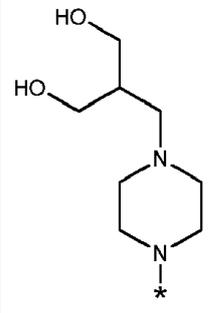
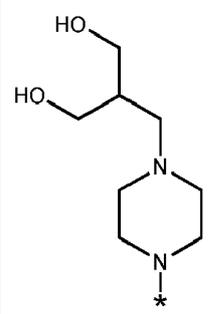
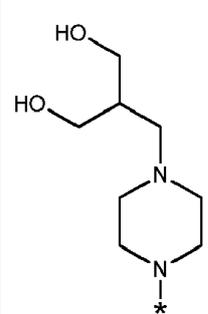
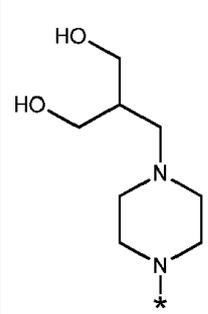
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-1		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
C-2		H o 2-hidroxietoxil	H	H o metil
C-3		H o 2-hidroxietoxil	metil	H o metil
C-4		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-5		H o 2-hidroxi-etoxil	H o metil	Metil
C-6		H o 2-hidroxi-etoxil	H	H
C-7		H o 2-hidroxi-etoxil	H	metil
C-8		H o 2-hidroxi-etoxil	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-9		H o 2-hidroxietoxil	metil	metil
C-10		H	H o metil	H o metil
C-11		H	H	H o metil
C-12		H	metil	H o metil

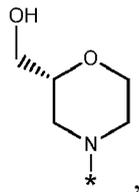
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-13		H	H o metil	H
C-14		H	H o metil	metil
C-15		H	H	H
C-16		H	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-17		H	H	metil
C-18		H	metil	metil
C-19		2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
C-20		2-hidroxietoxil	H	H o metil

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-21		2-hidroxietoxil	metil	H o metil
C-22		2-hidroxietoxil	H o metil	H
C-23		2-hidroxietoxil	H o metil	metil
C-24		2-hidroxietoxil	H	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H
C-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
C-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

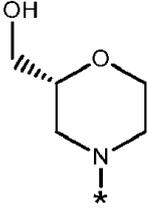
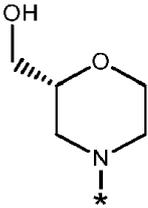
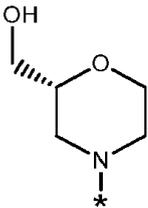
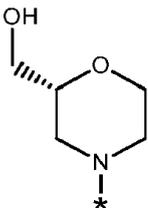
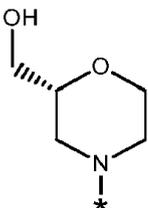
Realizaciones separadas en el presente documento, cada una de las cuales proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

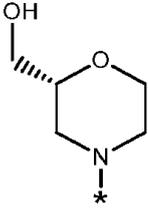
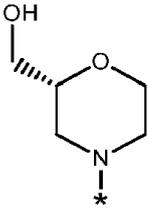
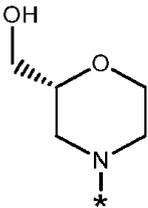
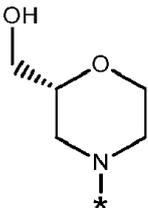
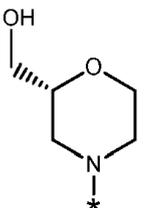


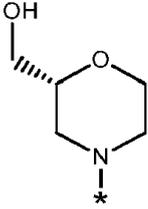
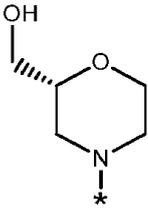
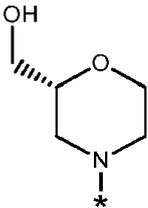
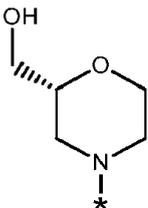
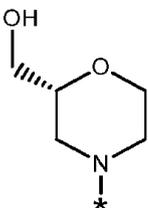
- 5 incluyen las realizaciones D-1 a D-27 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la Tabla D para cada una de las realizaciones.

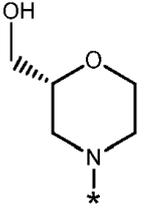
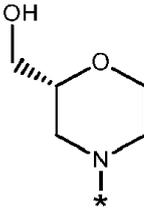
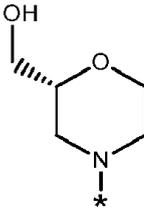
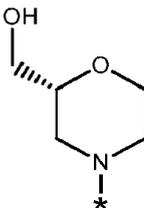
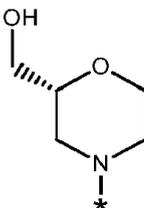
Tabla D

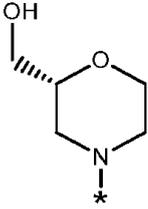
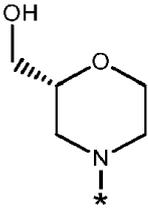
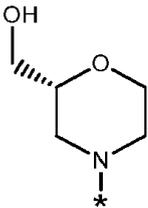
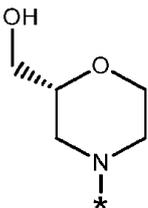
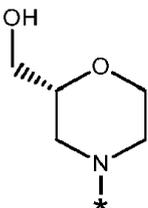
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

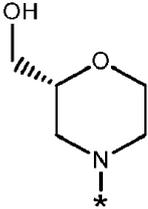
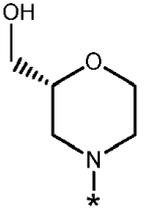
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-1		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
D-2		H o 2-hidroxietoxil	H	H o metil
D-3		H o 2-hidroxietoxil	metil	H o metil
D-4		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	H
D-5		H o 2-hidroxietoxil	H o metil	Metil

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-6		H o 2-hidroxietoxil	H	H
D-7		H o 2-hidroxietoxil	H	metil
D-8		H o 2-hidroxietoxil	metil	H
D-9		H o 2-hidroxietoxil	metil	metil
D-10		H	H o metil	H o metil

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-11		H	H	H o metil
D-12		H	metil	H o metil
D-13		H	H o metil	H
D-14		H	H o metil	metil
D-15		H	H	H

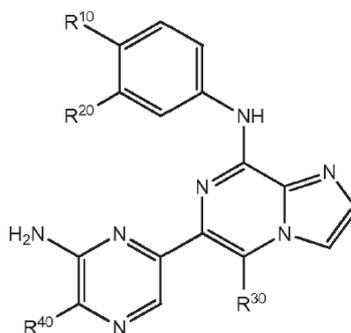
Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-16		H	metil	H
D-17		H	H	metil
D-18		H	metil	metil
D-19		2-hidroxietoxil	H o metil	H o metil
D-20		2-hidroxietoxil	H	H o metil

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-21		2-hidroxietoxil	metil	H o metil
D-22		2-hidroxietoxil	H o metil	H
D-23		2-hidroxietoxil	H o metil	metil
D-24		2-hidroxietoxil	H	H
D-25		2-hidroxietoxil	metil	H

Realización No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-26		2-hidroxietoxil	H	metil
D-27		2-hidroxietoxil	metil	metil

Las realizaciones en el presente documento que se refieren al compuesto de Fórmula I o de Fórmula II en un aspecto también se refieren a una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I o de Fórmula II, incluso si no se establece explícitamente como tal.

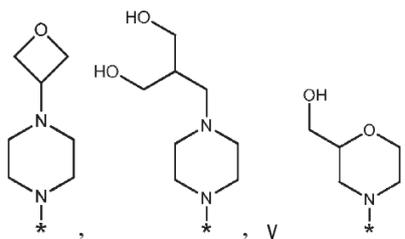
- 5 También se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocristal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en



10

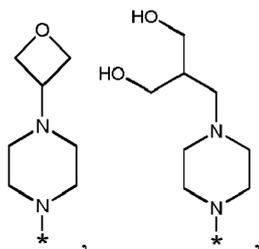
en donde \* indica el átomo de carbono del anillo de fenilo indicado de Fórmula II al que está unido R<sup>1</sup>;

R<sup>20</sup> es H o 2-hidroxietoxilo;

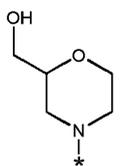
R<sup>30</sup> es H o metilo; y

R<sup>40</sup> es H, halógeno (es decir, F, Cl, Br o I), metilo o metilo halo sustituido (es decir, metilo en el que 1 a 3 átomos de hidrógeno están sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo fluorometilo, cloro metilo, difluorometilo, diclorometilo, clorofluorometilo, trifluorometilo y similares).

- 5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en

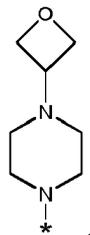


y

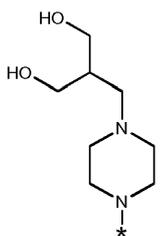


10

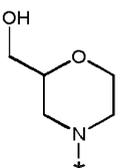
En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es



En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es



En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es



15

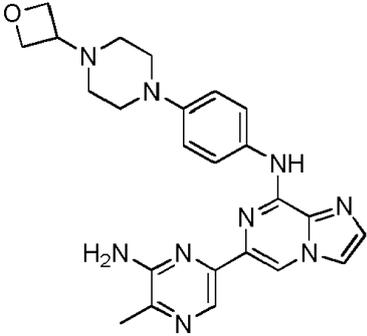
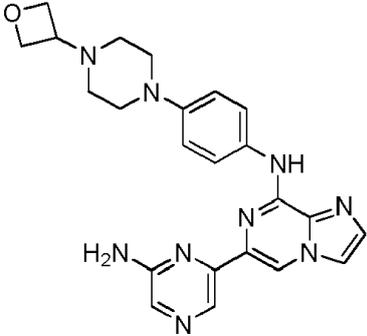
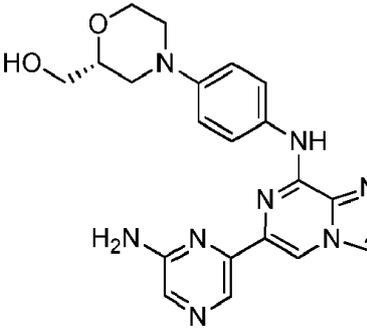
Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula II, hay una realización adicional en la que cada uno de R<sup>20</sup>, R<sup>30</sup> y R<sup>40</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprende un compuesto de Fórmula II, hay otra realización en donde R<sup>20</sup> es H, R<sup>30</sup> es metilo, y R<sup>40</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula II, también hay otra realización en la que R<sup>20</sup> es H, R<sup>30</sup> es H y R<sup>40</sup> es metilo. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en este documento que comprenden un compuesto de Fórmula II, existe todavía otra realización en donde R<sup>20</sup> es 2-hidroxietoxilo, R<sup>30</sup> es metilo, y R<sup>40</sup> es H. Dentro de cada una de las realizaciones

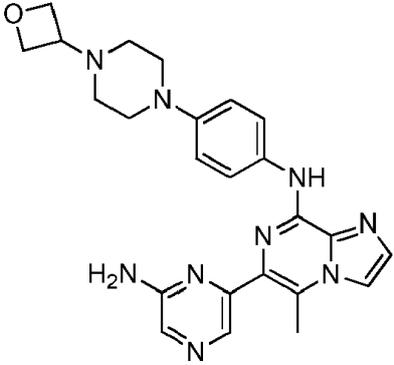
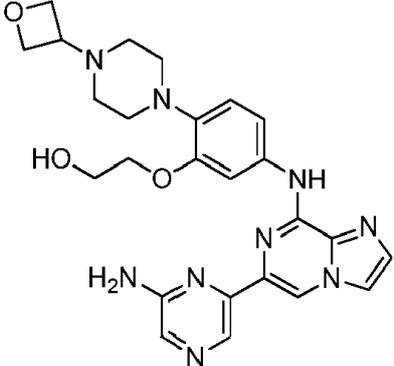
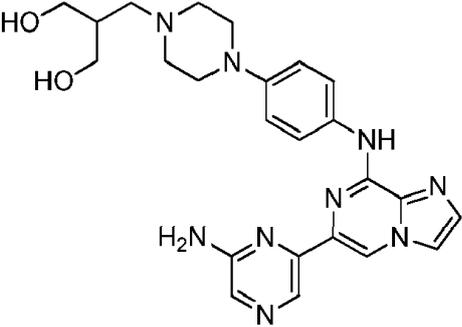
20

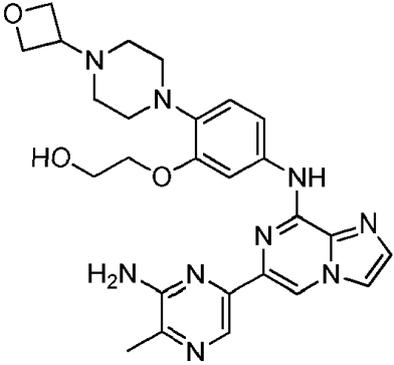
descritas aquí que comprende un compuesto de Fórmula II, todavía hay otra realización en la que R<sup>20</sup> es 2-hidroxietoxilo, R<sup>30</sup> es H y R<sup>40</sup> es metilo.

5 Los compuestos representativos de la invención se enumeran en la Tabla E a continuación. Los compuestos en la Tabla E se nombran usando ChemBioDraw Ultra 12.0 y se debe entender que se pueden usar otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los compuestos también se pueden nombrar usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura que se reconocen comúnmente en la técnica de la química, incluyendo, por ejemplo, Chemical Abstract Service (CAS) and International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).  
10 Cualquier ambigüedad en la denominación de los compuestos se puede resolver con referencia a la estructura, donde se proporcione.

Tabla E. Compuestos representativos

Estructura	Nombre
	6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina
	6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina
	(R)-4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol

Estructura	Nombre
	<p>6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina</p>
	<p>2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol</p>
	<p>2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol</p>

Estructura	Nombre
	<p>2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol</p>

En una realización, la invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, sales farmacéuticamente aceptables, cocrystal farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, enantiómeros, mezcla de enantiómeros, tautómeros, polimorfos farmacéuticamente aceptables y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de la invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma. Una realización de la invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-mesilato de amina, por ejemplo 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina monomesilato. Por ejemplo, la invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina monomesilato Forma I, que se puede caracterizar por los picos de XRPD a aproximadamente 19.7, aproximadamente 17.3, aproximadamente 17.9, aproximadamente 21.6 y aproximadamente 25.8 (2 grados de theta). También se proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina monomesilato Forma II, que se puede caracterizar por los picos de XRPD a aproximadamente 17.3, aproximadamente 25.1, aproximadamente 20.4, aproximadamente 19.6 y aproximadamente 18.5 (2 grados de theta).

Una realización de la presente invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]succinato de pirazin-8-amina. Por ejemplo, la invención proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina succinato Forma I, que se puede caracterizar por los picos de XRPD a aproximadamente 16.5, aproximadamente 24.5, aproximadamente 17.7, aproximadamente 28.4 y aproximadamente 21.8 (2 grados de theta). La invención también proporciona 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8 - Forma II de succinato de amina, que se puede caracterizar por los picos de XRPD a aproximadamente 25.0, aproximadamente 16.3, aproximadamente 22.0, aproximadamente 7.9 y aproximadamente 7.6 (2 grados de theta).

El término "aproximadamente" como se usa en relación a los picos XRPD significa, por ejemplo,  $\pm 0.2$ ,  $\pm 0.1$ ,  $\pm 0.05$  (2 grados theta) etc.

Los compuestos descritos en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona ventajas claras como inhibidores de Syk. Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de la actividad de Syk quinasa, medidos, por ejemplo, como la inhibición de la actividad de Syk quinasa en un ensayo bioquímico o como la reducción en la activación de basófilos medida por expresión de CD63, como se describe en los Ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento también tienen propiedades deseables para su uso como un producto farmacéutico, incluida la solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 y bajos niveles de eliminación de hepatocitos. Estas características dan como resultado inhibidores de Syk para el tratamiento de enfermedades con características farmacocinéticas que proporcionan una ventana terapéutica tal que los compuestos pueden ser eficaces en dosis más pequeñas que los compuestos conocidos actualmente. Como tal, los compuestos proporcionan dosis efectivas con una actividad fuera de objetivo mínima, que puede reducir los efectos secundarios no deseados, disminuir la posibilidad de interacciones fármaco-fármaco y aumentar el cumplimiento de un sujeto con un régimen terapéutico dado.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula II, o una sal o cocrystal

farmacéuticamente aceptable del mismo, es efectivo en una o más de la inhibición o reducción de la actividad de la quinasa de Syk de basófilos activación medida por expresión de CD63, por ejemplo, el compuesto inhibe la actividad de Syk quinasa con un valor  $IC_{50}$  menor o igual a 1 micromolar, menor o igual a 500 nanomolar, menor o igual a 200 nanomolar, menor o igual que 100 nanomolar, menor que o igual a 50 nanomolar, menor que o igual a 20 nanomolar, o menor que o igual a 10 nanomolar, como se demuestra mediante un ensayo adecuado para la actividad de Syk quinasa, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 12; y/o reduce la actividad de expresión de CD63 con un valor  $EC_{50}$  menor o igual a 1 micromolar, menor o igual a 500 nanomolar, menor o igual a 200 nanomolar, menor o igual a 150 nanomolar, menor o igual a 100 nanomolar, o menor que o igual a 75 nanomolar, como se demuestra por un ensayo adecuado para la medición de la expresión de CD63 en basófilos, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 13.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, es eficaz tanto en la inhibición de la quinasa de Syk como en la reducción de la expresión de CD63, por ejemplo, el compuesto tiene actividad de quinasa de Syk con un valor  $IC_{50}$  menor que o igual a 1 micromolar, menor que o igual a 500 nanomolar, menor que o igual a 200 nanomolar, menor que o igual a 100 nanomolar, menor que o igual a 50 nanomolar, menor que o igual a 20 nanomolar, o inferior a o igual a 10 nanomolar, como se demuestra mediante un ensayo adecuado para la actividad de Syk quinasa, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 12; y tiene una reducción en la expresión de CD63 con un valor  $EC_{50}$  menor o igual a 1 micromolar, menor o igual a 500 nanomolar, menor o igual a 200 nanomolar, menor o igual a 150 nanomolar, menor o igual a 100 nanomolar, o menor que o igual a 75 nanomolar, como se demuestra por un ensayo adecuado para la medición de la expresión de CD63 en basófilos, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 13.

En algunas realizaciones, además de tener la propiedad de una o más de inhibición de Syk quinasa o reducción de activación de basófilos medida por expresión de CD63, que incluye tener ambas propiedades de inhibición de quinasa de Syk y reducción de activación de basófilos medida por la expresión de CD63, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene propiedades deseables para uso como un producto farmacéutico, que incluye una o más de solubilidad cinética y bajos niveles de eliminación de hepatocitos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una propiedad deseable de uno o más de solubilidad cinética y niveles bajos de eliminación de hepatocitos, incluida la solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato en pH 7.4 mayor que o igual a 10  $\mu$ M, mayor que o igual a 20  $\mu$ M, mayor que o igual a 30  $\mu$ M, mayor que o igual a 40  $\mu$ M, mayor o igual que 50  $\mu$ M, mayor o igual que 60  $\mu$ M, mayor que o igual a 70  $\mu$ M, mayor que o igual a 80  $\mu$ M, o mayor que o igual a 90  $\mu$ M, como se demuestra mediante una medida adecuada de solubilidad cinética, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 14; y/o el aclaramiento de hepatocitos previsto menor que o igual a 0.50 L/h/kg, menor que o igual a 0.40 L/h/kg, menor que o igual a 0.30 L/h/kg, menor que o igual a 0.20 L/h/kg, menor o igual a 0.10 L/h/kg, menor o igual a 0.09 L/h/kg, menor o igual a 0.08 L/h/kg, menor o igual a 0.07 L/h/kg, o menor que o igual a 0.06 L/h/kg, como se demuestra mediante una medida adecuada del aclaramiento de hepatocitos previsto, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 15.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una propiedad deseable de solubilidad cinética, y niveles bajos de eliminación de hepatocitos, incluyendo solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 de mayor que o igual a 10  $\mu$ M, mayor que o igual a 20  $\mu$ M, mayor o igual que 30  $\mu$ M, mayor o igual que 40  $\mu$ M, mayor o igual que 50  $\mu$ M, mayor o igual que 60  $\mu$ M, mayor que o igual a 70  $\mu$ M, mayor que o igual a 80  $\mu$ M, o mayor que o igual a 90  $\mu$ M, como se demuestra mediante una medida adecuada de solubilidad cinética, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 14; y el aclaramiento de hepatocitos previsto menor que o igual a 0.50 L/h/kg, menor que o igual a 0.40 L/h/kg, menor que o igual a 0.30 L/h/kg, menor que o igual a 0.20 L/h/kg, menor que o igual a 0.10 L/h/kg, menor que o igual a 0.09 L/h/kg, menor que o igual a 0.08 L/h/kg, menor que o igual a 0.07 L/h/kg, o menor o igual a 0.06 L/h/kg, como se demuestra mediante una medida adecuada de la eliminación de hepatocitos prevista, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 15.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, es eficaz tanto en la inhibición de la quinasa de Syk como en la reducción de la expresión de CD63, y tiene una propiedad deseable de solubilidad cinética y niveles bajos del aclaramiento de hepatocitos, por ejemplo, el compuesto tiene actividad de Syk quinasa con un valor de  $CI_{50}$  menor que o igual a 1 micromolar, menor que o igual a 500 nanomolar, menor que o igual a 200 nanomolar, menor que o igual a 100 nanomolar, menor que o igual a 50 nanomolar, menor que o igual a 20 nanomolar, o menor que o igual a 10 nanomolar, como se demuestra mediante un ensayo adecuado para la actividad de Syk quinasa, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 12; y ha reducido la expresión de CD63 con un valor  $EC_{50}$  menor o igual a 1 micromolar, menor o igual a 500 nanomolar, menor que o igual a 200 nanomolar, menor que o igual a 150 nanomolar, menor que o igual a 100 nanomolar, o menor que o igual a 75 nanomolar, como se demuestra por un ensayo adecuado para la medición de la expresión de CD63 en basófilos, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 13; y solubilidad cinética a 37°C en regulador de fosfato a pH 7.4 mayor que o igual a 10  $\mu$ M, mayor o igual que 20  $\mu$ M, mayor o igual que 30  $\mu$ M, mayor o igual que 40  $\mu$ M, mayor que o igual a 50  $\mu$ M, mayor o igual que 60  $\mu$ M, mayor o igual que 70  $\mu$ M, mayor o igual que 80  $\mu$ M o mayor o igual que 90  $\mu$ M, como lo demuestra una medida adecuada de solubilidad cinética, como ensayo como se describe en el Ejemplo 14; y el aclaramiento de hepatocitos previsto menor que o igual a 0.50 L/h/kg, menor que o igual a 0.40 L/h/kg, menor que o igual a 0.30 L/h/kg, menor que o igual a 0.20 L/h/kg, menor que o igual a 0.10

L/h/kg, menor que o igual a 0.09 L/h/kg, menor que o igual a 0.08 L/h/kg, menor que o igual a 0.07 L/h/kg, o menor o igual a 0.06 L/h/kg, como se demuestra mediante una medida adecuada de la eliminación de hepatocitos prevista, tal como el ensayo como se describe en el Ejemplo 15.

#### Métodos de uso

5 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. Se proporciona un método para tratar a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, como un humano, que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende administrar al sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, dicha enfermedad, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, al sujeto, tal como un humano, se le  
10 administra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tales métodos.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto (por ejemplo, un humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o condición.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede inhibir otras quinasas, de manera que también se tratan la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y las afecciones asociadas con estas quinasas.

20 Los métodos de tratamiento también incluyen inhibir la actividad de Syk y/o inhibir la actividad de células B, inhibiendo la unión o hidrólisis de ATP mediante Syk o mediante algún otro mecanismo, *in vivo*, en un sujeto que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk, administrando una concentración efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo de una concentración efectiva sería la concentración suficiente para inhibir la actividad de Syk *in vitro*. Se puede determinar  
25 experimentalmente una concentración efectiva, por ejemplo ensayando la concentración en sangre del compuesto después de la administración a un humano, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

En algunas realizaciones, la afección que responde a la inhibición de la actividad de Syk y/o la actividad de las células B es cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

30 También se proporciona un método para inhibir la actividad de células B en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método para inhibir la proliferación de células B en un sujeto que lo necesita, que  
35 comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden tratarse usando un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero sin limitación, linfoma (por ejemplo, linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfoplasmacítico (LPL), linfoma de la zona marginal (MZL), linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica (linfocitos vellosos +/-), linfoma de la zona marginal nodal (+/- células B monocitoides), linfoma de  
45 células B de la zona marginal extranodal del tipo de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfoma de células T (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T, linfoma extranodal de células T, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico de células T, micosis fungoide), linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma de células pequeñas no segmentadas o linfoma de Burkitt), mieloma múltiple,  
50 plasmacitoma y leucemia (por ejemplo leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), leucemia prolinfocítica de células B, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), enfermedad residual mínima (ERM), leucemia de células pilosas, mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria o secundaria) o leucemia mieloide crónica (LMC), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (MPD),  
55 enfermedad de Waldenström macroglobulinemia (WM), policitemia vera, trombocitemia esencial, cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula, cáncer de pulmón (por ejemplo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de ovario, cáncer de

5 cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de

10 de Wilms, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinoma de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis, hemorragia, hemorragia pulmonar, aterosclerosis, artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis, enfermedad

15 de Behçet, tiroiditis autoinmune, síndrome de Reynaud, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, esclerosis múltiple (EM), síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades que involucran diapedesis leucocitaria, estados de enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis, síndromes asociados a transfusión de granulocitos, toxicidad inducida por citoquinas, esclerodermia, vasculitis, asma, psoriasis, inflamación enfermedad intestinal (por ejemplo enfermedad

20 inflamatoria intestinal crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enterocolitis necrosante), síndrome del intestino irritable, dermatomiositis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes mellitus tipo I, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva y síndrome de choque tóxico, síndrome de lesión orgánica múltiple secundario a septicemia, trauma, choque hipovolémico, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral y oftalmopatía asociada a tiroides, granuloma eosinofílico, eczema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica, coriza, fiebre del heno, asma bronquial, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, enfisema, neumonía, neumonía bacteriana, bronquiectasia y toxicidad pulmonar por oxígeno, lesión por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades,

25 lesión térmica, fibrosis quística, formación de queloides o formación de tejido cicatricial, fiebre y mialgias debido a infección, y lesiones cerebrales o de la médula espinal causadas por traumatismos menores, enfermedades que involucran diapedesis leucocitaria, hipersensibilidad aguda, hipersensibilidad retardada, urticaria, alergias alimentarias, quemaduras de sol en la piel, enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, hepatitis alcohólica, gastritis, enteritis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis y enfermedad renal

30 poliquística.

Se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad se

35 selecciona del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis, hemorragia, hemorragia pulmonar, aterosclerosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis, enfermedad de Behçet, tiroiditis autoinmune, síndrome de Reynaud, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades que involucran

40 diapedesis leucocitaria, estados de enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis, síndromes asociados a transfusión de granulocitos, toxicidad inducida por citoquinas, esclerodermia, vasculitis, asma, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enterocolitis necrosante, síndrome de intestino irritable, dermatomiositis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes mellitus tipo I, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, sepsis grampositiva y síndrome de choque tóxico, síndrome de lesión orgánica múltiple secundario a septicemia, trauma, choque hipovolémico, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral y oftalmopatía asociada a la tiroides, granuloma eosinofílico, eczema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica, coriza, fiebre del heno, asma bronquial, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, enfisema, neumonía, neumonía bacteriana, bronquiectasia y toxicidad pulmonar por oxígeno, lesión por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades,

45 lesión térmica, fibrosis quística, formación de queloides o formación de tejido cicatricial, fiebre y mialgias por infección y lesión cerebral o de la médula espinal debido a un trauma menor, enfermedades que involucran diapedesis leucocitaria, hipersensibilidad aguda, hipersensibilidad retardada, urticaria, alergias alimentarias, quemaduras de sol en la piel, enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, hepatitis alcohólica, gastritis, enteritis, dermatitis de

50 contacto, dermatitis atópica, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis y enfermedad renal poliquística.

Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo que consiste en un lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, psoriasis, anemia hemolítica autoinmune, asma, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable y enfermedad

60 pulmonar obstructiva crónica mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune tiene reacciones inmunes excesivas o destructivas, tales como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o lupus eritematoso sistémico.

Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene artritis reumatoide, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La Syk es un inhibidor conocido de la apoptosis en linfocitos B de linfoma. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y la resistencia a los medicamentos de las leucemias y los linfomas humanos. Por lo tanto, se proporciona adicionalmente un método para promover o inducir apoptosis en células que expresan Syk que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica.

15 Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene una malignidad hematológica seleccionada del grupo que consiste en linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin indolente, iNHL refractario, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma marginal de la zona, linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica (linfocitos vellosos +/-), linfoma de la zona marginal nodal (células B+/monocitoides), linfoma de células B de la zona marginal extranodal de la mucosa asociada tipo de tejido linfoide, linfoma cutáneo de células T, linfoma extranodal de células T, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico de células T, micosis fungoide, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma de células pequeñas no segmentadas, linfoma de Burkitt, 20 mieloma múltiple, plasmacitoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad mínima residual, leucemia de células pilosas, mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa y macroglobulinemia de Waldenström.

25 Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene cáncer, en el que el cáncer es leucemia o linfoma, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin indolente, refractario 30 iNHL, linfoma no Hodgkin, linfoma de células del manto, linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma difuso de células B grandes. En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T o leucemia linfoblástica aguda de células B. El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades de células B indolentes que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma de la zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por 35 ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células del manto. En una realización, el cáncer es un linfoma no Hodgkin indolente.

40 Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene una malignidad hematológica administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones específicas, la malignidad hematológica es leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica) o linfoma (por ejemplo, linfoma no de Hodgkin).

Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene leucemia linfocítica crónica administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Se proporciona un método para tratar un sujeto que tiene un tumor sólido mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tumor sólido es de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del 50 SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasmas trofoblásticos, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cánceres de la corteza 55 suprarrenal, y tumores que producen ACTH. En algunas realizaciones, el tumor sólido es de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

También se proporciona aquí un compuesto como se describe en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una

enfermedad o afección como se describe en el presente documento, por ejemplo un cáncer (que incluye carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia), un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. También se proporciona aquí un compuesto de fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento descrito en esta descripción.

5 También se proporciona aquí un compuesto como se describe en este documento, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento, por ejemplo un cáncer (que incluye carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia), un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

## 10 Sujetos

Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados se puede usar para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda o un cáncer.

15 En algunas de las realizaciones proporcionadas en este documento, el sujeto es un humano que está en riesgo de desarrollar un cáncer (por ejemplo, un humano que está genéticamente o de otra manera predispuestos a desarrollar un cáncer) y que tiene o no ha sido diagnosticado con el cáncer. Como se usa en el presente documento, un sujeto "en riesgo" es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer (por ejemplo, una malignidad hematológica). El sujeto puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en este documento. Un sujeto en riesgo puede tener uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de cáncer, tal como se describe en este documento. Un sujeto que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

20 Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, edad, sexo, raza, dieta, antecedentes de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, un sujeto con riesgo de cáncer incluye, por ejemplo, un sujeto cuyos familiares han experimentado esta enfermedad, y aquellos cuyo riesgo se determina por análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. La historia previa de tener cáncer también puede ser un factor de riesgo para los casos de recurrencia del cáncer.

25 Se proporcionan en este documento también métodos para tratar a un sujeto (por ejemplo, un humano) que exhibe uno o más síntomas asociados con cáncer (por ejemplo, una malignidad hematológica). En algunas realizaciones, el sujeto está en una etapa temprana de cáncer. En otras realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa avanzada de cáncer.

30 Aquí se proporcionan también métodos para tratar un sujeto (por ejemplo, un humano) que está experimentando una o más terapias estándar para tratar el cáncer (por ejemplo, una malignidad hematológica), tal como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. Por tanto, en algunas realizaciones anteriores, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía.

35 En otro aspecto, en este documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto (por ejemplo, un humano) que es "refractario" a un tratamiento contra el cáncer o que está en "recaída" después del tratamiento para el cáncer (por ejemplo, una malignidad hematológica). Un sujeto "refractario" a una terapia contra el cáncer significa que no responde al tratamiento particular, también conocido como resistente. El cáncer puede ser resistente al tratamiento desde el comienzo del tratamiento o puede volverse resistente durante el curso del tratamiento, por ejemplo, después de que el tratamiento haya mostrado algún efecto sobre el cáncer, pero no lo suficiente como para considerarse una remisión o remisión parcial. Un sujeto en "recaída" significa que el cáncer ha regresado o que los signos y síntomas de cáncer han regresado después de un período de mejora, por ejemplo después de un tratamiento, se ha demostrado una reducción efectiva del cáncer, como después de que un sujeto está en remisión o en remisión parcial.

40 En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro terapias anticancerosas (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales).

45 En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro terapias anticancerosas (que incluyen, por ejemplo, quimioterapia estándar o experimental) seleccionadas de fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina,

ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatin, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamicina®, ciclofosfamida, etopósido); e idelalisib.

Otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales) se describen a continuación. Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; and Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se describen en Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

Por ejemplo, el tratamiento de linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia, y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia. Ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para cánceres de linfoma no Hodgkin/células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74. Ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de cánceres de linfoma no Hodgkin/células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab. Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cánceres de linfoma no Hodgkin/células B incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-FCM (rituximab más FCM), R-CVP (rituximab más CVP) y R-MCP (R-MCP). Ejemplos de radioinmunoterapia para cánceres de linfoma no Hodgkin/células B incluyen ibritumomab tiuxetan marcado con itrio 90 y tositumomab marcado con yodo 131.

En otro ejemplo, los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias de combinación como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina) y FCM (fludarabina, ciclofosfamida mitoxantrona). Además, estos regímenes se pueden complementar con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) para formar terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Otros enfoques incluyen la combinación de cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con el trasplante de células madre o el tratamiento con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen la inmunoterapia, como el uso de anticuerpos monoclonales como Rituximab (Rituxan). Rituximab puede usarse para tratar cánceres de células B indolentes, incluidos linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de Rituximab y agentes de quimioterapia es especialmente efectiva. Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como lodina-131 tositumomab (Bexxar®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). En otro ejemplo, Bexxar® se usa en tratamiento secuencial con CHOP. Otro ejemplo de inmunoterapia incluye el uso de vacunas contra el cáncer, que se basa en la composición genética del tumor de un sujeto individual. Un ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTO-99 (MyVax®). Otras metodologías para tratar el linfoma de células del manto incluyen el autotrasplante de células madre junto con altas dosis de quimioterapia o el tratamiento del linfoma de células del manto incluye la administración de inhibidores del proteasoma, como Velcade® (bortezomib o PS-341) o agentes antiangiogénesis, como la talidomida, especialmente en combinación con Rituxan. Otro enfoque de tratamiento es administrar medicamentos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como el oblimersen (Genasense) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular; un ejemplo no limitante es Temsirolimus (CCI-779) y Temsirolimus en combinación con Rituxan®, Velcade® u otros agentes quimioterapéuticos.

Se han divulgado otras terapias recientes para MCL (*Nature Reviews*, Jares, P. 2007). Dichos ejemplos incluyen Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Selicilib, CIC202), estiril sulfonas, Obatoclox (GX15-070), TRAIL, anticuerpos Anti-TRAIL DR4 y DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, vorinostat (SAHA), talidomida, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013) y geldanamycin (17-AAG).

Ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia (WM) de Waldenström incluyen perifosina, bortezomib (Velcade®), rituximab, citrato de sildenafil (Viagra®), CC-5103, talidomida, epratuzumab (anticuerpo humanizado anti-CD22 hLL2), simvastatina, enzastaurina, campath-1H, dexametasona, DT PACE, oblimersen, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, alemtuzumab, beta aletina, ciclofosfamida, doxorubicina hidrocloreuro, prednisona, sulfato de vincristina, fludarabina, filgrastim, melfalán, interferón alfa recombinante, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, melfalán, dolastatina 10, indio In 111 anticuerpo monoclonal MN-14, Itrio Y 90 humanizado epratuzumab, antitímocito globulina, busulfán, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil, terapéutico alogénico linfocitos, Itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, aldesleucina, interferón alfa recombinante, docetaxel, ifosfamida, mesna, recombinante interleucina-12, interleucina-11 recombinante, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263,

difileucina diftitox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando recombinante flt3, trombopoyetina humana recombinante, células asesinas activadas por linfocina, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, hidrocloreto de irinotecán, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, ditartrato de vinorelbina, vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, fenretinida, ixabepilona, oxaliplatino, anticuerpo monoclonal CD19, anticuerpo monoclonal CD20, omega-3 ácidos grasos, mitoxantrona clorhidrato, octreotide acetato, tositumomab y yodo I-131 tositumomab, motexafin gadolinio, arsénico trióxido, tipifamib, autólogo humano derivado de tumor HSPPC-96, veltuzumab, briostatina 1, y doxorubicina liposomal hidrocloreto pegilado, y cualquier combinación en esto.

Ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, autotrasplante de células madre hematopoyéticas, autotrasplante de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con madre soporte celular, trasplante de células madre de sangre periférica tratado *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, estudio farmacológico, terapia con rayos gamma de bajo contenido de LET de cobalto 60, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas no mieloablativas.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar terapias con fármacos para el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (Blood 2005 Abramson, J.) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes listados para la macroglobulinemia de Waldenström, y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) incluyen idelalisib (Zydelig®), clorambucilo (Leukeran), ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), Fludarabina (Fludara), Pentostatina (Nipent), Cladribine (Leustarin), Doxorubicina (Adriamicina®, Adriblastina), Vincristina (Oncovin), Prednisona, Prednisolona, Alemtuzumab (Campath, MabCampath), muchos de los agentes enumerados para la macroglobulinemia de Waldenström, y combinación quimioterapia y quimioinmunoterapia, incluido el régimen de combinación común: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); y FR (fludarabina, rituximab).

En otro aspecto, se proporciona un método para sensibilizar a un sujeto (por ejemplo, un humano) que es (i) refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii), en el que el método comprende administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. Un sujeto que está sensibilizado es un sujeto que responde al tratamiento que implica la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o que no ha desarrollado resistencia a dicho tratamiento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto (por ejemplo, un humano) para un cáncer, con comorbilidad, en el que el tratamiento también es eficaz en el tratamiento de la comorbilidad. Una "comorbilidad" para el cáncer es una enfermedad que ocurre al mismo tiempo que el cáncer.

Aquí se proporcionan métodos para tratar a un sujeto (por ejemplo, un humano) para la leucemia linfocítica crónica (LLC), con comorbilidad, en donde el tratamiento también es eficaz en el tratamiento de la comorbilidad. Muchos sujetos con LLC tendrán una o más enfermedades, por ejemplo, enfermedades que afectan el sistema de presión arterial, sistemas vasculares y cardíacos, sistemas endocrino y metabólico, sistema genitourinario, sistema musculoesquelético, sistema respiratorio, sistema neurológico, sistema gastrointestinal superior e inferior, sistema psiquiátrico, oído, nariz y garganta, sistema renal o sistema hepático. Las morbilidades específicas de LLC incluyen, pero no se limitan a, uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma de células T no Hodgkin, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, enfermedades vasculares periféricas, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca valvular, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad tiroidea, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis (Satram-Hoang et al, Journal of Cancer Therapy, 2013; 4: 1321-1329; Thurmes et al., Leukemia & Lymphoma, 2008; 49(1): 49-56).

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para usar en un método para tratar una comorbilidad de LLC en un sujeto (por ejemplo, un humano). En algunas realizaciones, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste en uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma de células T no Hodgkin, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, enfermedades vasculares periféricas, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca valvular, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular, úlcera péptica, enfermedad

inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad tiroidea, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

#### Monoterapia y terapias de combinación

5 También se proporcionan métodos de tratamiento en los que un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el único agente activo dado a un sujeto y también incluye métodos de tratamiento en los que un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a un sujeto en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Tanto la monoterapia como las terapias de combinación están destinadas y descritas para su uso en los métodos detallados en el presente documento, tales como en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones detalladas aquí y para su uso con cualquier tema detallado en este documento.

#### Monoterapia

15 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda en un sujeto, en la que el sujeto no está recibiendo terapia para la misma enfermedad o afección con otro agente o procedimiento.

20 En algunas realizaciones donde el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una monoterapia al sujeto que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene un cáncer, el sujeto puede ser un humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro terapias anticancerosas (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede ser un humano que es (i) refractario a una terapia utilizando un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina, o cualquier combinación de los mismos; (ii) en la recaída después del tratamiento con un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina, o cualquier combinación de los mismos, o ambos (i) y (ii).

30 Un sujeto humano que es refractario a al menos una terapia contra el cáncer y/o está en recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, como se describió anteriormente, puede haber sido sometido a una o más terapias anteriores. En algunas realizaciones, tales sujetos han sufrido uno, dos, tres o cuatro, o al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, o entre uno y diez, entre uno y nueve, entre uno y ocho, entre uno y siete, entre uno y seis, entre uno y cinco, o entre uno y cuatro, terapias anticancerígenas antes del tratamiento (por ejemplo, antes de la administración del compuesto de Fórmula I, o un medicamento farmacéutico) una sal o cocrystal aceptable de los mismos, como monoterapia).

35 Se debe entender que cuando un sujeto (por ejemplo, un humano) se trata con el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia, el sujeto también puede someterse a una o más terapias adicionales que no son terapias anticáncer

40 En algunas realizaciones, una terapia para uso en un método para tratar una comorbilidad de un cáncer, que incluye, pero no se limita a LLC, en un sujeto (por ejemplo, un humano) que ha sido diagnosticado con cáncer, por ejemplo LLC, comprende administrar dicha terapia para tratar la comorbilidad en combinación con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para el sujeto. En algunas realizaciones, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste en uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin de células T, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, enfermedades vasculares periféricas, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca valvular, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad tiroidea, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

#### Terapias de combinación

50 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un segundo agente activo para uso en un método para tratar cáncer, un trastorno alérgico y/o un trastorno autoinmune y/o enfermedad inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con dicho segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con otro agente activo en una

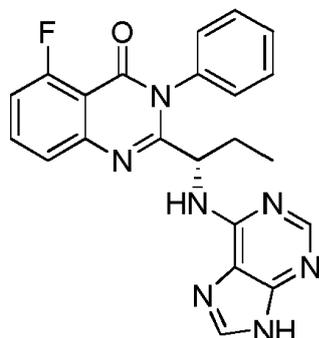
única forma de dosificación. En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia, por ejemplo un método para tratamiento de cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

Se proporcionan en este documento también métodos de tratamiento en los cuales el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado a un sujeto (por ejemplo, un humano) que ha sido diagnosticado o que se sospecha que tiene un cáncer, se administra al sujeto en combinación con una o más terapias adicionales, que incluyen una o más de las terapias contra el cáncer descritas anteriormente. Por tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, junto con una o más terapias adicionales, que pueden ser útiles para tratar el cáncer para su uso. en un método para tratar el cáncer en un sujeto (por ejemplo, un humano) que lo necesite. La una o más terapias adicionales pueden implicar la administración de uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos anticancerosos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos (por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina), agentes antitumorales radioterapéuticos, inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo camptotecina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina), inhibidores de PI3K (por ejemplo, compuestos A, B y C a continuación), inhibidores de lisil oxidasa tipo 2 y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas, y citoquinas).

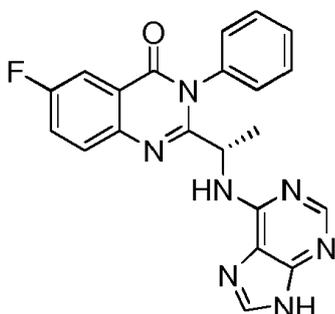
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto (por ejemplo, un humano) que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, sal, cocrystal o composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable con una o más terapias adicionales seleccionadas del grupo que consiste en fludarabina, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab, ciclofosfamida, clorambucilo, doxorubicina, doxorubicina clorhidrato, vincristina, sulfato de vincristina, melfalán, busulfán, carmustina, prednisona, prednisolona, dexametasona, metotrexato, citarabina, mitoxantrona, hidrocloreuro de mitoxantrona, bortezomib, temsirolimus, carboplatino, etopósido, talidomida, cisplatino, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, anti-CD74, ofatumumab, ha20, PRO131921 CHIR-12.12, apolizumab, milatuzumab, bevacizumab, ibritumomab tiuxetan marcado con Itrio-90, tositumomab, Iodina-131 tositumomab, ifosfamida, vacuna GTO-99, oblimersen, Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina, estiril sulfonas, Obatoclox, TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL DR4 y DR5, Everolimus, BMS-345541, curcumina, vorinostat, lenalidomida, geldanamicina, perifosina, citrato de sildenafil, CC-5103, simvastatina, enzastaurina, campath-1H, DT PACE, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, beta aletina, filgrastim, interferón recombinante alfa, dolastatina 10, indio In 111 anticuerpo monoclonal MN-14, globulina antitimocito, ciclosporina, micofenolato mofetilo, linfocitos alogénicos terapéuticos, tacrolimus, tiotepa, paclitaxel, aldesleucina, docetaxel, ifosfamida, mesna, interleucina-12 recombinante, interleuquina recombinante 11, ABT-263, denileukin diftotox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando recombinante flt3, trombopoyetina humana recombinante, células asesinas activadas por linfocina, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, clorhidrato de irinotecán, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, ditartrato de vinorelbina, vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, fenretinida, ixabepilona, oxaliplatino, anticuerpo monoclonal CD 19, anticuerpo monoclonal CD20, ácidos grasos omega-3, acetato de octreotide, gadolinio de motexafina, trióxido de arsénico, tipifarnib, HSPPC-96 derivado de tumor autólogo, veltuzumab, bryostatina 1, hidrocloreuro liposomal PEGilado, trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea autóloga, infusión de células madre, ablación de médula ósea con células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratado *in vitro*, trasplante de sangre del cordón umbilical, terapia con rayos gamma de bajo contenido de LET cobalto-60, bleomicina, cirugía convencional, terapia de radiación y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico no mieloablativo.

En algunas realizaciones, la una o más terapias adicionales implican el uso de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que incluye, por ejemplo, Compuestos A, B o C, o una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos. Las estructuras de los Compuestos A, B y C se proporcionan a continuación.

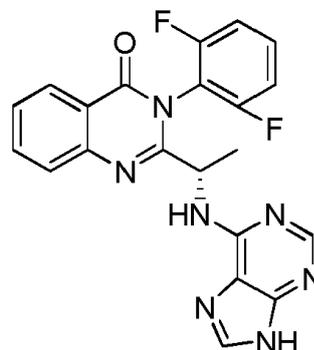
Compound A



Compound B



Compound C



En los métodos descritos anteriormente que implican el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más terapias adicionales, la una o más terapias adicionales pueden ser distintas de una terapia usando el Compuesto A, Compuesto B, o Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos. En una realización, la una o más terapias adicionales son distintas de una terapia que usa el Compuesto A, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la una o más terapias adicionales son distintas de una terapia que usa el Compuesto B, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra realización más, la una o más terapias adicionales son distintas de una terapia que usa el Compuesto C, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de lisil-oxidasa-2 (LOXL2) y una sustancia que se une a LOXL2, incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con una inmunoglobulina IgG4 isotipo dirigido contra LOXL2 humano.

El compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil como agente quimiosensibilizante y, por lo tanto, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

Un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, humano) que recibe quimioterapia, un agente quimioterapéutico junto con un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico. Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con entidades químicas descritas en este documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas). En una realización, el agente quimioterapéutico es distinto del Compuesto A, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el agente quimioterapéutico es distinto del Compuesto B, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más, el agente quimioterapéutico es distinto del Compuesto C, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se usa en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que funcionan reduciendo selectivamente CD20+ células B.

Se incluyen aquí métodos para tratar cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, AINE, inhibidores específicos de la enzima ciclooxigenasa específicos de la COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Ejemplos de AINE incluyen, pero no están limitados a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (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) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio. El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede elegir entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona. En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio y oro o auranofina. En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

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

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

Aquí se proporcionan también métodos de tratamiento en los que el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto (por ejemplo, un humano) que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene una la enfermedad autoinmune se administra al sujeto en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o inmunosupresores seleccionados del grupo que consiste en ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, diclofenaco, diclofenaco sódico, misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica, hidroxicloquina, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ácido acetilsalicílico, salicilato sódico, salicilato de colina, salicilato de magnesio, cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona sódica fosfato, prednisona, oro, tiomalato de sodio, auranofina, metotrexato, dihidroorotato leflunomida, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato mofetilo, eculizumab, pexelizumab, entanercept e infliximab.

Se debe entender que puede usarse cualquier combinación de los agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente, como si cada una de las combinaciones se enumerara individualmente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de PI3K y un inhibidor de LOXL2.

#### Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, esta descripción proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal farmacéuticamente aceptable o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17th Ed. (1985), and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (GS Banker & C.T. Rhodes, Eds.)).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patentes incorporadas por referencia, incluyendo rectal, bucal, intranasal y rutas transdérmicas, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una cánula endoluminal, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden incorporarse para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también pueden usarse convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos otros ingredientes como se enumeran anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se

preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado por congelación y secado al vacío que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo. En algunas realizaciones, para administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, de 0.1 a 1000 mg, del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección por tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.

La administración oral es otra ruta para la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración puede ser a través de cápsulas o tabletas con recubrimiento entérico, o similares. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados en una formulación oral incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones farmacéuticas como se describen en este documento pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente descripción emplea dispositivos de administración transdérmica (parches). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se formulan en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo una tableta, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 400 mg. a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg, alrededor de 750 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 900 mg a



aproximadamente 125 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Las dosificaciones para administración oral descritas anteriormente se pueden administrar una vez al día (QD) o dos veces al día (BID). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg QD, aproximadamente 2 mg QD, aproximadamente 5 mg QD, aproximadamente 10 mg QD, aproximadamente 15 mg QD, aproximadamente 20 mg QD, aproximadamente 25 mg QD, aproximadamente 30 mg QD, aproximadamente 35 mg QD, aproximadamente 40 mg QD, aproximadamente 45 mg QD, aproximadamente 50 mg QD, aproximadamente 75 mg QD, aproximadamente 100 mg QD, aproximadamente 125 mg QD, aproximadamente 150 mg QD, aproximadamente 175 mg QD, aproximadamente 200 mg QD, aproximadamente 225 mg QD, aproximadamente 250 mg QD, aproximadamente 300 mg QD, aproximadamente 350 mg QD, aproximadamente 400 mg QD, aproximadamente 450 mg QD, aproximadamente 500 mg QD, aproximadamente 550 mg QD, aproximadamente 600 mg QD, aproximadamente 650 mg QD, aproximadamente 700 mg QD, aproximadamente 750 mg QD, aproximadamente 800 mg QD, aproximadamente 850 mg QD, aproximadamente 900 mg QD, aproximadamente 950 mg QD, o aproximadamente 1000 mg QD. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg dos veces al día, aproximadamente 2 mg dos veces al día, aproximadamente 5 mg dos veces al día, aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, aproximadamente 20 mg BID, aproximadamente 25 mg BID, aproximadamente 30 mg BID, aproximadamente 35 mg BID, aproximadamente 40 mg BID, aproximadamente 45 mg BID, aproximadamente 50 mg BID, aproximadamente 75 mg BID, aproximadamente 100 mg BID, aproximadamente 125 mg BID, aproximadamente 150 mg BID, aproximadamente 175 mg BID, aproximadamente 200 mg BID, aproximadamente 225 mg BID, aproximadamente 250 mg BID, aproximadamente 300 mg BID, aproximadamente 350 mg BID, aproximadamente 400 mg BID, aproximadamente 450 mg BID, aproximadamente 500 mg BID, aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 750 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 850 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 950 mg BID, o aproximadamente 1000 mg BID.

En algunas realizaciones, para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene de 0.1 mg a 1 g, de 0.1 mg a 700 mg, o de 0.1 mg a 100 mg de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para cualquiera de las unidades de dosificación como se describe aquí, se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección por tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras como se describen en este documento pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos

componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas que comprenden el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en preferiblemente solventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador se puede unir a una máscara facial o a una máquina de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

#### Régimen de dosificación

En los métodos proporcionados en el presente documento, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva para lograr su propósito previsto. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar hasta cierto punto, y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) retrasar la aparición y/o recurrencia de un tumor; y/o (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En diversas realizaciones, la cantidad es suficiente para mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de los síntomas de cáncer.

La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo del sujeto, y la enfermedad o condición que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o condición, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por una persona de experiencia normal en la técnica.

El régimen de dosificación del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en los métodos proporcionados en el presente documento puede variar dependiendo de la indicación, vía de administración, y severidad de la afección, por ejemplo. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada de acuerdo con el peso corporal, el área de superficie corporal o el tamaño del órgano. El médico tratante determina el régimen de dosificación final teniendo en cuenta la buena práctica médica, considerando varios factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del compuesto, la identidad y gravedad del estado de la enfermedad, la capacidad de respuesta del sujeto, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la dieta del sujeto, y la gravedad de cualquier infección. Los factores adicionales que se pueden tener en cuenta incluyen el tiempo y la frecuencia de administración, combinaciones de medicamentos, sensibilidades de reacción y tolerancia/respuesta a la terapia. El experto en la técnica realiza rutinariamente refinamiento adicional de las dosis apropiadas para el tratamiento que implica cualquiera de las formulaciones mencionadas en el presente documento sin excesiva experimentación, especialmente a la luz de la información de dosificación y los ensayos divulgados, así como los datos farmacocinéticos observados en ensayos clínicos en humanos. Se pueden determinar las dosis apropiadas mediante el uso de ensayos establecidos para determinar la concentración del agente en un fluido corporal u otra muestra junto con los datos de respuesta a la dosis.

La formulación y la vía de administración elegidas se pueden adaptar al sujeto individual, la naturaleza de la afección por tratar en el sujeto y, en general, el juicio del facultativo que lo atiende. Por ejemplo, el índice terapéutico del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede potenciarse modificando o derivando el compuesto para la administración dirigida a células cancerosas que expresan un marcador que identifica las células como tales. Por ejemplo, los compuestos se pueden unir a un anticuerpo que reconoce un marcador que es selectivo o específico para células cancerosas, de modo que los compuestos se llevan a la vecindad de las células para ejercer sus efectos localmente, como se describió previamente. Ver, por ejemplo, Pietersz et al., *Immunol. Rev.*, 129: 57 (1992); Trail et al., *Science*, 261: 212 (1993); y Rowlinson-Busza et al., *Curr. Opin. Oncol.*, 4: 1142 (1992).

La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proporcionar en una sola dosis o múltiples dosis para alcanzar el punto final de tratamiento deseado. Tal como se usa en el presente documento, "dosis" se refiere a la cantidad total de un ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del

mismo) que un sujeto debe tomar cada vez (por ejemplo, un humano ) La dosis administrada, por ejemplo para administración oral descrita anteriormente, se puede administrar una vez al día (QD), dos veces al día (BID), tres veces al día, cuatro veces al día o más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día. En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día.

En algunas realizaciones, las dosis de ejemplo del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para un sujeto humano pueden ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 600 mg. a alrededor de 1000 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 450 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 250 mg,

aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 225 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 5 de mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg.

En algunas realizaciones, las dosis de ejemplo del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, para un sujeto humano pueden ser de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 3200 mg, aproximadamente 3400 mg, aproximadamente 3600 mg, aproximadamente 3800 mg, aproximadamente 4000 mg, aproximadamente 4200 mg, aproximadamente 4400 mg, aproximadamente 4600 mg, aproximadamente 4800 mg, o aproximadamente 5000 mg.

Otras formas de realización comprenden continuar tratando al sujeto (por ejemplo, un humano) administrando las dosis del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se logra la eficacia clínica o reduciendo las dosis en incrementos a nivel en el que se puede mantener la eficacia. Algunas realizaciones comprenden administrar al sujeto (por ejemplo, un humano) una dosis diaria inicial de 100 mg a 1000 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y administrar dosis diarias posteriores del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, durante al menos 6 días, en la que cada dosis diaria posterior se incrementa en 50 mg a 400 mg. Por lo tanto, también debe entenderse que la dosis del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede aumentarse en incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 125 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, día por medio, dos, tres, cuatro, cinco o seis veces por semana, o una vez por semana.

La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos del compuesto administrado, la vía de administración y la enfermedad particular tratada. La dosis y la frecuencia de la dosificación también pueden depender de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como de la toxicidad y la eficacia terapéutica. Por

- ejemplo, la información farmacocinética y farmacodinámica sobre el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede recoger a través de estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, confirmados posteriormente en humanos durante el transcurso de ensayos clínicos. Por lo tanto, para el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado en los métodos proporcionados en el presente documento, una dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de ensayos bioquímicos y/o basados en células. Luego, la dosificación puede formularse en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante deseable que modula la expresión o actividad de Syk. A medida que se realicen estudios en humanos, surgirá más información con respecto a los niveles de dosificación apropiados y la duración del tratamiento para diversas enfermedades y afecciones.
- La toxicidad y la eficacia terapéutica del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para 50% de la población) y  $ED_{50}$  (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el "índice terapéutico", que típicamente se expresa como la relación  $LD_{50}/ED_{50}$ . Se prefieren los compuestos que muestran grandes índices terapéuticos, es decir, la dosis tóxica es sustancialmente mayor que la dosis efectiva. Los datos obtenidos de dichos ensayos de cultivo celular y estudios en animales adicionales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para uso humano. Las dosis de tales compuestos se encuentran preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen  $ED_{50}$  con poca o ninguna toxicidad.
- La administración del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en condiciones de alimentación. El término condiciones de alimentación o variaciones del mismo se refiere al consumo o absorción de alimentos, en formas sólidas o líquidas, o calorías, en cualquier forma adecuada, antes o al mismo tiempo cuando se administran los compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto (por ejemplo, un humano) en minutos u horas después de consumir calorías (por ejemplo, una comida). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto (por ejemplo, un humano) en 5-10 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos consumiendo calorías.

#### Artículos de fabricación y kits

- Las composiciones (que incluyen, por ejemplo, formulaciones y dosificaciones unitarias) que comprenden el compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se pueden preparar y colocar en un recipiente apropiado, y etiquetar para el tratamiento de un condición. Por consiguiente, se proporciona también un artículo de fabricación, tal como un recipiente que comprende una forma de dosificación unitaria del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso de los compuestos. En algunas realizaciones, el artículo de fabricación es un recipiente que comprende una forma de dosificación unitaria del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede ser una botella, vial, ampolla, aplicador desechable de un solo uso o similar, que contiene la composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción. El contenedor puede formarse a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico y en un aspecto también contiene una etiqueta en, o asociada con, el contenedor que indica instrucciones de uso en el tratamiento de cáncer o condiciones inflamatorias. Debe entenderse que el ingrediente activo puede envasarse en cualquier material capaz de mejorar la estabilidad química y física, tal como una bolsa de papel de aluminio. En algunas realizaciones, las enfermedades o afecciones indicadas en la etiqueta pueden incluir, por ejemplo, tratamiento de cáncer.
- Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción se puede usar en los artículos de fabricación, lo mismo que si cada una y cada composición se enumerara específica e individualmente para usar en un artículo de fabricación.

- También se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, un kit puede comprender formas de dosificación unitaria del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento de una afección médica. En algunas realizaciones, el kit comprende una forma de dosificación unitaria del compuesto de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las instrucciones de uso en el kit pueden ser para tratar un cáncer, incluida, por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer, tal como leucemia o linfoma, que incluye leucemia o linfoma recurrente y refractario. En algunas realizaciones, las instrucciones de uso en el kit pueden ser para tratar un cáncer hematológico seleccionado del grupo que consiste en linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin indolente, iNHL refractario, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoplasmocítico linfoma, linfoma de la zona marginal, linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica (linfocitos vellosos +/-), linfoma de la zona marginal nodal (células B +/-monocitoides), linfoma de células B de la zona

5 marginal extranodal de tipo de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma cutáneo de células T, linfoma extranodal de células T, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico de células T, micosis fungoide, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, células B grandes mediastínicas linfoma, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma de células pequeñas no escindidas, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, plasmacitoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad mínima residual, leucemia de células pilosas, mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa y macroglobulinemia de Waldenström. En una realización, las instrucciones para su uso en el kit pueden ser para tratar la leucemia linfocítica crónica o el linfoma no Hodgkin. En una realización, el NHL es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfoma linfoplasmacítico y linfoma de la zona marginal. En una realización, la malignidad hematológica es un linfoma no Hodgkin indolente. En algunas realizaciones, las enfermedades o afecciones indicadas en la etiqueta pueden incluir, por ejemplo, tratamiento de cáncer.

15 En algunos casos, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido, en donde el tumor sólido es de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico en adultos), cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasmas trofoblásticos, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH.

20 En algunos casos, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, psoriasis, anemia hemolítica autoinmune, asma, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y lupus eritematoso sistémico.

Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción se puede usar en los kits, lo mismo que si cada una y cada composición se indicara específica e individualmente para usar un kit.

#### Síntesis

40 Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos divulgados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la descripción en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de este documento. La síntesis de compuestos típicos de Fórmula I, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se puede realizar como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden comprar comercialmente, por ejemplo de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

#### Síntesis general

50 Las formas de realización típicas de los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en este documento que los esquemas generales se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida por otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se incluyen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente se pueden determinar por inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente descripción, la inspección de la estructura del compuesto por sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará aparente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento.

## Parámetros de reacción sintéticos

5 Los compuestos de esta descripción se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

10 Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas en este documento.

15 Además, los compuestos de esta descripción pueden contener un centro quiral. En consecuencia, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

25 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos en general conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5, y *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) and *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

35 Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente descripción son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

El término "c.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función establecida, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

40 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la descripción, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la divulgación.

## Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
°C	Grados Celsius
anal	Analítico
ATP	Adenosin-5'-trifosfato
ATX II	Toxina de Anemonia sulcata

Abreviatura	Significado
AcOH	Ácido acético
ACN	Acetonitrilo
CAN	Nitrato de amonio cérico
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CHO	Ovario de hámster chino
conc.	Concentrado
d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DAST	(Dietilamino)azufre trifluoruro
dd	Doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEAD	Dietil azodicarboxilato
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	Alcohol etílico
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Etilenediaminatetraácido acético
EGTA	Etilen glicol tetraácido acético
equiv/eq	Equivalentes
ESI	Ionización por electroaspersión

Abreviatura	Significado
Ac	Acetato
Et	Etil
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
HEPES	Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinetanosilfónico
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol -1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hERG	Gen humano relacionado con éter a-go-go
HMDS	hexametildisilazano(azida)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Horas
Hz	Hertz
IPA	Isopropil alcohol
IC <sub>50</sub>	La concentración inhibidora semimáxima
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohertz
LAH	Hidruro de litio y amonio
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
m	multiplete
m/z	Relación masa a carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico

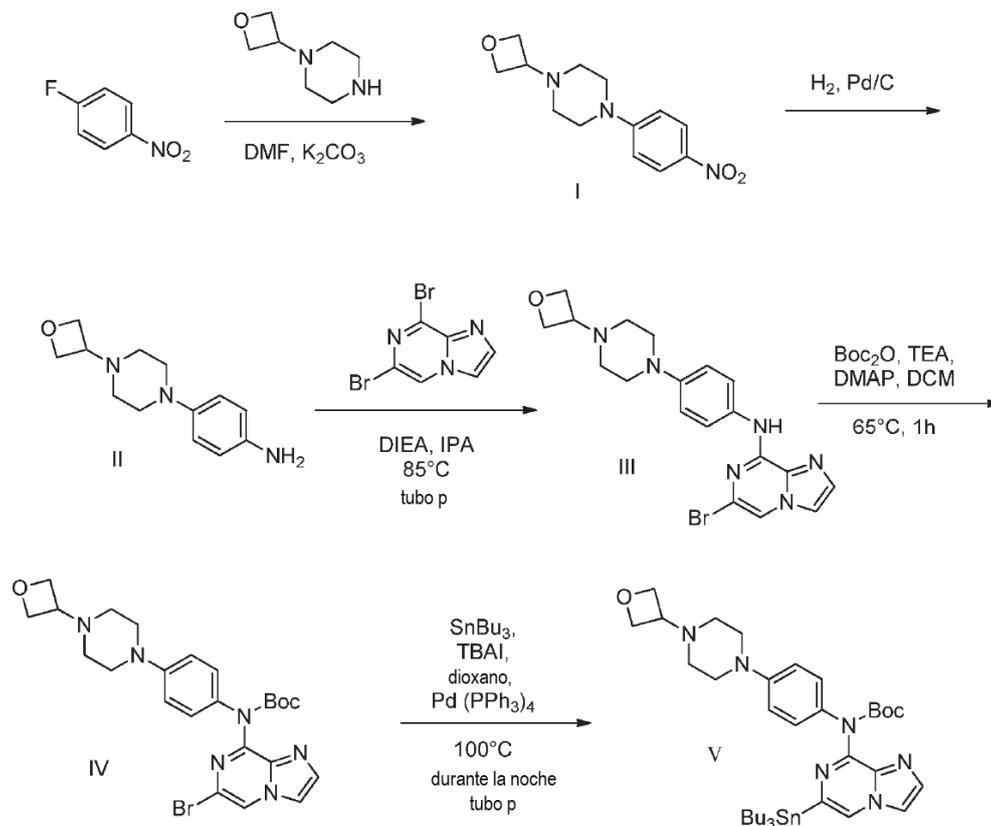
Abreviatura	Significado
Me	Metil
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
min/m	Minuto
ml/mL	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopía de resonancia magnética
MS	Espectroscopía de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
mw	Microondas
N	Normal
mol	Mol
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamperios
Ph	Fenil
ppm	Partes por millón
prep	Preparativa
q.s.	Cantidad suficiente para alcanzar una función establecida
Rf	Factor de retención

Abreviatura	Significado
RP	Fase reversa
RT/rt	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
t	Triplete
TB	Bloque tónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada
TMS	trimetilsililo
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque dependiente del uso
WT	Tipo silvestre
$\delta$	Desplazamiento químico
$\mu\text{g}$	Microgramo
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
$\mu\text{M}$	Micromolar
$\mu\text{m}$	Micrómetro
$\mu\text{mol}$	Micromol

## Ejemplos

## Preparación de intermedios comunes

- 5 Intermedio 1.01. Preparación de (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo IV y 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilestannil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de tert-butilo V



1-(4-Nitrofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina I: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se combinaron 1-(oxetan-3-il)piperazina (3.02 g, 21.26 mmoles), carbonato de potasio (5.87 g, 42.52 mmoles), 1-fluoro-4-nitrobenceno (3.00 g, 21.26 mmoles) en acetonitrilo (33 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche a  $100^\circ C$ . La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3), se secó sobre carbonato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM mínimo usando un sonicador y se colapsó con hexano. El precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título I.

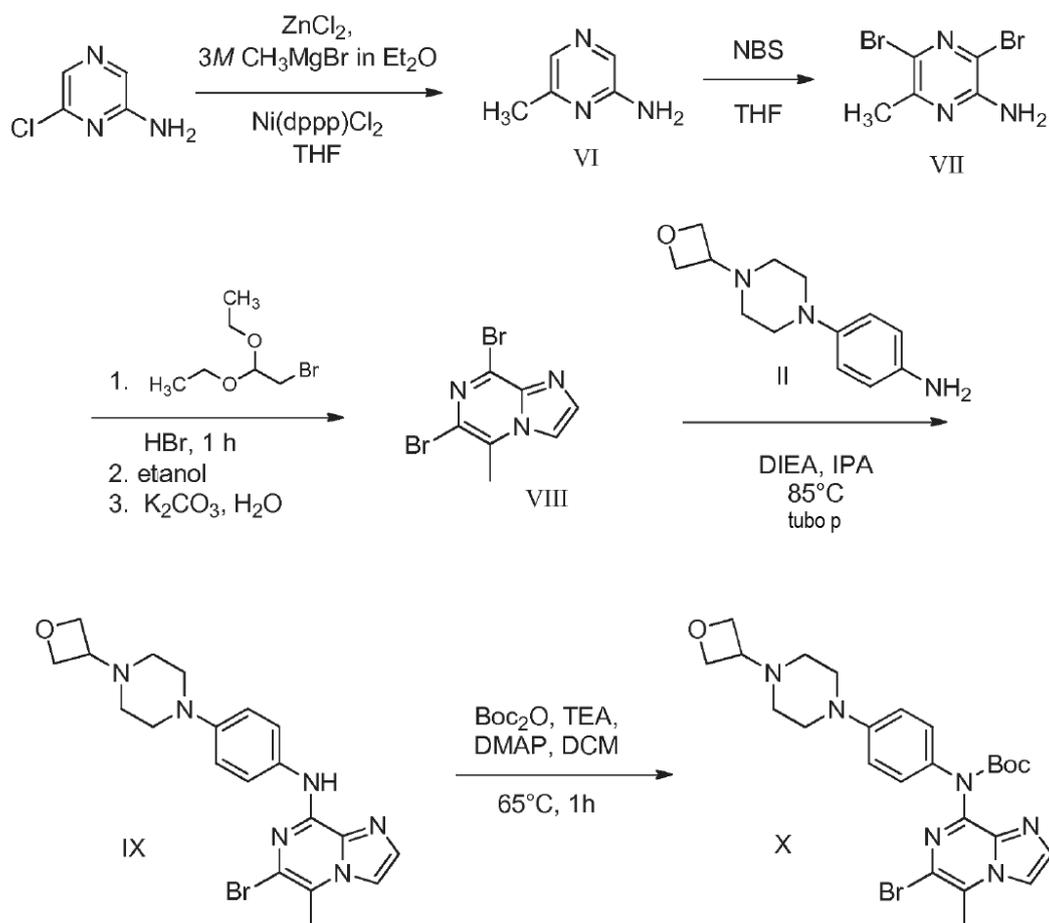
4-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilina II: En un recipiente de hidrogenación, se disolvió 1-(4-nitrofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina I (4.70 g, 17.85 mmoles) tanto como fue posible, en MeOH (26 ml) y DCM (5 ml). Se añadió Pd/C (10%) (2.85 g, 2.68 mmoles) y la reacción se almacenó en nitrógeno. La reacción se agitó en el hidrogenador Parr a 45 PSI. Después de 15 minutos, la reacción se recargó completamente a 45 PSI y se agitó durante una hora adicional. El material se filtró sobre celita, se lavó con MeOH al 25%/DCM y se concentró para proporcionar el compuesto del título II.

6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina III: A 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilina II (2.00 g, 8.57 mmoles), se agregaron base de Hünig (3.29 ml) y 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (2.37 g, 8.57 mmoles) en DMF (43 ml). La reacción se agitó a  $85^\circ C$  en un tubo de presión durante la noche. El material se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM (120 ml x 3) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (120 ml x 3), se secaron sobre carbonato de sodio anhidro y se concentraron. El material crudo se purificó usando una columna Isco de 120 g y se eluyó utilizando un gradiente por etapas de 0-60% (10% de MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título III.

Tert-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato IV: 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina III (1000 mg, 2.33 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (1016.72 mg, 4.66 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (21.34 mg, 0.17 mmol) se agitaron en DCM (1.01 ml) y se sometieron a reflujo a  $65^\circ C$  durante 3 h. La reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó con  $H_2O$  (x3), se secó, se filtró y se concentró. El material crudo se disolvió en DCM mínimo, se cargó en un cargador de sílice precargado y se eluyó de una columna de 40 g usando 0-30% de MeOH/DCM en 20 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Este compuesto se usa en el Ejemplo 2.

4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributylestannil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de tert-butilo V: En un tubo p de 350 ml, se combinaron 6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo IV (8150 mg, 15.39 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (11.67 ml, 23.09 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (889.43 mg, 0.77 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (5686.03 mg, 15.39 mmol) en dioxano (62 ml) y se calentaron a 110°C durante la noche. Según LCMS, no quedó material de partida. La reacción se absorbió en celite y se eluyó de una columna de 160 g de alúmina usando un gradiente de 0-10-20-30-100% (50% de EtOAc/Hex-Hex) al 50% para 10-15 volúmenes de columna por encima de 50-60 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título V. Este compuesto se usa en los Ejemplos 1 y 2.

10 Intermedio 1.02. Preparación (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo X



15 6-Metilpirazin-2-amina VI: A una solución de cloruro de zinc (II) anhidro (26.3 g, 193 mmol) en THF (150 ml) a 0°C, se añadió bromuro de metil magnesio 3M en éter dietílico (129 ml) gota a gota durante un período de 1 h. Luego se añadió cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano] níquel (II) (2.08 g, 3.85 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla anterior, se añadió una solución de 6-cloro-2-aminopirazina (5.00 g, 38.6 mmol) en THF anhidro (25 ml) y la reacción se agitó, en atmósfera de nitrógeno, a reflujo durante 6 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego a 0°C y se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-metilpirazin-2-amina VI en crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.96 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H).

25 3,5-Dibromo-6-metilpirazin-2-amina VII: A una solución de 6-metilpirazin-2-amina VI (2.00 g, 18.3 mmol) en THF (40 ml) a 10°C, se añadió N-bromosuccinimida (6.70 g, 37.6 mmol) en porciones durante 15 minutos y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 2 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente, hexanos a EtOAc) para proporcionar 3,5-dibromo-6-metilpirazin-2-amina VII: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.93 (bs, 2H), 2.38 (s, 3H).

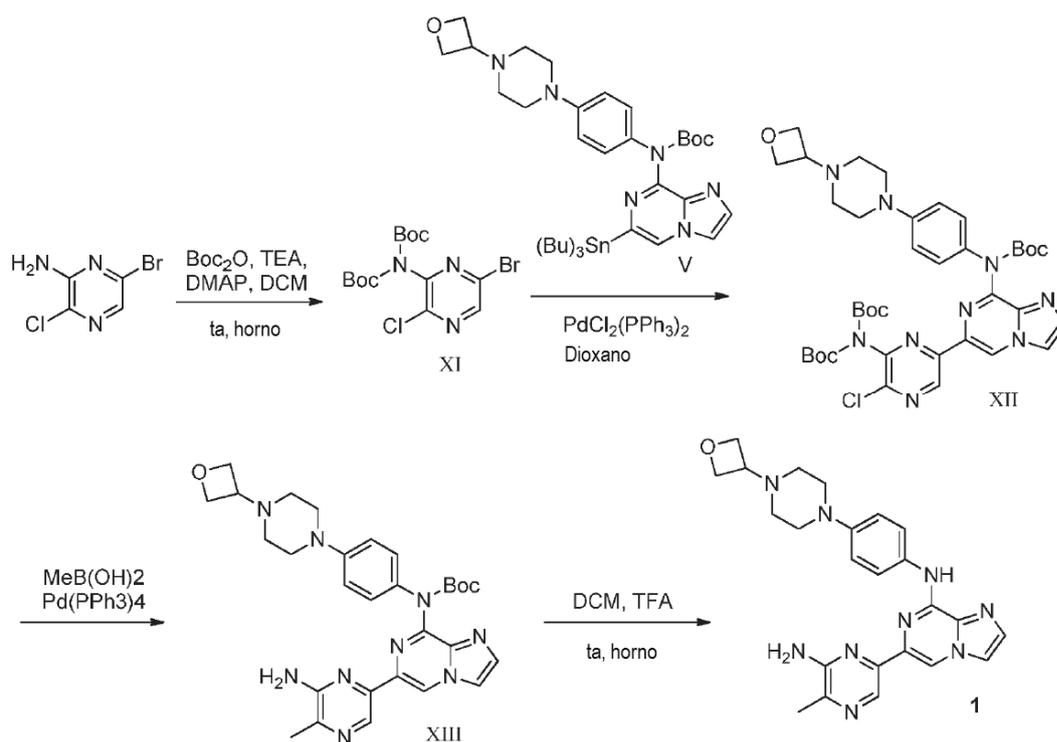
6,8-Dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina VIII: Una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (3.21 ml, 20.7 mmol) y ácido bromhídrico acuoso al 48% (1.0 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se trató con bicarbonato sódico hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con etanol (15 ml). A esta mezcla, se añadió 3,5-dibromo-6-metilpirazin-2-amina VII (3.00 g, 11.2 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol frío (5 ml). La torta del filtro se tomó luego en agua (50 ml) y el pH se ajustó a ~8 con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se secó a un peso constante al vacío para proporcionar 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina VIII:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.74 (s, 3H).

6-Bromo-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina IX: El compuesto IX se preparó a partir de 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina VIII usando el método descrito para preparar 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina III en el Ejemplo Intermedio 1.01.

Tert-butil (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato X: El compuesto X se preparó a partir de 6-bromo-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina IX usando el método como se describe para preparar tert-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato IV en Ejemplo intermedio 1.01. Este compuesto se usa en el Ejemplo 4.

#### Síntesis de los ejemplos 1-7

Ejemplo 1 Preparación de 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1)



2-bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromo-3-cloropirazina XI: Se disolvió 6-bromo-3-cloropirazin-2-amina (2000 mg, 9.59 mmol) en DCM (48 ml) seguido de trietilamina (3.99 ml, 28.78 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (4188.12 mg, 19.19 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (87.91 mg, 0.72 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El material crudo se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El material crudo se disolvió en DCM mínimo y se cargó en un cargador de sílice preenvasado de 25 g y se eluyó de una columna de 40 g usando 0-30% de MeOH/DCM. El compuesto del título XI se aisló e identificó mediante LCMS y RMN. El producto era una mezcla de material protegido con mono y bis boc, principalmente protegido con bis boc como se observó por RMN.

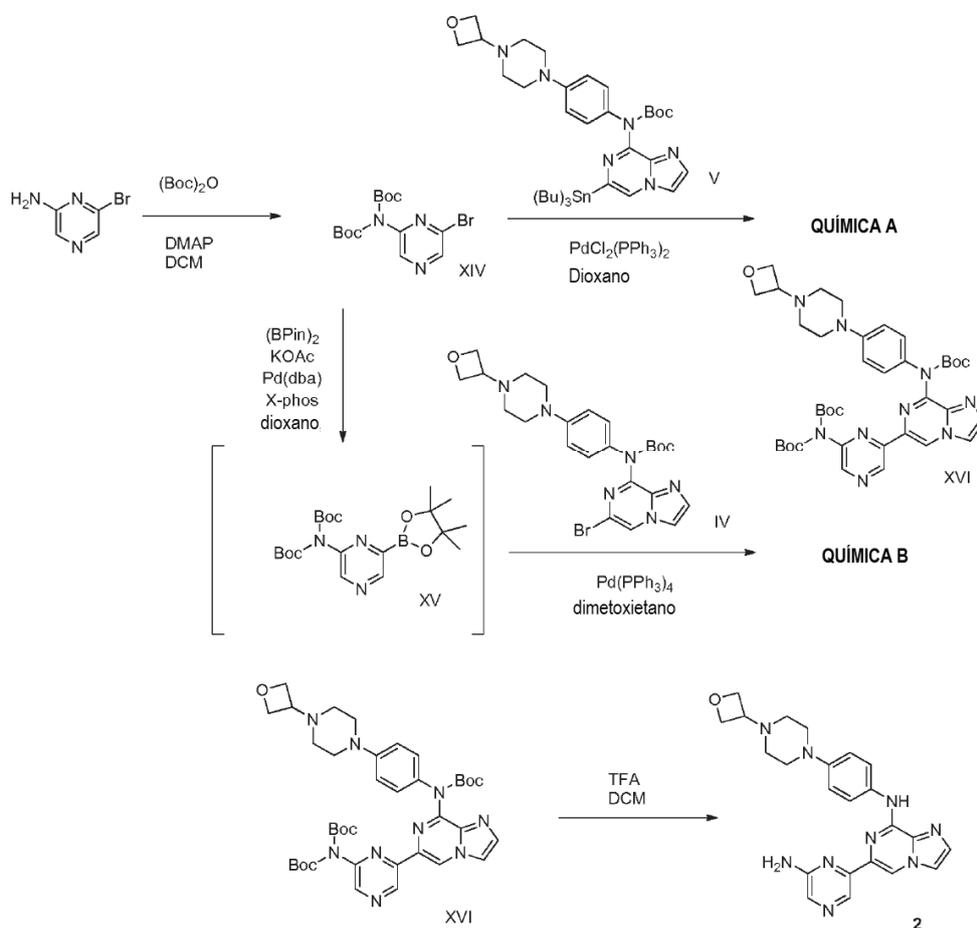
tert-butoxicarbonil(6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XII: 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilestanil)imidazo[1,2-

5 a]pirazin-8-il)carbamato de tert-butilo V (1000 mg, 1.4 mmol), 2-bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromo-3-cloropirazina XI (552 mg, 1.35 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (142.77 mg, 0.20 mmol) en 1,4-dioxano (11.27 ml) fueron irradiados en el microondas durante 20 minutos a 140°C. La reacción se absorbió en celita y se eluyó de una columna de 40 g Gold Isco usando 0-10-100% (30% de MeOH/DCM) en 20 volúmenes de columna. Las fracciones 34-39 se recogieron y se concentraron. De acuerdo con la RMN, se identificó y aisló el compuesto del título XII.

10 (6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo XIII: En un vial para microondas, se combinaron tert-butoxicarbonilo(6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XII (300 mg, 0.44 mmol), ácido metilborónico (794.39 mg, 13.27 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (51.12 mg, 0.04 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (0.44 ml) en DME (1.77 ml) y se irradiaron en el microondas durante 20 minutos a 150°C. La reacción se trató usando 25% de MeOH/DCM y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El material crudo se cargó en sílice y se eluyó de una columna de oro de 40 g usando 0-5-15-25-50% (30% de MeOH/DCM) en 45 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se concentraron y proporcionaron 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XIII como el producto minoritario y el compuesto final deseado 1 como una mezcla inseparable (208 mg en total) y se incorporaron a la reacción con TFA.

20 6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1): A una solución de 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XIII (48 mg, 0.09 mmol) y 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1, 160 mg, 0.35 mmol) en DCM (2.5 ml) se añadió TFA (0.16 ml, 2.15 mmol). Se añadió TFA adicional (0.48 ml, 6.5 mmol) a la mezcla de reacción para asegurar la finalización de la reacción. La reacción se enfrió luego a 0°C y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y luego se extrajo con DCM (5 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2), salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto crudo. El material crudo se absorbió sobre sílice y se eluyó de una columna Gold Isco de 24 g usando 0-15-25-40-100% (30% de MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 458.22. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.2 (s, 2H), 4.58-4.45 (dt, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.50-2.4 (dt, 4H), 2.33 (s, 1H). Alternativamente, el compuesto XII podría tomarse directamente en esta etapa y desprotegerse de manera similar para proporcionar el análogo sustituido con 5-cloropirazina.

30 Ejemplo 2. Preparación de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2)



2-Bis (tert-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazina XIV: A una mezcla de 6-bromopirazin-2-amina (5 g, 28.7 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (25.09 g, 114.94 mmol) se añadió DCM (10 ml) seguido de DMAP (0.351 g, 29 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre agua y DCM, se purificó sobre gel de sílice y se concentró para proporcionar 2-bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazina XIV. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 374.14. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ: 8.84(d, 2H), 1.39 (s, 18H).

(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo Ruta A QUÍMICA XVI: 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilestanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de tert-butilo V (215 mg, 0.291 mmol), se combinó con 2-bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazina XIV (217.58 mg, 0.581 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30.61 mg, 0.044 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con KF saturado, se extrajo con EtOAc, se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 100 mg (46% de rendimiento) de 6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XVI. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 744.4. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.37 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.28-7.25 (d, 2H), 6.92-6.89 (d, 2H), 4.55-4.41 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.37-2.34 (m, 4H), 1.37 (s, 18H), 1.3 (s, 9H).

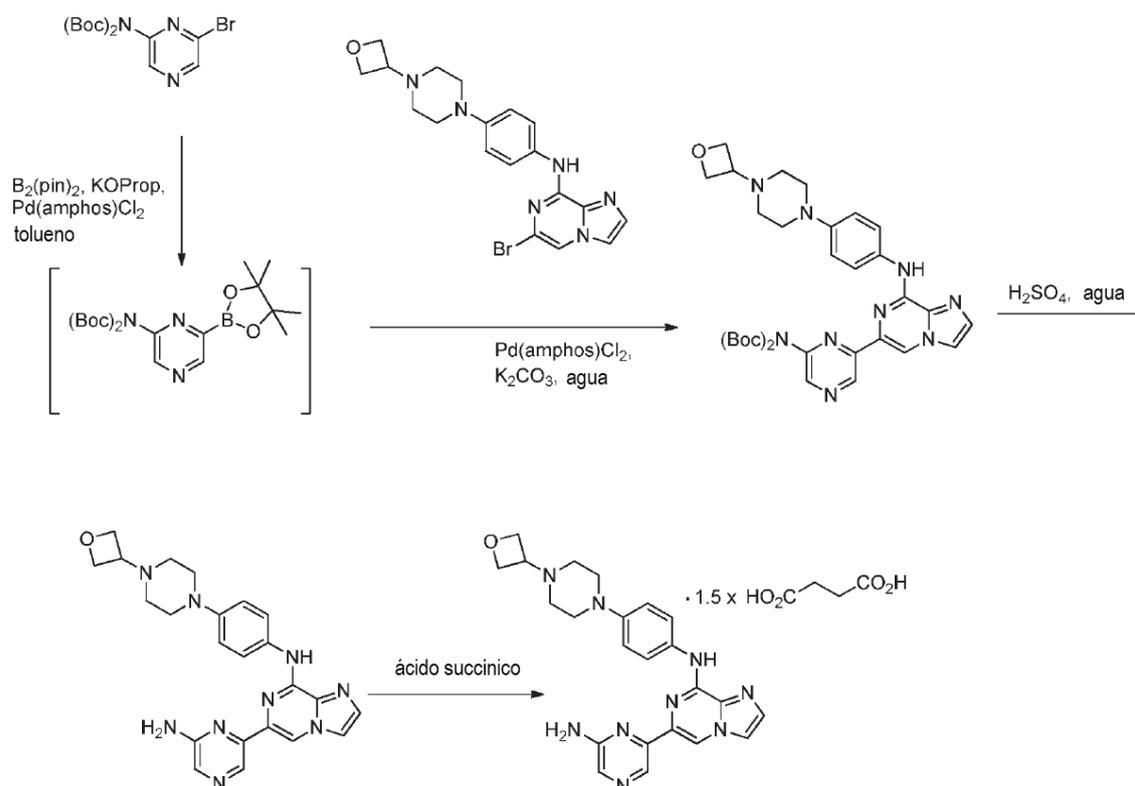
(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo ruta B QUÍMICA XVI: Etapa 1: A un matraz de fondo redondo seco de 250 ml se añadió 2-bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazina XIV (1.0 g, 1.0 equiv, 2.67 mmol), KOAc (790 mg, 8.02 mmol, 3.0 equiv), 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (750 mg, 2.94 mmol, 1.1 equiv), Pd(dba)<sub>3</sub> (171 mg, 0.187 mmol, 0.07 equiv) y X-fos (128 mg, 0.267 mmol, 0.1 equiv) seguido de 1,4-dioxano (25 ml) y la solución se sometió a sonicación durante 5 min y luego se purgó con gas N<sub>2</sub> durante 5 min. El matraz con contenido se colocó entonces en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 110°C durante 90 min. Una vez que se logró la conversión completa al pinacolboronato mediante LCMS, la reacción se eliminó del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una vez enfriados, los contenidos de la reacción se filtraron a través de Celite y la torta del filtro se lavó con 3 x 20 ml de

EtOAc. La solución resultante se concentró luego en un jarabe rojo-naranja intenso que proporcionaba N,N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina XV, que se usó directamente en el próximo paso.

5 Etapa 2: La N,N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina XV recién formada (2.67 mmol basada en 100% de conversión, 2.0 equivalentes basados en bromuro) se disolvió en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y a esa solución se añadió tert-butilo (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato IV (707 mg, 1.34 mmol, 1.0 equiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283 mg, 2.67 mmol, 2.0 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (155 mg, 0.134 mmol, 0.1equiv) y agua (10 ml) y la solución se desgasificó durante 5 min usando gas N<sub>2</sub>. La reacción se colocó en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 110°C durante 90 min. La LCMS mostró el consumo completo del material de partida de bromuro y la reacción se retiró del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 100 ml de agua y 100 ml de MeOH al 20%/DCM y la capa orgánica se recuperó, se extrajo 1 x NaHCO<sub>3</sub> sat., 1 x salmuera saturada y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se filtró luego y se concentró hasta un sólido naranja-rojo. La muestra se suspendió luego en MeOH caliente, se sometió a sonicación y luego se filtró, lavó 2 x 20 ml con MeOH frío y luego el sólido de color crema se secó a alto vacío durante la noche para producir 905 mg de (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo XVI.

20 6-(6-Aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2): A una solución de (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il) fenil)carbamato de tert-butilo XVI (200 mg, 0.269 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0.5 ml, 6.578 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc y se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5%/EtOAc, MeOH al 20%/EtOAc. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título 2. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 444.2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.5 (s, 1H), 8.588 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.95-7.92 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.99-6.96 (d, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 4H).

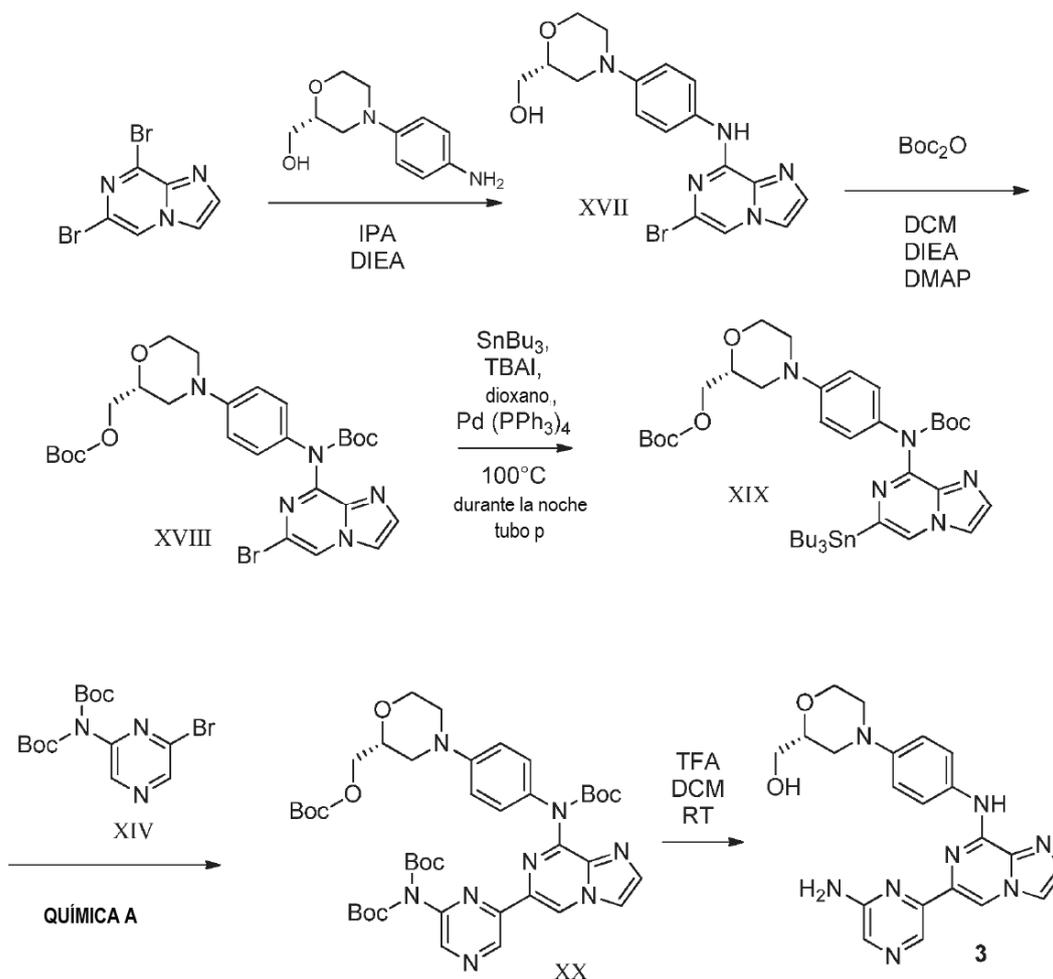
#### Ejemplo 2 - Síntesis Alternativa



25 {6-[8-((4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il]imidodicarbonato de di-tert-butilo:

30 A un reactor de 720 L, se añadió (6-bromopirazin-2-il)imidodicarbonato de di-tert-butilo (18.5 kg, 1.41 equiv, 49 mol), bis(pinacolato)diboro (13.8 kg, 1.56 equiv, 54 mol), propionato de potasio (11.9 kg, 3.02 equiv, 106 mol) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloropaladio (1.07 kg, 0.0043 equiv, 1.5 mol), seguido de tolueno desgasificado

- (173 L). La mezcla se desgasificó y luego se calentó a 65°C hasta que la reacción se consideró completa (0% de 2-((6-bromopirazin-2-il)(tert-butoxicarbonil)amino)-2-oxoacetato de tert-butilo) por UPLC. Al finalizar, la reacción se enfrió a 23°C. Una vez enfriada, 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (15.0 kg, 1.00 equiv, 35 mol) y la mezcla se desgasificó. Después se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de carbonato de potasio desgasificada preparada usando agua (54 l) y carbonato de potasio (20.6 g, 4.26 equiv, 149 mol) y el contenido del reactor se desgasificó. El contenido del reactor se calentó a 65°C hasta que la reacción se consideró completa (1% de 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina) por UPLC. Al finalizar, la reacción se enfrió a 24°C.
- 5
- La mezcla enfriada se concentró y luego se diluyó con diclorometano (300 l), se transfirió a un reactor de 1900 L y se enjuagó con diclorometano (57 l). Se cargó N-acetil-L-cisteína (3.8 kg) y la mezcla se agitó durante 15 h. Luego se añadió agua (135 l) y la mezcla se filtró y enjuagó con diclorometano (68 l). La capa orgánica se recuperó y se lavó con una solución de salmuera preparada usando agua (68 l) y cloruro de sodio (7.5 kg).
- 10
- La capa orgánica resultante se filtró mediante pulimento, luego se concentró y se cargó lentamente tert-butil metil éter (89.9 kg) manteniendo la temperatura a 31°C. El contenido se enfrió a 0°C y fue sometido a envejecimiento, luego se filtró y enjuagó con tert-butil metil éter (32.7 kg) y se secó a 40°C para dar 17.2 kg de {6-[8-((4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il} imidodicarbonato de di-tert-butilo.
- 15
- LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 644.3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.71 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 1.46 (s, 18H).
- 20
- 6-(6-Aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina succinato (Ejemplo 2):
- A una suspensión de {6-[8-((4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il} imidodicarbonato de di-tert-butilo (225 g, 0.35 mol, 1 mol eq.) en agua (12 partes) se añadió una solución de ácido sulfúrico (3.1 partes, 6.99 mol, 20 mol eq.) en agua (5 partes). La reacción se calentó a aproximadamente 40°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 4 h, punto en el cual la reacción se considera completa. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 22°C, se cargó acetona (3 partes) y se añadió una solución de carbonato de sodio (4.1 partes, 8.75 mol, 25.0 mol eq.) en agua (15 partes). La suspensión espesa resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con agua en porciones (4 x 1 partes), luego con tert-butil metil éter (4 partes). La torta húmeda (base libre del Ejemplo 2) se secó a aproximadamente 60°C. A la suspensión de la base libre del Ejemplo 2 en 2-propanol (2.3 partes) se añadió una solución de ácido succínico (con base en la base libre aislada del Ejemplo 2: 0.43 partes, 1.6 mol eq.) en 2-propanol (15 partes). La suspensión espesa resultante se calentó a aproximadamente 40°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 2 h y luego se enfrió a aproximadamente 22°C, seguido de un período de agitación de aproximadamente 16 h. La suspensión se filtró a aproximadamente 22°C y la torta húmeda se lavó con 2-propanol (5 partes) y se secó a aproximadamente 60°C para proporcionar el producto.
- 25
- 30
- 35
- LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 620,65. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,2 (s ancho, 1,5 H), 9,58 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 6,50 (s, 2 H), 4,52 (dd, 4 H), 3,45 (m, 1 H), 3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 10H).
- Ejemplo 3. Preparación de (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol (3)



(R)-4-(4-((6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol XVII: En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador se colocó 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (2000 mg, 7.22 mmol) y se añadieron 30 ml de isopropanol seguido de N,N-diisopropiletilamina (2.52 ml, 14.44 mmol) y (R)-4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol (1504.12 mg, 7.22 mmol). La reacción se calentó a reflujo (baño de aceite a  $95^\circ\text{C}$ ) durante la noche. La reacción se enfrió y los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con isopropanol seguido de hexanos para dar el compuesto deseado XVII.

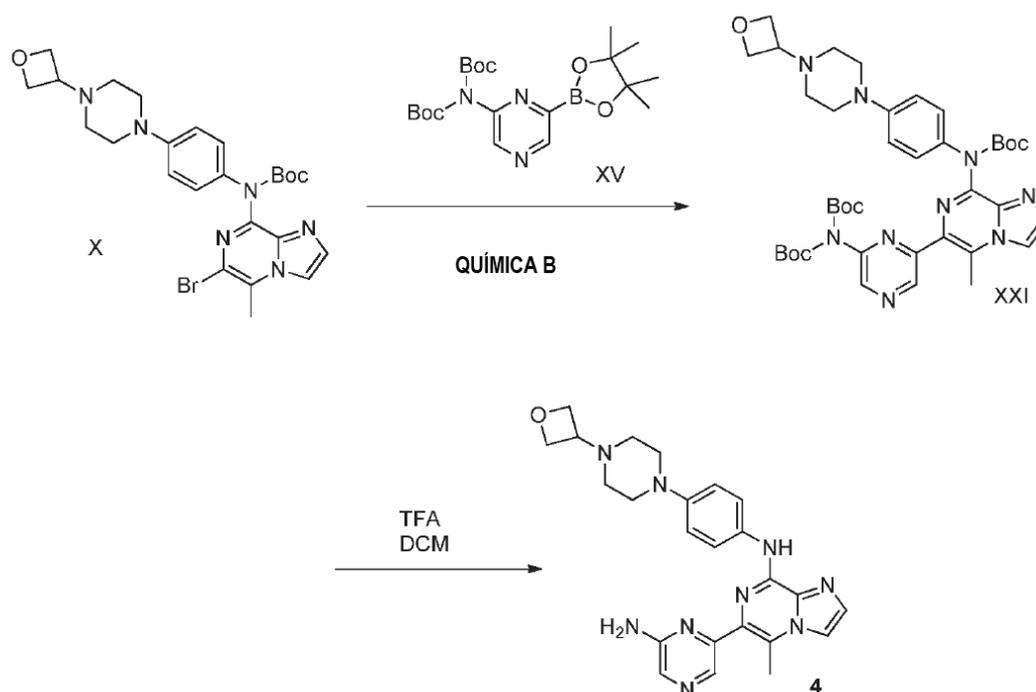
(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamato de (R)-tert-butilo XVIII: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó (R)-4-(4-((6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol XVII (2.80 g, 6.9 mmol) y se añadió DCM seguido de trietilamina (2.9 ml, 2.1 g, 20.8 mmol), DMAP (63 g, 0.52 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (3.8 g, 17.3 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con DCM y agua, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía: 40 g de sílice ISCO con 25 g de cargador de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexanos para dar el compuesto XVIII.

(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributylestanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il) carbamato de (R)-tert-butilo XIX: se hizo reaccionar (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamato de (R)-tert-butilo XVIII de acuerdo con el método análogo del Ejemplo Intermedio 1.01 para proporcionar (4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributylestanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il) carbamato de (R)-tert-butilo XIX.

(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamato de (R)-tert-butilo XX: (4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributylestanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de (R)-tert-butilo XIX se hizo reaccionar con 2-Bis(tert-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazina XIV de acuerdo con el método análogo de QUÍMICA A tal como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto deseado (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamato de (R)-tert-butilo XX.

(R)-4-(4-((6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol (3): se añadió (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((tert-butoxicarbonil)oxi)metil) morfolino)fenil) carbamato de (R)-tert-butilo XX (460 mg, 0.56 mmol) en DCM a un matraz de fondo redondo, y se añadió TFA (1.29 ml, 16.85 mmol). La reacción se completó parcialmente después de agitar aproximadamente 5 horas. Se añadieron 10 eq de TFA adicionales y se agitó durante la noche, luego se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH/DCM al 10% (~100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se agitó durante 15 minutos, se separó, se extrajo con ~100 ml de MeOH/DCM al 10%. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío. El sólido resultante se trituró con DCM, los sólidos recogidos por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto 3. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 419.2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.36 (m, 7H), 2.63 (td, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 12.1, 10.5 Hz, 1H). El correspondiente isómero (S) o mezcla racémica de compuestos se prepara de manera similar, usando (S)-4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol o una mezcla racémica de (4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol, respectivamente, en el primer paso.

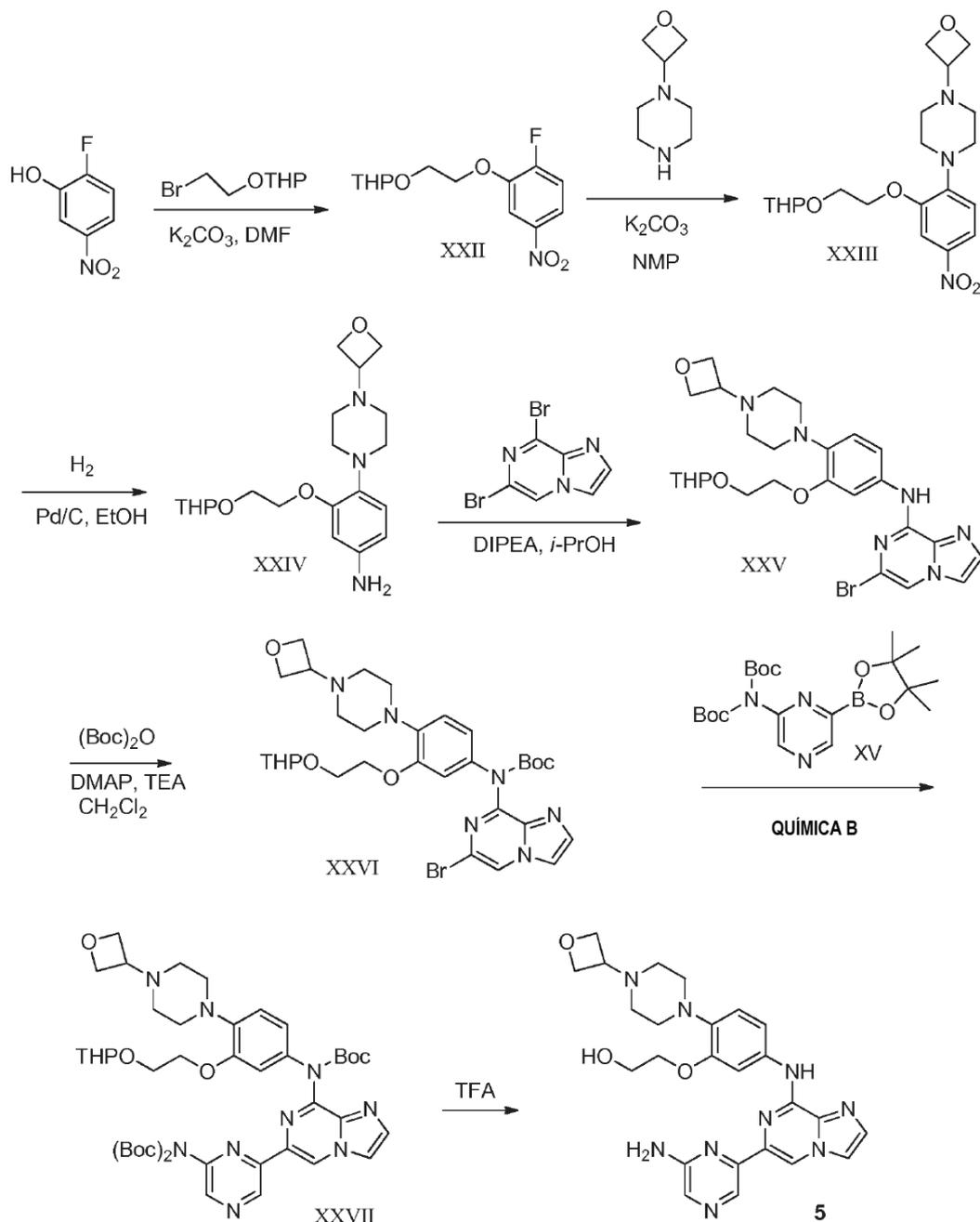
Ejemplo 4. Preparación de 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4)



(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXI: (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil) carbamato de tert-butilo X se hizo reaccionar con XV según los métodos de QUÍMICA B como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto deseado XXI.

6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4): El compuesto (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXI se desprotegió por el método análogo descrito en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto deseado 4. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 458.32. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.6-4.4 (dt, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.1 (t, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.4 (t, 4H).

Ejemplo 5. Preparación de 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (5)



2-(2-(2-Flúor-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano XXII: Una mezcla de 2-flúor-5-nitrofenol (4 g, 25 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (4.4 ml, 28 mmol) y carbonato de potasio (4.2 g 30 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 50°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$  (5x para eliminar DMF) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO Rf (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente de hexanos al 100%-hexanos 1:1:EtOAc para proporcionar 2-(2-(2-flúor-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano XXII.

5

10

1-(4-Nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina XXIII: Una mezcla de 2-(2-(2-flúor-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano XXII (1550 mg, 5.43 mmol), 1-(oxetan-3-il)piperazina (772 mg, 5.43 mmol) y carbonato de potasio (1126.41 mg, 8.15 mmol) en NMP (6 ml) se agitó a 100°C durante 8 h. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$  (5 x para eliminar NMP) y

salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO Rf (columna de 24 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100%: 60:35:5 DCM:Et<sub>2</sub>O:MeOH para proporcionar 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina XXIII.

5 4-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il) -3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina XXIV: A una suspensión de 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina XXIII (2100 mg, 5.1 mmol) en etanol (50 ml) se añadió Pd/C al 10% (50% húmedo, 390 mg de peso seco) en una botella de hidrogenación Parr de 500 ml. La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi y se sacudió a temperatura ambiente durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina XXIV .

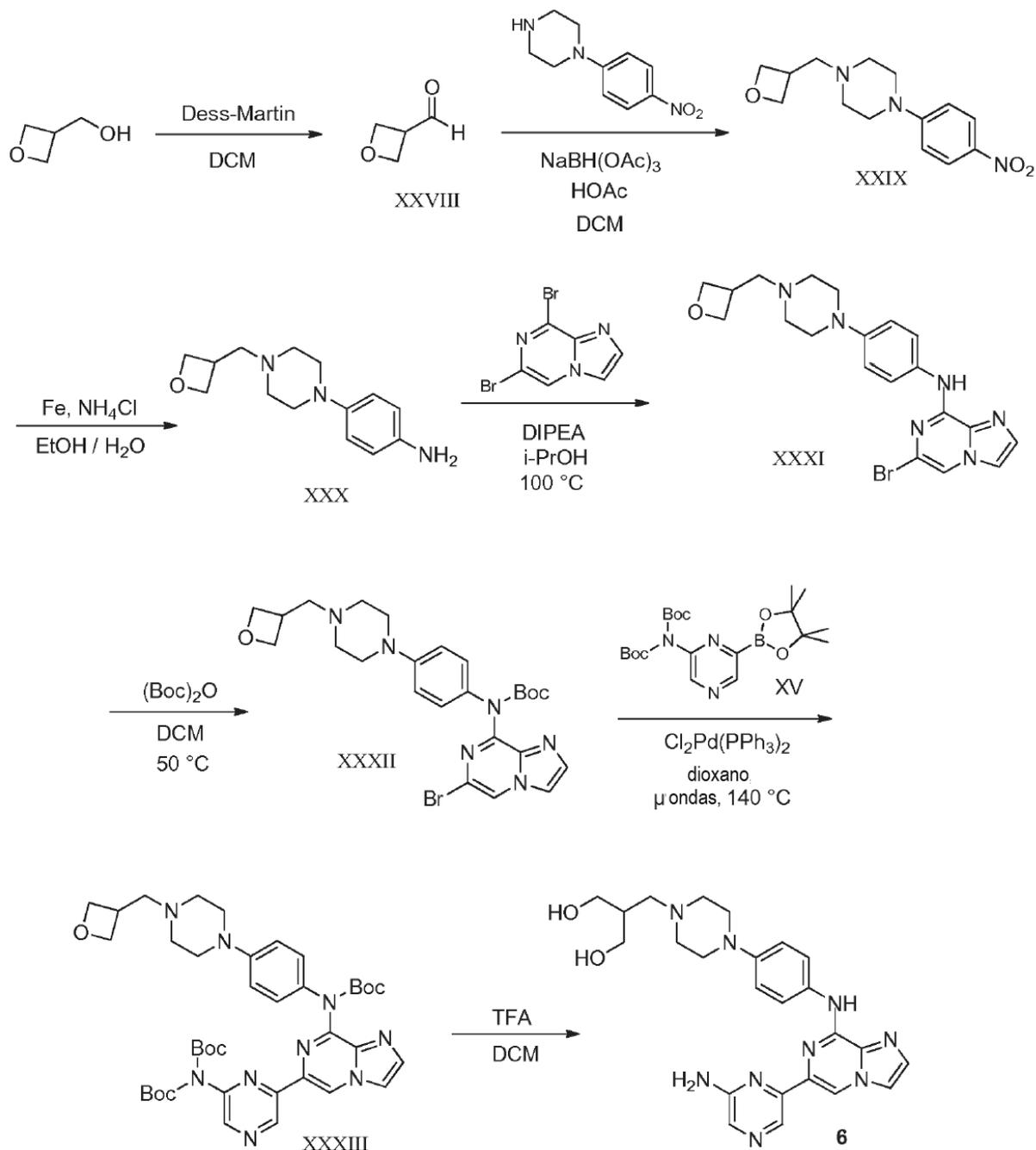
10 6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8 amina XXV: a una solución de 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina XXIV (619 mg, 2.17 mmol) y 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (601 mg, 2.2 mmol) en IPA (15 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.95 ml, 5.43 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron DCM (10 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ISCO Rf (columna de 24 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100%: DCM:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para proporcionar 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXV.

20 (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H)-piran-2-il)oxi)etoxi) fenil) carbamato de tert-butilo XXVI: 6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H)-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXV (1.2 g, 2.4 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo Intermedio 1.01 (conversión de III a IV) para proporcionar (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il) (4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de tert-butilo XXVI.

25 (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-((2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de tert-butilo XXVII: (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de tert-butilo XXVI se hizo reaccionar con XV según los métodos de QUÍMICA B como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto deseado (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de 3 tert-butilo XXVII.

30 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (5): El compuesto (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de tert-butilo XXVII (313 mg, 0.35) mmol) se desprotegió por el método análogo descrito en el Ejemplo 2 para proporcionar 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (5). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 504.3. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.50 (dt, J = 25.6, 6.3 Hz, 4H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.73 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.51- 3.42 (m, 1H), 3.02 (s, 4H). 2.40 (s, 4H).

40 Ejemplo 6. Preparación de 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol (6)



5 Oxetano-3-carbaldeído XXVIII: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación 5, se disolvió oxetano-3-ilmetanol (2.00 g, 22.7 mmol) en DCM (50 ml) y peryodiano de Dess-Martin (10.67 g, 28.38 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura durante la noche. Los sólidos se filtraron a través de celite y se lavaron con DCM (3 ml x 5). El filtrado se eliminó y se concentró al vacío y el oxetano-3-carbaldeído crudo XXVIII resultante se usó directamente en la etapa siguiente.

10 1-(4-nitrofenil)-4-(oxetan-3-ilmetil)piperazina XXIX: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se añadieron oxetano-3-carbaldeído XXVIII (0.977 g, 11.35 mmol), (4-nitrofenil)piperazina (1.18 g, 5.68 mmol) en DCM (100 ml) y HOAc (1.70 g, 28.38 mmol) en DCM (2 ml). Después de 5 minutos, se añadió

5 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (24.06 g, 113.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mayoría de los volátiles se eliminaron al vacío. Se añadió DCM (200 ml), seguido de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 3), salmuera (20 ml x 1), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 5:95 a 25:75) para proporcionar el compuesto deseado XXIX.

10 4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilina XXX: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se añadieron 1-(4-nitrofenil)-4-(oxetan-3-ilmetil)piperazina XXIX (3.20 g, 11.54 mmol), etanol (60 ml) y agua (60 ml). Después de la adición de hierro (4.51 g, 80.77 mmol) y cloruro de amonio (4.32 g, 80.77 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h, luego se filtró a través de Celite y se lavó con DCM (5 ml x 5). El filtrado resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml x 2), salmuera (20 ml x 1), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Se obtuvo la 4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilina XXX deseada.

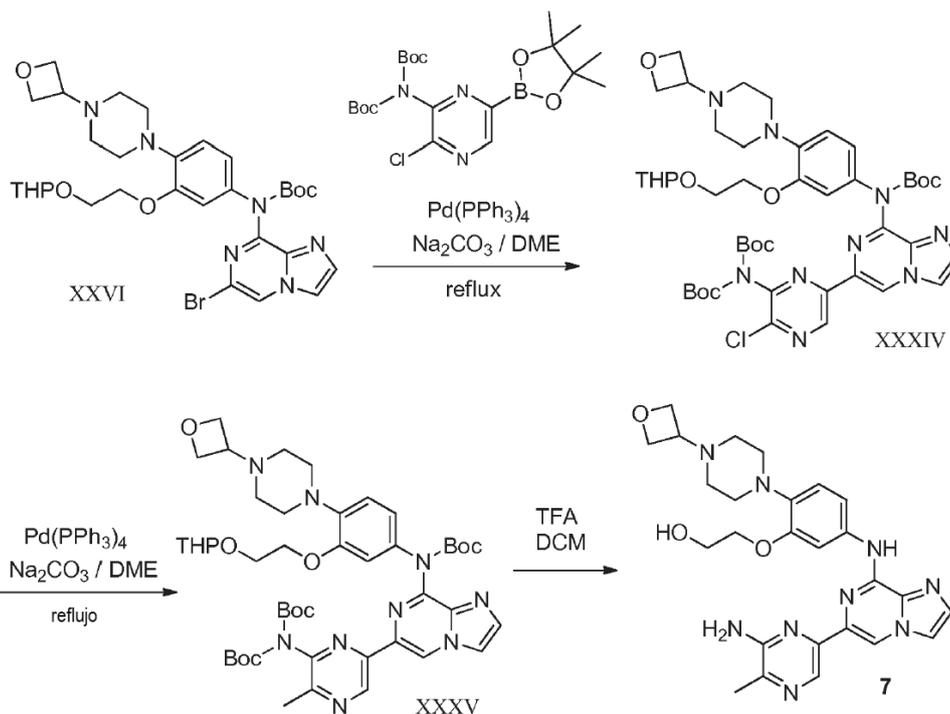
15 6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXXI: A un tubo de sellado equipado con una barra de agitación, 4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilina XXX (1.19 g, 4.81 mmol), 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1.33 g, 4.81 mmol), se añadieron isopropanol (24.1 ml) y diisopropiletamina (1.37 g, 10.58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mayoría de los disolventes se eliminó al vacío y se añadió DCM (200 ml) a la mezcla. La solución se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 1), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se pasó a través de una columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 5:95) y se obtuvieron sólidos de color rojo claro como el compuesto deseado XXXI, 0.692 g.

20 (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXXII: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se añadieron 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXXI (560 mg, 1.27 mmol), DCM (11 ml), dicarbonato de di-tert-butilo (414.4 mg, 1.90 mmol) y trietilamina (640.5 mg, 6.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se añadió DCM (200 ml) y la solución resultante se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 1), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. La cromatografía en columna dio el compuesto deseado XXXII como sólidos amarillos.

25 (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXXIII: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se añadieron (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXXII (150 mg, 0.276 mmol), N,N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina XV (255.8 mg, 0.607 mmol) en DME (2.3 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16.0 mg, 0.14 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 N, 0.91 ml, 0.91 mmol) y DME (2 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 2, luego se añadió DCM (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml x 3), salmuera (30 ml x 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y los disolventes fueron eliminados al vacío. La purificación por columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 5:95) dio el compuesto deseado XXXIII.

30 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol (6): A una solución de (6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbamato de tert-butilo XXXIII (250 mg, 0.33 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (940.3 mg, 6.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más TFA (752.2 mg, 6.60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría de los disolventes se eliminaron al vacío, se añadieron DCM (200 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 4) y salmuera (20 ml x 1). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 1), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. El material crudo se purificó en una columna ISCO, MeOH:DCM = 0:100 a 5:95 a 7.5:92.5 a 25:75 para eluir los compuestos deseados. Se obtuvieron dos compuestos, el primero es el compuesto de oxetano; y el otro el compuesto deseado 6. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 476. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.51 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.48 (s, 2 H), 4.51 (ancho s, 2 H), 3.43 (d, J = 6 Hz, 4 H), 3.12 (ancho m, 4 H), 2.54 (ancho m, 4 H), 2.34 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.83 (m, 1 H).

50 Ejemplo 7. Preparación de 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (7)



tert-butoxicarbonilo (6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXIV: Un matraz equipado con un condensador de reflujo se cargó con (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamato de tert-butilo XXVI (preparado como se describe en el Ejemplo 5) (352 mg, 0.52 mmol), 2-(bis-boc-amino)-3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina (preparada por el método análogo utilizado en el Ejemplo 2 para la preparación del compuesto XV) (500 mg, 1.1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0.03 mmol) en carbonato sódico (1.6 ml, 1 M en H<sub>2</sub>O) y DME (4.8 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO Rf (columna de 4 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100% - 100% 60/35/5 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH, las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado tert-butoxicarbonil (6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXIV.

tert-butoxicarbonilo (6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXV: Se cargó un vial de microondas con tert-butoxicarbonilo(6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXIV (258 mg, 0.28 mmol), ácido metilborónico (503 mg, 8.4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 mg, 0.03 mmol) en carbonato sódico (0.8 ml, 1M en H<sub>2</sub>O) y DME (2.5 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 20 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO Rf (columna de 4 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100% - 100% DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH 75/18/7 para proporcionar el compuesto deseado tert-butoxicarbonilo (6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXV.

2-(5-((6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (7): A una solución de tert-butoxicarbonilo (6-(8-((tert-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamato de tert-butilo XXXV (165 mg, 0.18 mmol) en DCM (2.2 ml) se añadió TFA (1.1 ml, 0.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM:MeOH 9:1 y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM:MeOH 9:1. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH al 100% 75/18/7 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH 70/20/10 para proporcionar el compuesto deseado 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (7, 56 mg, 59%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 518.2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.50 (dt, *J* = 25.2, 6.3 Hz, 4H), 4.04 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). Alternativamente, el compuesto XXXIV podría tomarse directamente en esta etapa y desprotegerse de manera similar para proporcionar el análogo sustituido con 5-cloropirazina.

#### 10 Formas de monomesilato y succinato

El análisis por difracción de rayos X en polvo (XRPD) del monomesilato (MSA) y las formas de succinato del compuesto del Ejemplo 2 de este documento se realizó en un difractómetro (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Holanda) usando radiación de cobre (Cu K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 1.5418 Å). Las muestras se prepararon para el análisis depositando la muestra en polvo en el centro de un soporte de aluminio equipado con una placa de señal de fondo cero. El generador funcionaba a una tensión de 45 kV y a un amperaje de 40 mA. Las ranuras utilizadas fueron Soller 0.02 rad., antidispersión 1.0° y divergencia. La velocidad de rotación de la muestra fue de 2 seg. Las exploraciones se realizaron desde 2 hasta 40° 2-theta. El análisis de los datos se realizó por X'Pert Highscore versión 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos) y visor de datos X'Pert versión 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos). Los patrones XRPD para Mono MSA Formas I y II se obtuvieron usando la configuración del instrumento de la siguiente manera: 45 KV, 40 mA, Cu K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 1.5418 Å, rango de exploración 2. - 40°, paso 0.0167°, tiempo de conteo: 15.875 s. Los patrones XRPD para las formas de succinato I & II se obtuvieron usando la configuración del instrumento de la siguiente manera: 45 KV, 40 mA, Cu K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 1.5418 Å, rango de exploración 2. - 40°, tamaño de paso 0.0084°, tiempo de conteo: 95.250 s.

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN del monomesilato (MSA) y las formas de succinato del compuesto del Ejemplo 2 se recopilaron en un instrumento Varian 400-MR 400MHz con un cambiador de muestras 7620AS. Los parámetros de protones predeterminados son los siguientes: ancho espectral: 14 a -2 ppm (6397.4 Hz); retardo de relajación: 1 segundo; tiempo de adquisición: 2.5559 seg; cantidad de exploraciones o repeticiones: 8; temperatura: 25°C. Se prepararon muestras en dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, a menos que se indique lo contrario. El análisis fuera de línea se llevó a cabo utilizando el software MNova.

#### 30 Ejemplo 8. Monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I

La Forma I de la sal de ácido metanosulfónico (MSA) se preparó disolviendo 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)fenilo)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 2) en 11 volúmenes de acetona/H<sub>2</sub>O (36:64% en volumen) con 1 equivalente molar de ácido metanosulfónico (MSA) a temperatura ambiente. La solución se cargó después con 19 volúmenes de acetona durante 1 hora y los contenidos del reactor se agitaron a temperatura ambiente durante la noche.

Análisis por XRPD de monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I, se realizó como se describió anteriormente y proporcionó el patrón de difracción visto en la Figura 1, con los picos en la tabla a continuación.

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	19.6606	100
2	17.2746	93.07
3	17.8971	69.96
4	21.6306	65.74
5	25.7805	59.16
6	18.7593	51.5
7	13.7252	48.77

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
8	15.7206	41.91
9	24.7364	38.09
10	18.4345	36.84

5 En una realización, el monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I puede caracterizarse por picos de XRPD de 19.7 (19.6606), 17.3 (17.2746), 17.9 (17.8971), 21.6 (21.6306) y 25.8 (25.7805). En una realización adicional, el monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se puede caracterizar por los picos de XRPD 19.7 (19.6606), 17.3 (17.2746), 17.9 (17.8971) y 21.6 (21.6306). En otra realización, el monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se puede caracterizar por los picos de XRPD 6.0, 6.2, 8.6 y 9.6.

10 El análisis por RMN de la sal de mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I, realizado como se describe anteriormente, proporcionó el espectro de RMN visto en la Figura 2.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.57 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.00 - 2.8 (m, 10H), 2.32 (s, 3H).

15 Calorimetría de barrido diferencial (DSC): Se realizó DSC para cada uno de los ejemplos indicados en este documento usando un instrumento TA Instruments Q2000 DSC. La muestra se colocó en un plato de aluminio DSC, y el peso se registró con precisión. El plato se cubrió con una tapa, y luego se prensó o se selló herméticamente. La misma celda se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300°C. El indio se usó como el estándar de calibración.

20 En la Figura 3 se ve un análisis por DSC de la Forma I de la sal de mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, realizado como se describe anteriormente.

25 Análisis termogravimétrico (TGA): Se realizó TGA para cada uno de los ejemplos indicados en este documento usando un instrumento TA Instruments Q5000 TGA. Cada muestra se colocó en una bandeja de muestra de aluminio y se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300°C. El horno TGA se calibró usando el método de punto de Curie magnético.

En la Figura 4 se ve un análisis por TGA de la Forma I de la sal de mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, realizada como se describió anteriormente.

Ejemplo 9. Monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II

30 Se preparó la sal de Mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II secando sal de Mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina Forma I (Ejemplo 8) en un horno de vacío a -40°C con una purga de N<sub>2</sub>.

35 El análisis por XRPD de monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se realizó como se describió anteriormente y proporcionó el patrón de difracción visto en la Figura 5, con los picos en la tabla a continuación.

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	17.2698	100
2	25.1384	67.84
3	20.4423	63.66

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
4	19.5732	62.11
5	18.5264	50.36
6	17.7884	50.07
7	21.6273	45.52
8	15.2397	44
9	6.855	35.01
10	13.65	26

5 En una realización, la Forma II de monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina se puede caracterizar por los picos de XRPD 17.3 (17.2698), 25.1 (25.1384), 20.4 (20.4423), 19.6 (19.5732) y 18.5 (18.5264). En una realización adicional, el monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se puede caracterizar por los picos de XRPD 17.3 (17.2698), 25.1 (25.1384), 20.4 (20.4423) y 19.6 (19.5732). En otra realización, el monomesilato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se puede caracterizar por los picos de XRPD 6.1, 6.9, 11.0 y 13.6.

10 El análisis de RMN de la sal de Mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II, realizado como se describe anteriormente, proporcionó el espectro de RMN visto en la Figura 6.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.85 - 4.72 (m, 4H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.30 - 2.75 (m, 10H), 2.34 (s, 3H).

15 Un análisis por DSC de sal de Mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II, realizado como se describe anteriormente, se ve en la Figura 7.

Un análisis TGA de sal de mono MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a] la Forma II de pirazin-8-amina, realizado como se describe anteriormente, se ve en la Figura 8.

20 Ejemplo 10. succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I

El succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se preparó disolviendo primero 1.6 equivalentes mol de ácido succínico en THF, y luego cargando la solución ácida a 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina. El material se agitó luego a temperatura ambiente con una barra de agitación magnética durante la noche.

25 El análisis por XRPD del succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se realizó como se describió anteriormente y proporcionó el patrón de difracción visto en la Figura 9, con los picos en la tabla a continuación.

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	16.5	100
2	24.5	38.64
3	17.7	9.27

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
4	28.4	8.68
5	21.8	7.57
6	8.0	6.53
7	23.1	4.59
8	12.1	4.38
9	8.3	3.78
10	27.1	3.65

5 En una realización, el succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se puede caracterizar por los picos de XRPD de 16.5, 24.5, 17.7, 28.4 y 21.8. En otra realización, succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I se puede caracterizar por los picos de XRPD de 16.5, 24.5, 8.0 y 8.3.

El análisis por RMN de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I, realizado como se describió anteriormente, proporcionó el espectro de RMN visto en la Figura 10.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.12 (s, 2H), 9.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.13 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.40 (s, 10H).

Un análisis por DSC de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I, realizado como se describe anteriormente, se ve en la Figura 11.

Un análisis por TGA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I, realizado como se describió anteriormente, se ve en la Figura 12.

15 El proceso para preparar 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma I también se repitió utilizando IPA, Acetona y 2-MeTHF como disolventes.

Ejemplo 11. Succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina forma II

20 La base libre 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina se cargó con 10.0 partes de 2-propanol, seguido de agitación rápida, para formar una suspensión espesa. Se preparó una solución separada de ácido succínico (0.43 partes, 1.6 mol eq.) en 2-propanol (15 partes) a temperatura ambiente y se añadió a la suspensión. La suspensión resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 día. Se añadió otra solución de ácido succínico (0.09 partes, 0.3 mol eq.) en 2-propanol (3 partes) a la suspensión espesa y la suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente dos días. Se preparó una solución adicional de ácido succínico (0.27 partes, 1.0 mol eq) en 2-propanol (8 partes) a temperatura ambiente y se añadió a la suspensión espesa y la suspensión espesa resultante se agitó durante aproximadamente 2 días. Luego, la temperatura del contenido se ajustó a 40°C y la suspensión se agitó durante aproximadamente dos horas. El contenido se devolvió luego a la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La suspensión resultante se filtró a continuación, se enjuagó con 2-propanol (7.0 partes) y se secó a 60°C.

30 El análisis XRPD de succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se realizó como se describió anteriormente y proporcionó el patrón de difracción visto en la Figura 13, con los picos en la tabla a continuación.

No.	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	24.9821	100
2	16.3186	38.39
3	21.952	18.44
4	7.8958	17.62
5	7.5828	6.9
6	28.5998	6.52
7	11.3329	5.73
8	30.8568	5.48
9	28.0273	5.21
10	21.5026	4.73

En una realización, el succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se puede caracterizar por los picos de XRPD 25.0 (24.9821), 16.3 (16.3186), 22.0 (21.952), 7.9 (7.8958) y 7.6 (7.5828). En una realización adicional, el succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II se puede caracterizar por los picos de XRPD 25.0 (24.9821), 16.3 (16.3186), 7.9 (7.8958) y 7.6 (7.5828).

El análisis de RMN del succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II, realizado como se describió anteriormente, proporcionó el espectro de RMN visto en la Figura 14.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.13 (s, 2H), 9.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47z (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.40 (s, 10H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

Un análisis de DSC de succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II, realizado como se describe anteriormente, se observa en la Figura 15.

Un análisis TGA de succinato de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina Forma II, realizado como se describe anteriormente, se ve en la Figura 16.

#### Ejemplos Biológicos

##### Ejemplo 12: Ensayo bioquímico de Syk de alto rendimiento

La actividad de Syk se midió usando KinEASE (Cisbio), un inmunoensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). En este ensayo, Syk cataliza la fosforilación de un sustrato peptídico marcado con XL665. El anticuerpo específico de fosfotirosina conjugado con europio se une al péptido fosforilado resultante. La formación de péptido fosforilado se cuantifica mediante TR-FRET con Europio como donante y XL665 como aceptor en un ensayo de punto final de 2 etapas. En resumen, los compuestos de prueba diluidos en serie en DMSO se suministraron en placas de 384 pozos blancos, de bajo volumen, Corning, utilizando el dispensador acústico de líquido Echo 550 (Labcyte®). La enzima Syk y los sustratos se dispensaron en placas de ensayo usando un Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). La mezcla de reacción estándar de 5 µL contenía 20 µM de ATP, péptido biotinilado 1 µM, Syk 0.015 nM en regulador de reacción (Hepes 50 mM, pH 7.0, NaN<sub>3</sub> al 0.02%, BSA al 0.1%, ortovanadato 0.1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, NP-40 al 0.025%). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 5 µL de solución Stop and Detect (solución de anticuerpos peptídicos antifosforilados marcados con criptato a 1:200 de Europio y estreptavidina-XL665 Tracer 125 nM en un regulador de detección Hepes pH 7.0 50 mM que contenía suficiente EDTA). A continuación, la placa se incubó

5 adicionalmente durante 120 minutos a temperatura ambiente y se leyó usando un lector Multilabeled Envision 2103 (PerkinElmer) con emisión de excitación/emisión/FRET a 340 nm/615 nm/665 nm, respectivamente. Las intensidades de fluorescencia a 615 nm y 665 nm de longitud de onda de emisión se expresaron como una relación (665 nm/615 nm). La inhibición porcentual se calculó de la siguiente manera: % de Inhibición = 100 x (Relación<sub>Muestra</sub> - Relación 0%<sub>Inhibición</sub>)/(Relación 100%<sub>Inhibición</sub> - Relación 0%<sub>Inhibición</sub>) donde 0.1% DMSO (0% de inhibición) fue el control negativo y K252a 1 μM (100% de inhibición) como control positivo. La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-7 se proporciona en la siguiente tabla, que demuestra que los compuestos son inhibidores de Syk con IC<sub>50</sub> por debajo de 50 nM.

Ejemplo No.: Nombre de compuesto	Syk IC <sub>50</sub> (nM)
Ej.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	6.2
Ej.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	13.5
Ej.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	13.3
Ej.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	44
Ej.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	12.2
Ej.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol	14.5
Ej.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	8.7

10 Ejemplo 13: Ensayo de basófilos CD63 de sangre entera en HTBS de 384 pozos

Se evaluó la actividad de Syk en relación con la activación reducida de basófilos medida por la expresión de CD63 en un ensayo celular de basófilos de sangre humana entera (sangre al 25%). La activación de basófilos se midió en sangre humana entera utilizando el kit Flow CAST (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Suiza) siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante con modificaciones menores. La sangre humana entera fresca en heparina se recogió y se entregó el mismo día (AllCells, Emeryville, CA). Las muestras de sangre entera se incubaron con DMSO (1% final) o compuestos diluidos en serie en DMSO durante 60 minutos a 37°C. Los basófilos se activaron usando mAb anti-FcεRI y se tiñeron con anti-CD63-FITC y anti-CCR3-PE durante 20 minutos a 37°C (por pozo: se mezclaron 50 μL de sangre entera con 113 μL de regulador de estimulación, 8.5 μL mAb anti-FcεRI, 8.5 μL de Ab de tinción CCR3-PE/CD63-FITC). Las células se centrifugaron a 1000 x g durante 18 minutos y se eliminaron 150 μL/pozo de sobrenadante. Los glóbulos rojos se sometieron a lisis y las células se fijaron mediante 2 rondas de lisado celular: resuspendiendo gránulos celulares con 150 μL/pozo de regulador de lisis 1X, incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y recogiendo gránulos celulares centrifugándolo a 1200 rpm durante 5 minutos. Las células se lavaron con 150 μL/pozo de regulador de lavado dos veces y se resuspendieron en un volumen final de 75 μL/pozo de regulador de lavado para análisis de citometría de flujo inmediato o incubación durante la noche a 4°C seguido de análisis de citometría de flujo. La desgranulación (activación de basófilos) se detectó mediante la expresión de superficie de CD63 en células positivas para CCR3. El porcentaje de células CD63 positivas dentro de la población de basófilos bloqueados se determinó y normalizó para el DMSO (control negativo) y el compuesto de control (control positivo). La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-7 se proporciona en la siguiente tabla, que demuestra que los compuestos son eficaces para reducir la activación de basófilos, con EC<sub>50</sub> por debajo de 200 nM.

Ejemplo No.: Nombre de compuesto	CD63 EC <sub>50</sub> (nM)
Ej.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-	51

Ejemplo No.: Nombre de compuesto	CD63 EC <sub>50</sub> (nM)
amina	
Ej.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	80
Ej.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	63
Ej.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	157
Ej.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	120
Ej.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol	128
Ej.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	167

## Ejemplo 14: Solubilidad cinética

5 Se evaluó la solubilidad cinética de los compuestos en regulador de fosfato a pH 7.4. Los compuestos por ensayar se disolvieron en dimetilsulfóxido a una concentración de 10 mM. Las muestras madre se diluyeron, 3 µl con 297 µl del regulador de fosfato a pH 7.4 (solución salina regulada con fosfato de DulBecco (Sigma-Aldrich D8662), la molaridad global es 0.149 M y pH 7.43). A continuación, las muestras se incubaron durante 24 horas a 37°C con agitación, luego se centrifugaron y se tomó una alícuota y se ensayó con relación a una concentración estándar conocida de 0.1 mM. La solubilidad cinética de los compuestos de los Ejemplos 1-6 se proporciona en la siguiente tabla, que demuestra que los compuestos tienen solubilidad cinética a pH 7.4 mayor que 90 µM.

Ejemplo No.: Nombre del Compuesto	Solubilidad pH 7.4 (µM)
Ej.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	95
Ej.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	95
Ej.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	91
Ej.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	100
Ej.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	97
Ej.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol	99

10

## Ejemplo 15: Ensayo de estabilidad de hepatocitos humanos

Se evaluó la estabilidad de los hepatocitos humanos de los compuestos como eliminación predicha en hepatocitos en L/h/kg. Los compuestos por ensayar se diluyeron a 200 µM (4 µl de solución madre de DMSO 10 mM en 196 µl de ACN: H<sub>2</sub>O (50:50)). El propranolol se usó como control positivo y el regulador solo sin hepatocitos como control de 0%. Estos se diluyeron adicionalmente, 4 µl con 891 µl de regulador KHB (número de catálogo InVitroGRO Z99074) para proporcionar una solución de dosificación 2X. A cada pozo de la placa de 24 pozos, se añadieron 250 µl de la solución dosificadora 2X a cada pozo con 250 µl de células de hepatocitos (1 x 10<sup>6</sup> células viables/ml por pozo) o KHB para muestras de control para lograr una concentración de compuesto final de 1 µM durante la incubación. La concentración final de disolvente fue 0.01% de DMSO y 0.25% de ACN. La placa de cultivo se colocó en un oscilador y se incubó a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Las muestras se recogieron a tiempo 0, 1, 3 y 6 horas. La pérdida del compuesto original se determinó usando métodos de LC-MS frente a una curva estándar. La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-7 se proporciona en la siguiente tabla, que muestra el aclaramiento de hepatocitos de aproximadamente 0.12 L/h/kg o menos.

Ejemplo No.: Nombre del Compuesto	Hheps CL (L/h/kg)
Ej.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	0.12
Ej.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	0.055
Ej.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	0.09
Ej.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	0.08
Ej.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	0.07
Ej.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol	0.08
Ej.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	0.05

Ejemplo 16: Comparación con inhibidores de Syk conocidos

Los ensayos de los Ejemplos 12-15 se usaron para comparar los compuestos como se describe en el presente documento con compuestos conocidos en la técnica. Los datos que comparan los compuestos de los Ejemplos 1-7 con los compuestos descritos anteriormente se proporcionan en la siguiente tabla. A partir de estos resultados, está claro que los compuestos descritos en este documento son deseables como inhibidores de Syk, con actividad mejorada hacia Syk y CD63 en relación con los compuestos conocidos, solubilidad cinética mejorada (al menos aproximadamente 9 veces más soluble) y eliminación en hepatocitos (al menos aproximadamente 2 veces menos eliminación). Como tal, la combinación de una actividad inhibidora mejorada de Syk y CD63 con una solubilidad y una eliminación cinética mejoradas proporciona compuestos que se espera que sean eficaces en el tratamiento de enfermedades como se describe en el presente documento con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

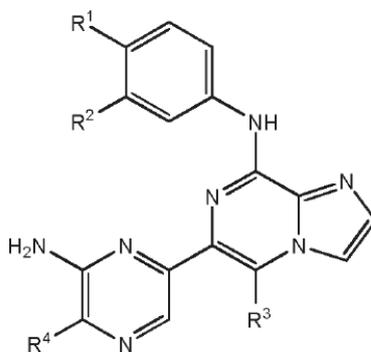
Nombre del Compuesto	Syk IC <sub>50</sub> (nM)	CD63 IC <sub>50</sub> (nM)	Solubilidad pH 7.4 (µM)	Hheps CL (unidades)
Ej.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	6.2	51	95	0.12
Ej.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	13.5	80	95	0.055

ES 2 664 799 T3

Nombre del Compuesto	Syk IC <sub>50</sub> (nM)	CD63 IC <sub>50</sub> (nM)	Solubilidad pH 7.4 (µM)	Hheps CL (unidades)		
Ej.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	13.3	63	91	0.09		
Ej.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	44	157	100	0.08		
Ej.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	12.2	120	97	0.07		
Ej.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol	14.5	128	99	0.08		
Ej.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	8.7	167	nd	0.05		
Compuestos conocidos						
6-(5-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina			31	101	5	0.68
6-(3-aminofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina			188	809	3	0.24
6-(5-amino-6-metilpiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina			16	250	5	0.80
6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina			53	734	10	0.90

REIVINDICACIONES

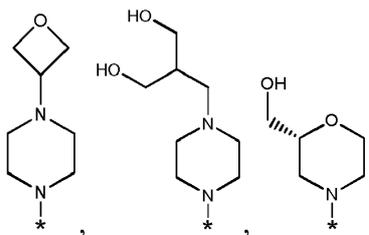
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



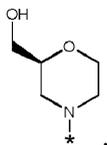
Fórmula I

5 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en



y



10 en donde \* indica el átomo de carbono del anillo de fenilo indicado de Fórmula I al que está unido R<sup>1</sup>;

R<sup>2</sup> es H o 2-hidroxietoxilo;

R<sup>3</sup> es H o metilo; y

R<sup>4</sup> es H o metilo.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que R<sup>2</sup> es H.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R<sup>4</sup> es metilo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R<sup>4</sup> es H.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, seleccionado del grupo que consiste en:

25 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi) etanol;

6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propano-1,3-diol;

2-5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol;

(R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol;

6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina; y

5 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para usar en un método para tratar una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno alérgico, una enfermedad autoinmune y un cáncer.

8. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o afección es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en una malignidad hematológica y un tumor sólido; o

20 en el que la enfermedad o afección es una neoplasia maligna hematológica seleccionada del grupo que consiste en linfoma, mieloma múltiple o leucemia.

25 9. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la enfermedad o afección es una neoplasia hematológica seleccionada del grupo que consiste en linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin indolente, iNHL refractario, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de la zona marginal, linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica (linfocitos vellosos +/-), linfoma de la zona marginal nodal (células B+ monocitoides), zona marginal extranodal B linfoma de células del tipo de tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma cutáneo de células T, linfoma extranodal de células T, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico de células T, micosis fungoide, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma de células pequeñas no escindidas, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, plasmacitoma, linfoma agudo leucemia mofítica, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad residual mínima, leucemia de células pilosas, mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria, crónica leucemia mielóide, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa y macroglobulinemia de Waldenström; o

35 en donde la enfermedad o condición es un tumor sólido, donde el tumor sólido es de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico en adultos), cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasmas trofoblásticos, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cánceres de la corteza suprarrenal y tumores productores de ACTH.

40 10. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en:

50 (A) lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis, hemorragia, hemorragia pulmonar, aterosclerosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis, enfermedad de Behçet, tiroiditis autoinmune, síndrome de Reynaud, encefalomiелitis aguda diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades con diapedesis leucocitaria, estados de enfermedad debidos a discrasia y metástasis de leucocitos síndromes asociados a transfusiones de granulocitos, toxicidad

55

inducida por citoquinas, esclerodermia, vasculitis, asma, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enterocolitis necrosante, síndrome del intestino irritable, dermatomiositis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes mellitus tipo I, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, sepsis grampositiva y síndrome de choque tóxico, síndrome de lesión orgánica múltiple secundario a septicemia, trauma, choque hipovolémico, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, y oftalmopatía asociada a la tiroides, granuloma eosinofílico, eczema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica, coriza, fiebre del heno, asma bronquial, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, enfisema, neumonía, neumonía bacteriana, bronquiectasias y enfermedad pulmonar toxicidad por oxígeno, lesión por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades, lesión térmica, fibrosis quística, formación de queloides o formación de tejido cicatricial, fiebre y mialgias debidas a infección y lesión cerebral o de la médula espinal debido a traumatismos menores, enfermedades que involucran diapedesis leucocitaria, hipersensibilidad aguda, hipersensibilidad retardada, urticaria, alergias a los alimentos, quemaduras de sol en la piel, enfermedades inflamatorias pélvicas, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, hepatitis alcohólica, gastritis, enteritis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, policitemia vera, trombocitopenia esencial y enfermedad renal poliquística; o

(B) lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide, encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, psoriasis, anemia hemolítica autoinmune, asma, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable y enfermedad pulmonar obstructiva crónica ; o

(C) asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y lupus eritematoso sistémico.

11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el sujeto es humano; y/o

en donde el compuesto, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, nasal u oral; o

en donde el compuesto, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra QD por vía oral; o

en donde el compuesto, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra BID por vía oral.

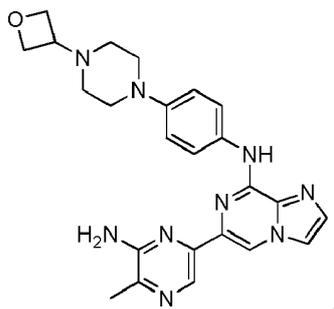
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en terapia.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, preferiblemente en donde el compuesto es 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que el compuesto es 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

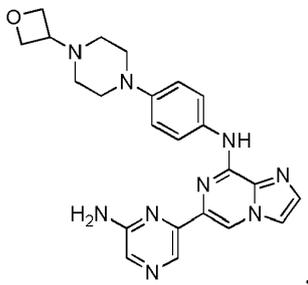
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que la sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable es una sal de mesilato o cocrystal; o una sal de succinato o cocrystal.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



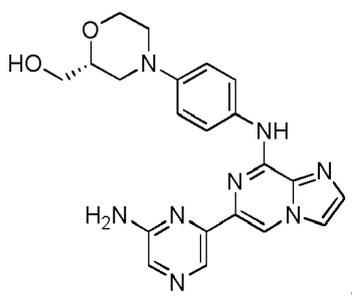
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



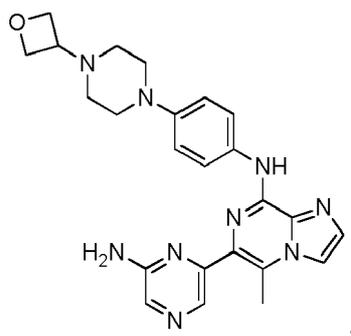
5 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



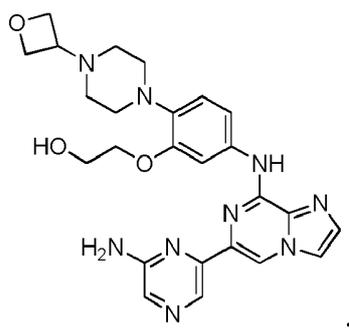
10 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos..

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



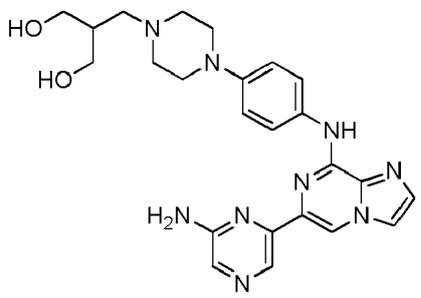
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula:



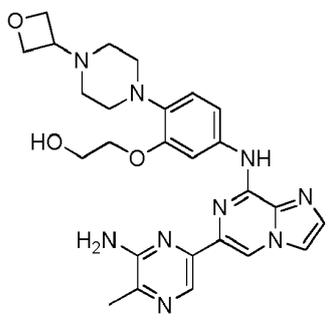
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



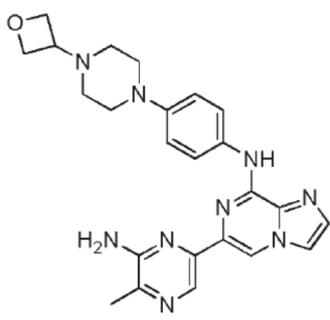
5 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



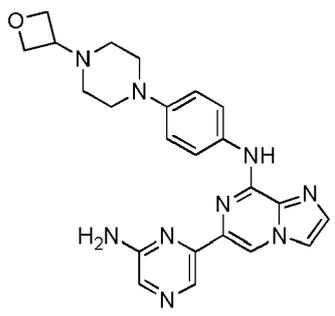
10 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



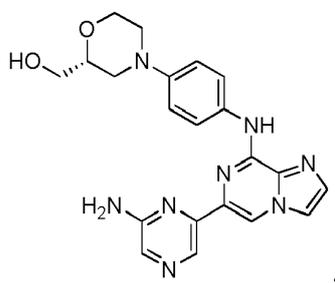
15 o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



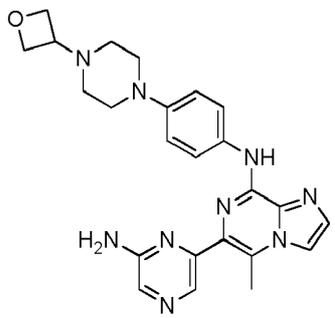
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocrystal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



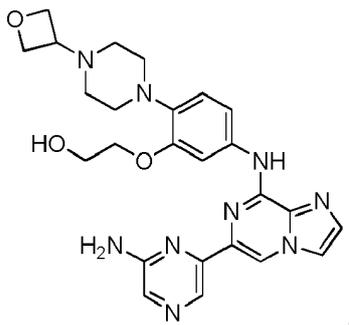
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocrystal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



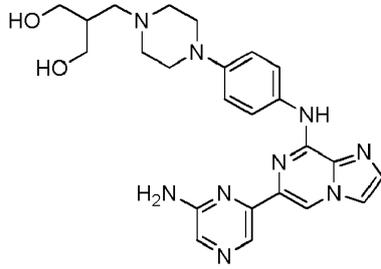
o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocrystal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

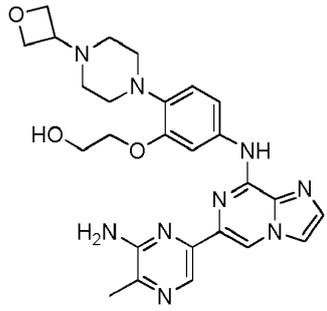
28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



5

o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula:



10

o una sal, farmacéuticamente aceptable, un cocristal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

FIG. 1

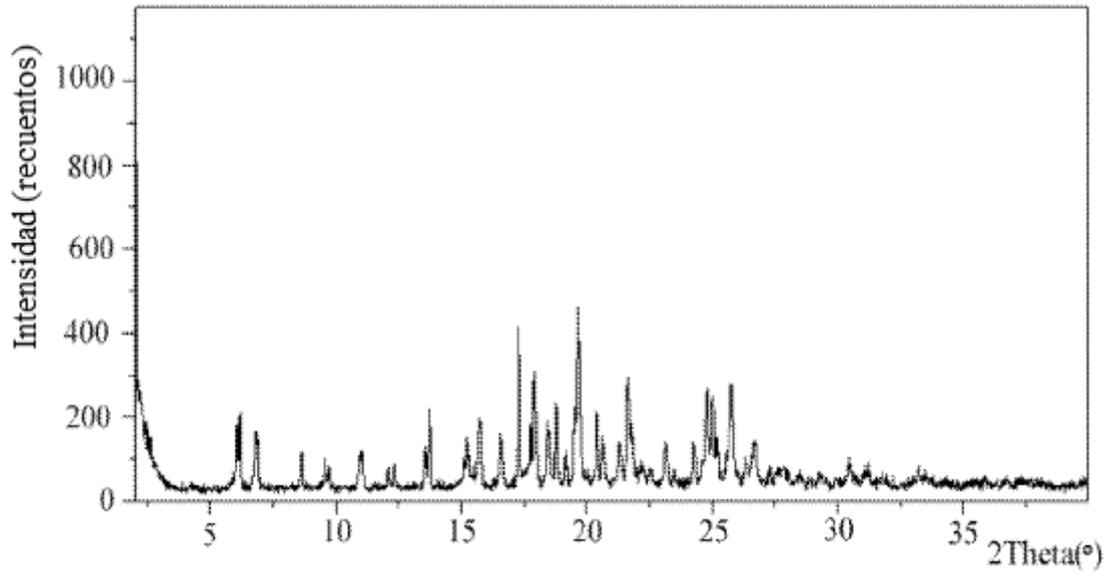


FIG. 2

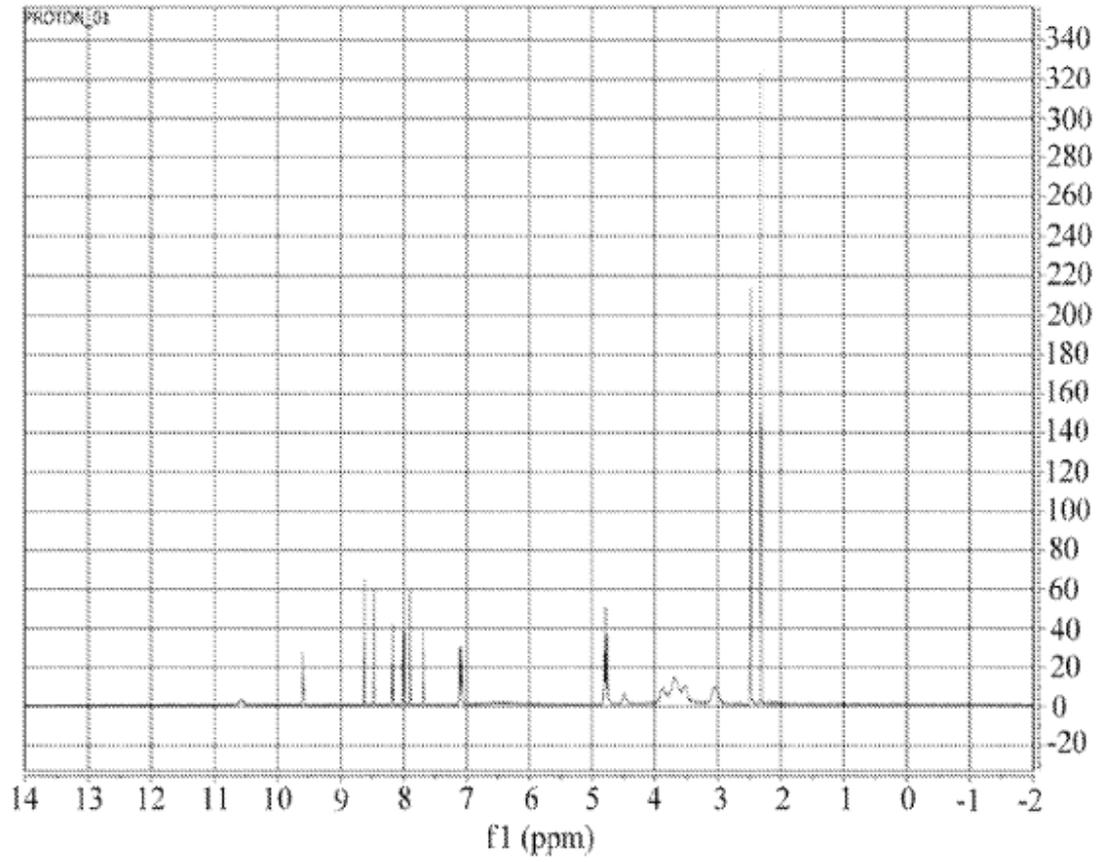


FIG. 3

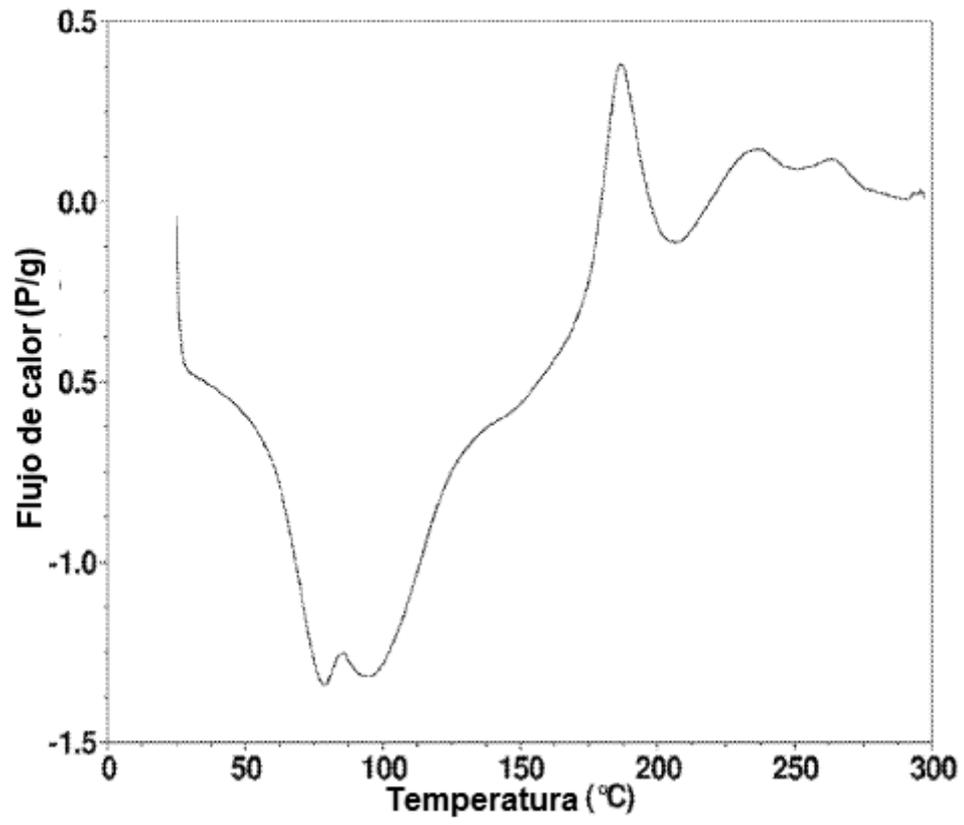


FIG. 4

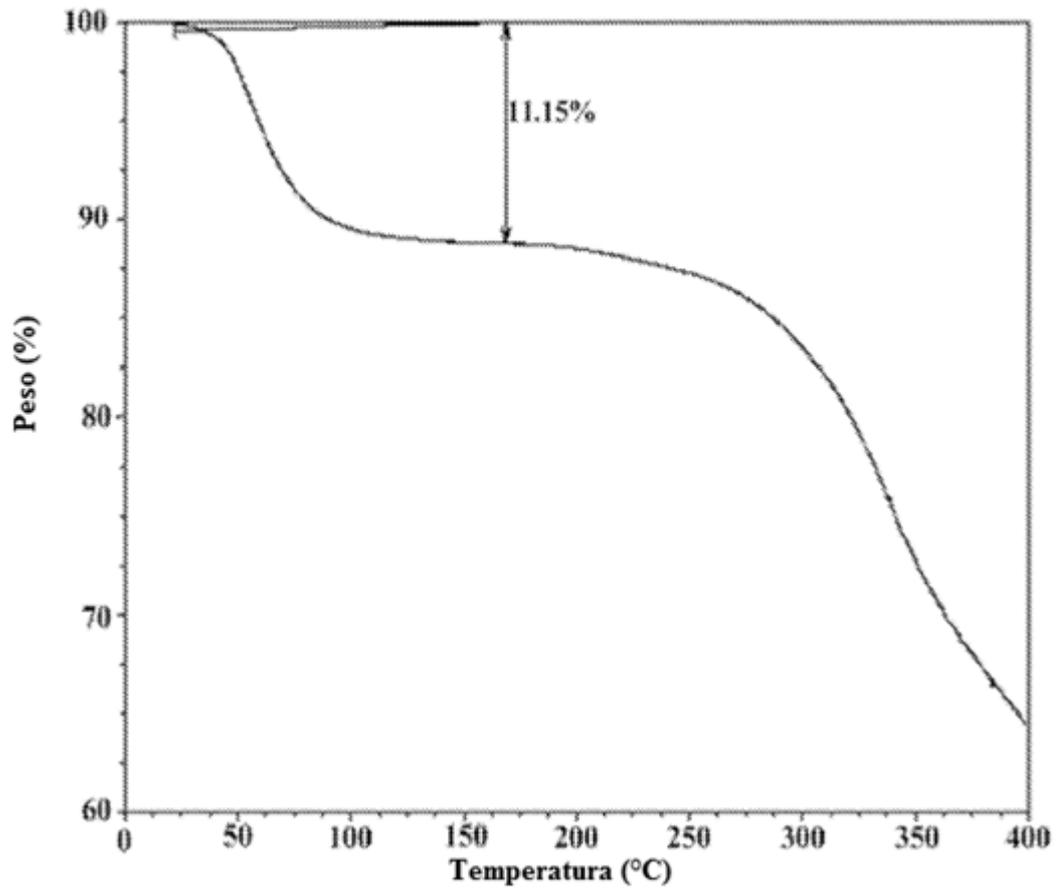


FIG. 5

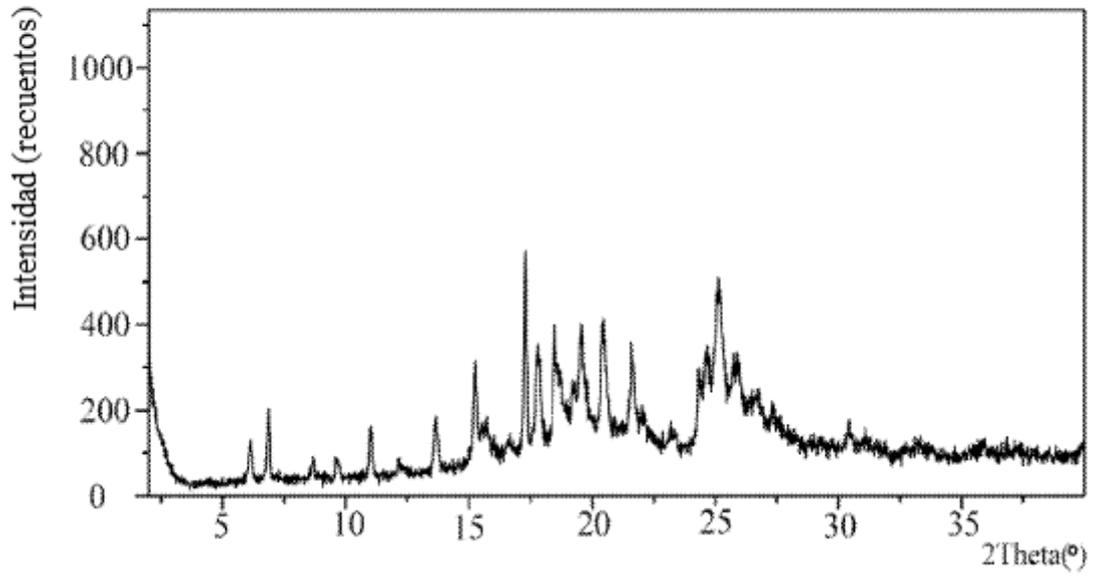


FIG. 6

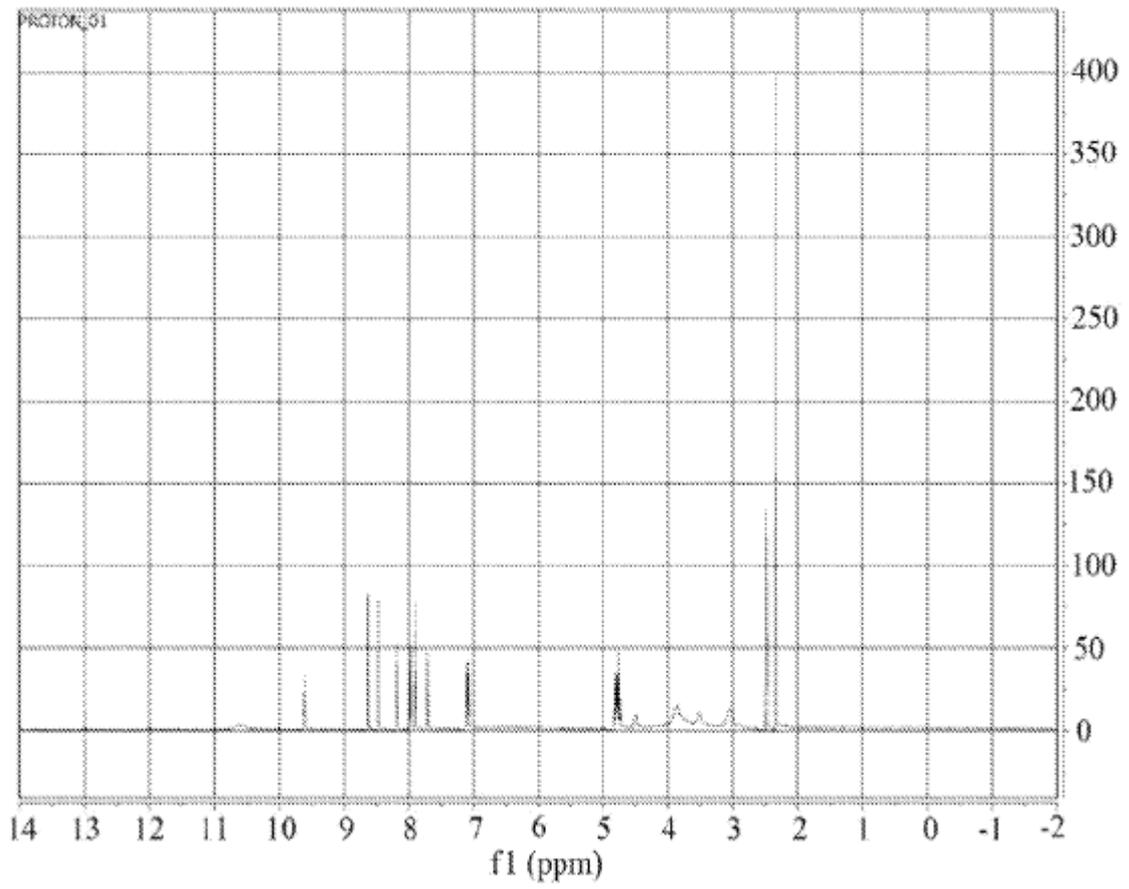


FIG. 7

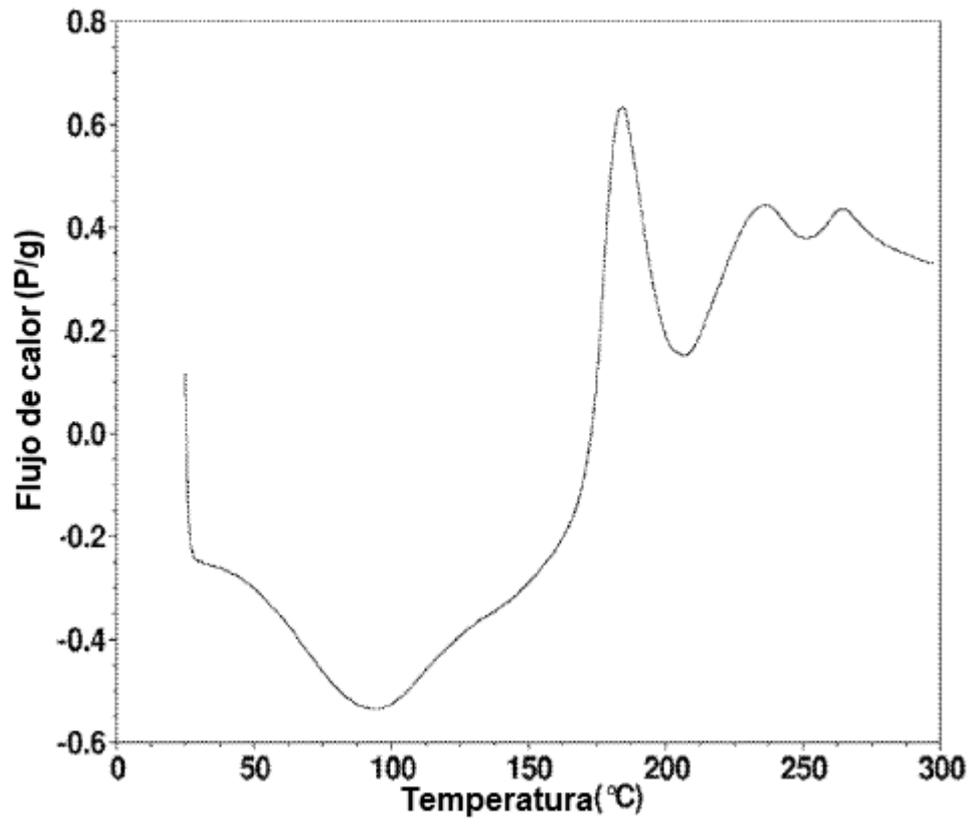


FIG. 8

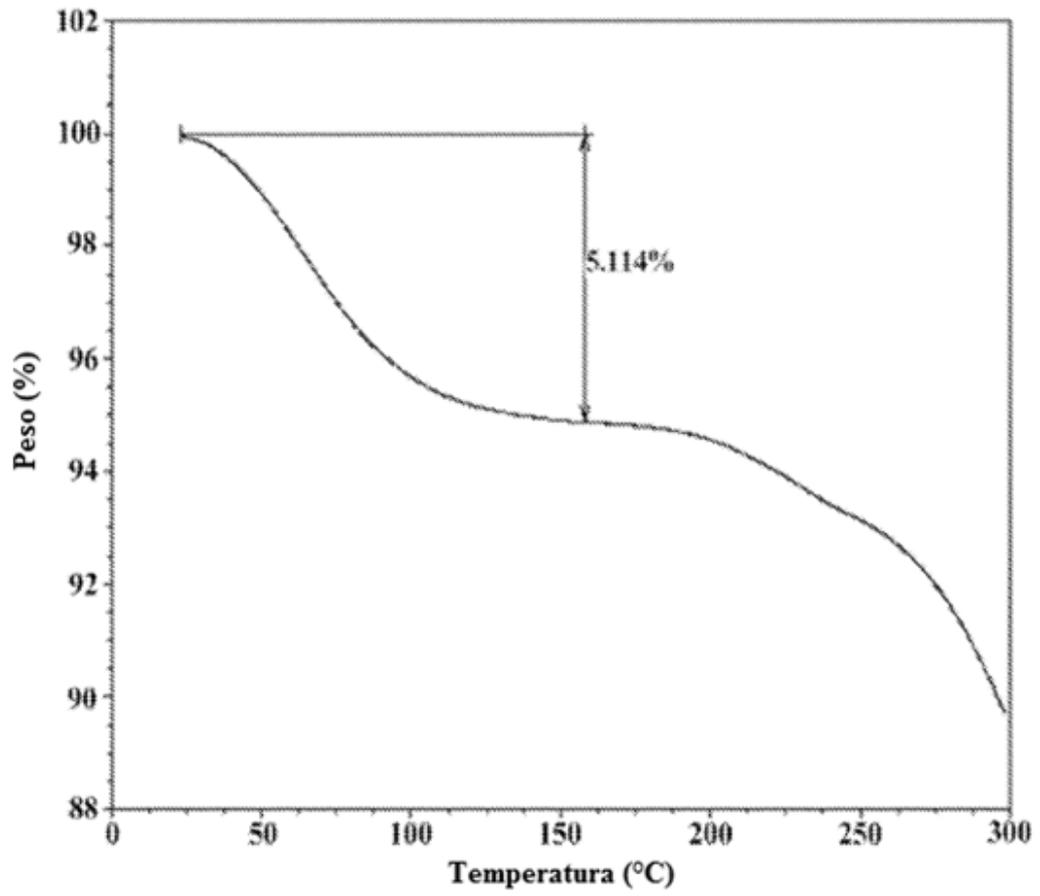


FIG. 9

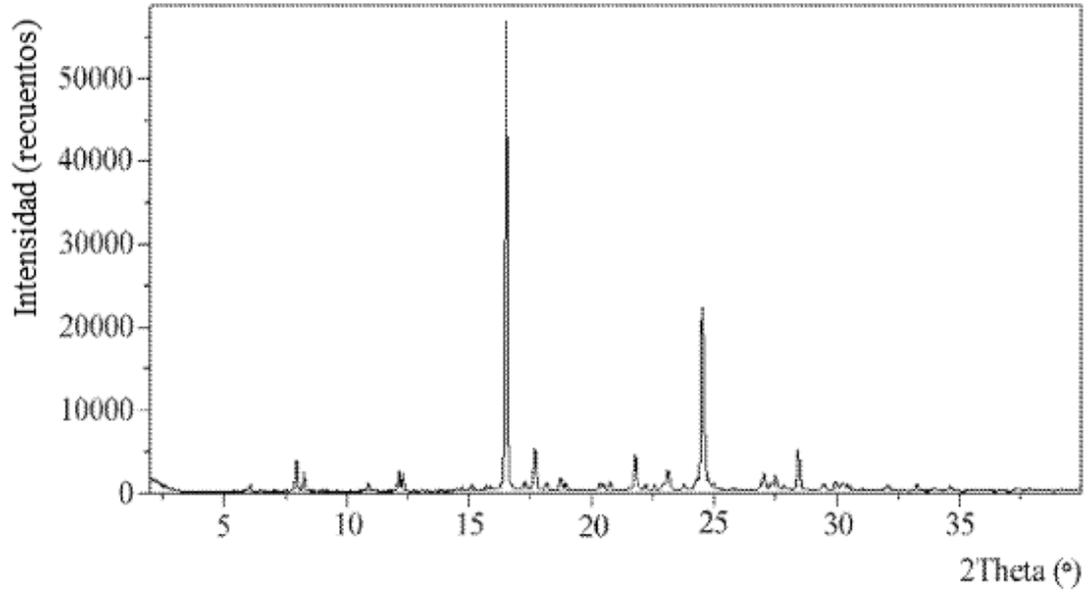


FIG. 10

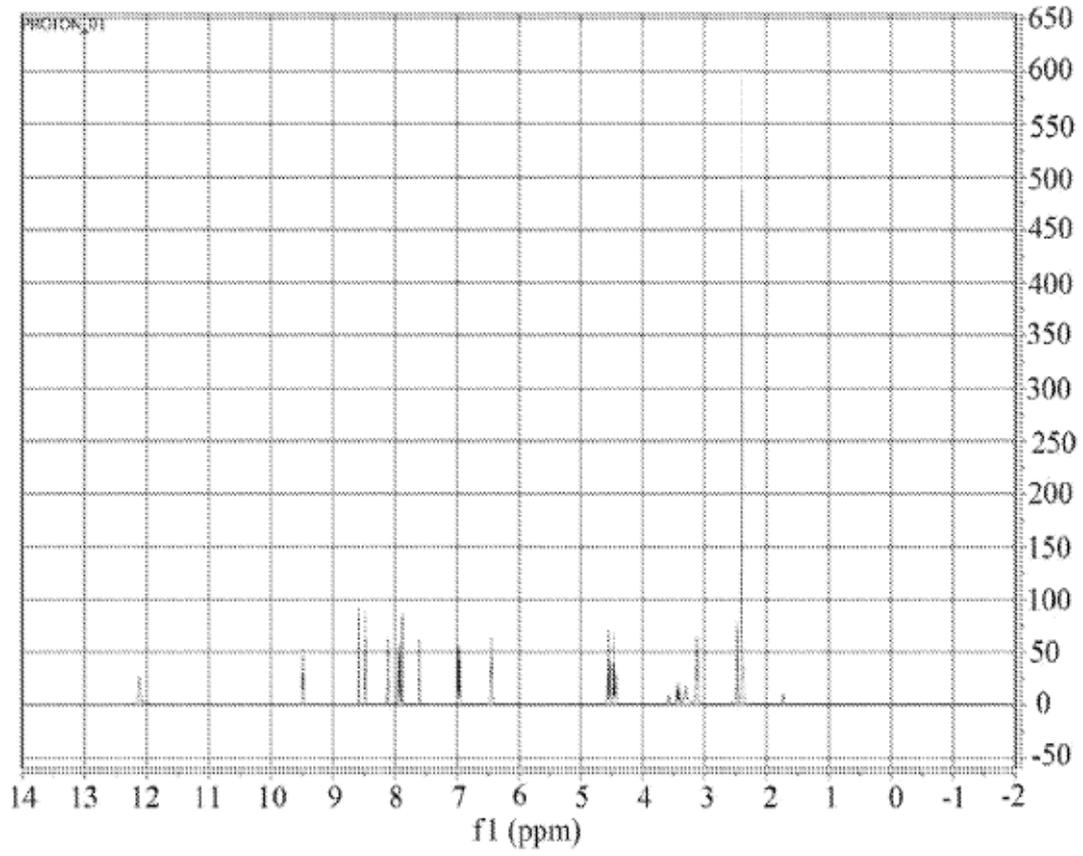


FIG. 11

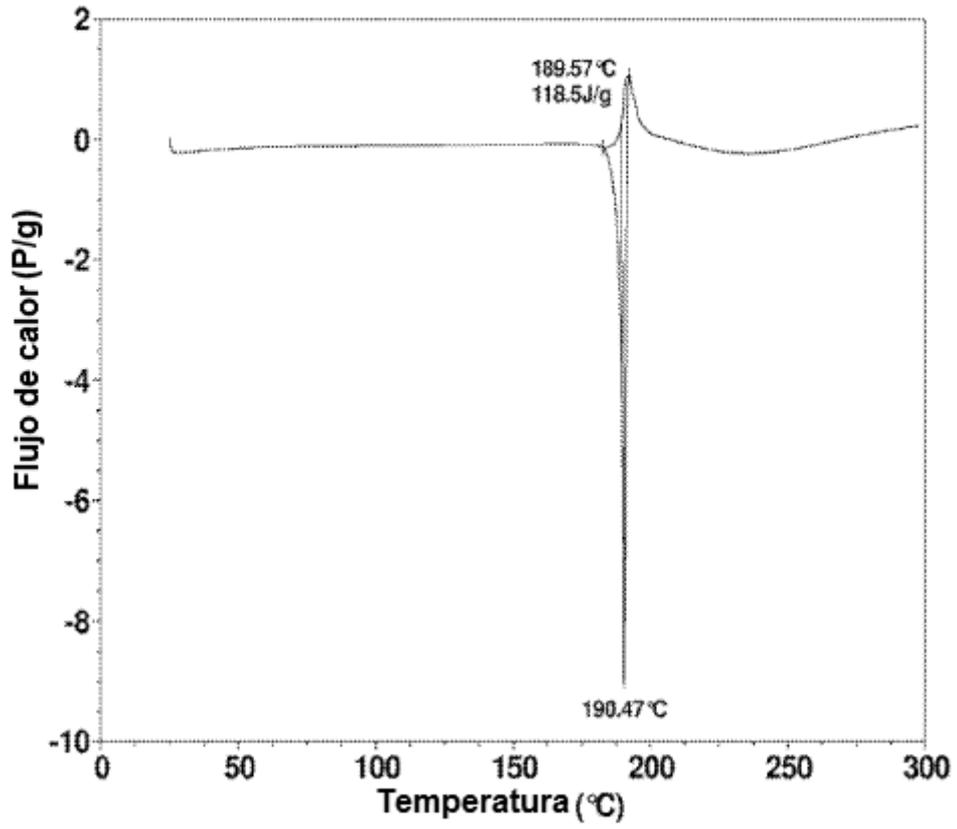


FIG. 12

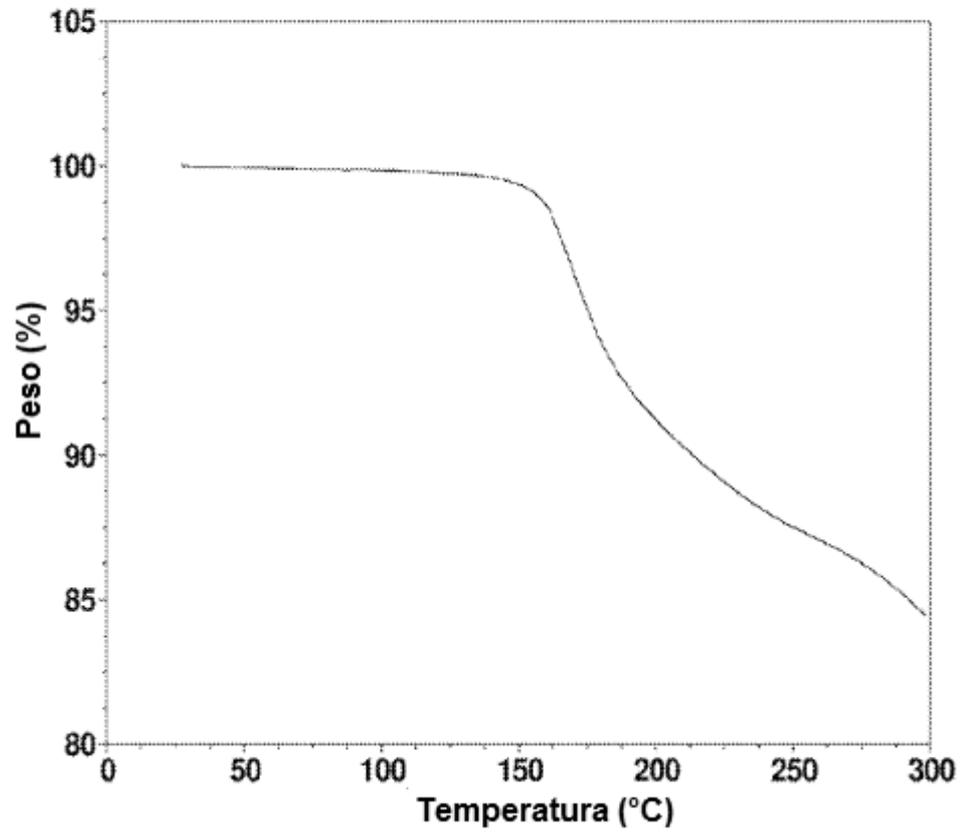


FIG. 13

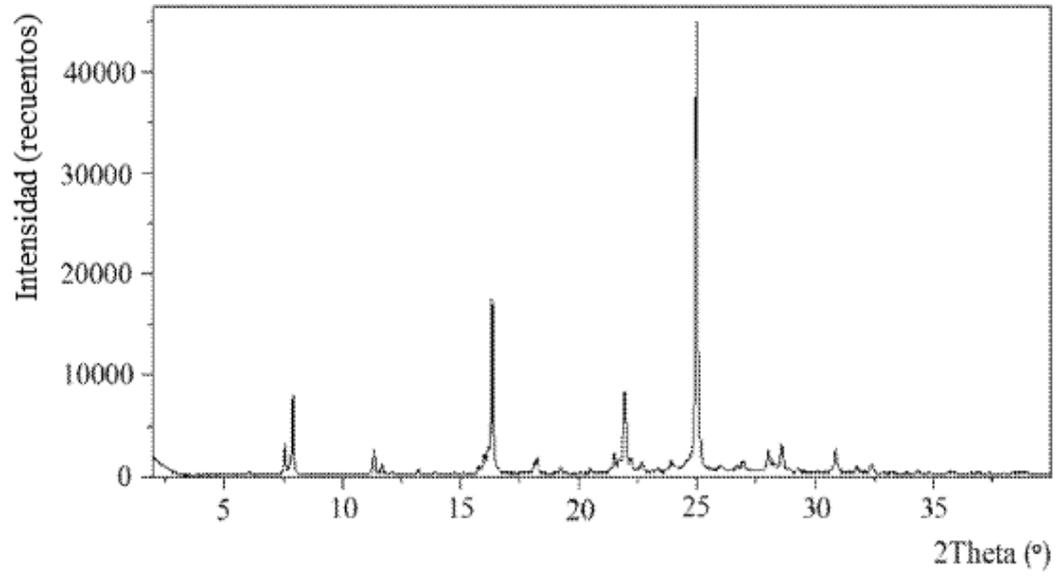


FIG. 14

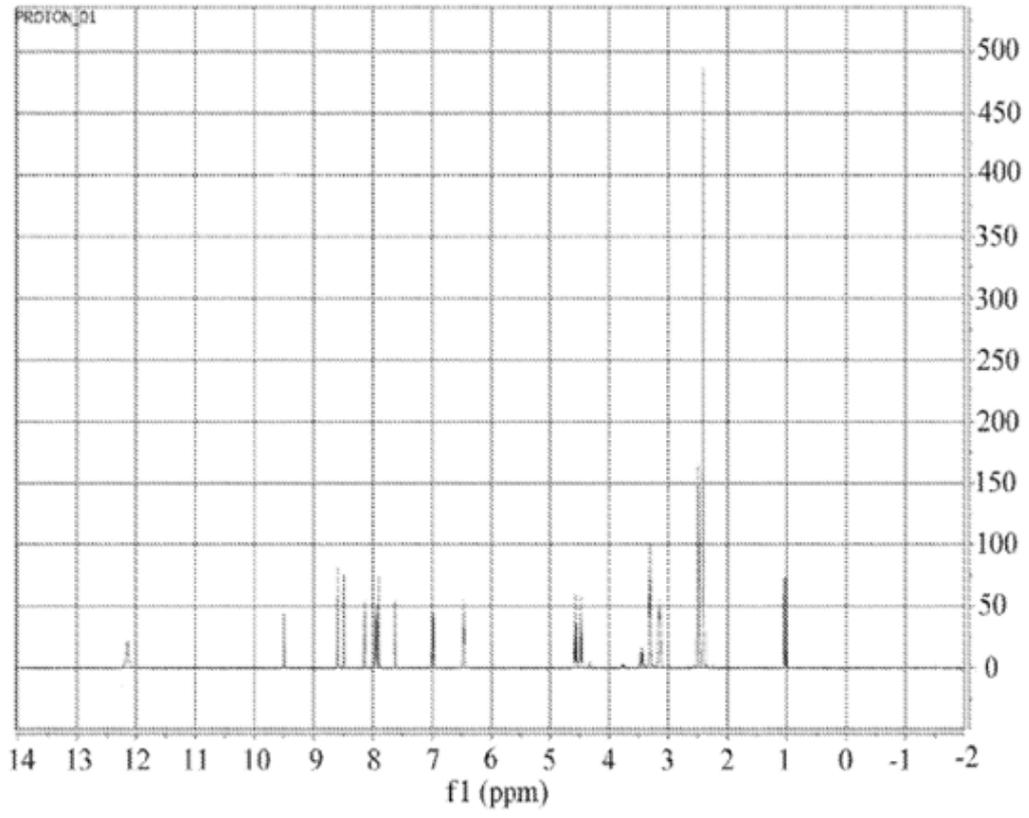


FIG. 15

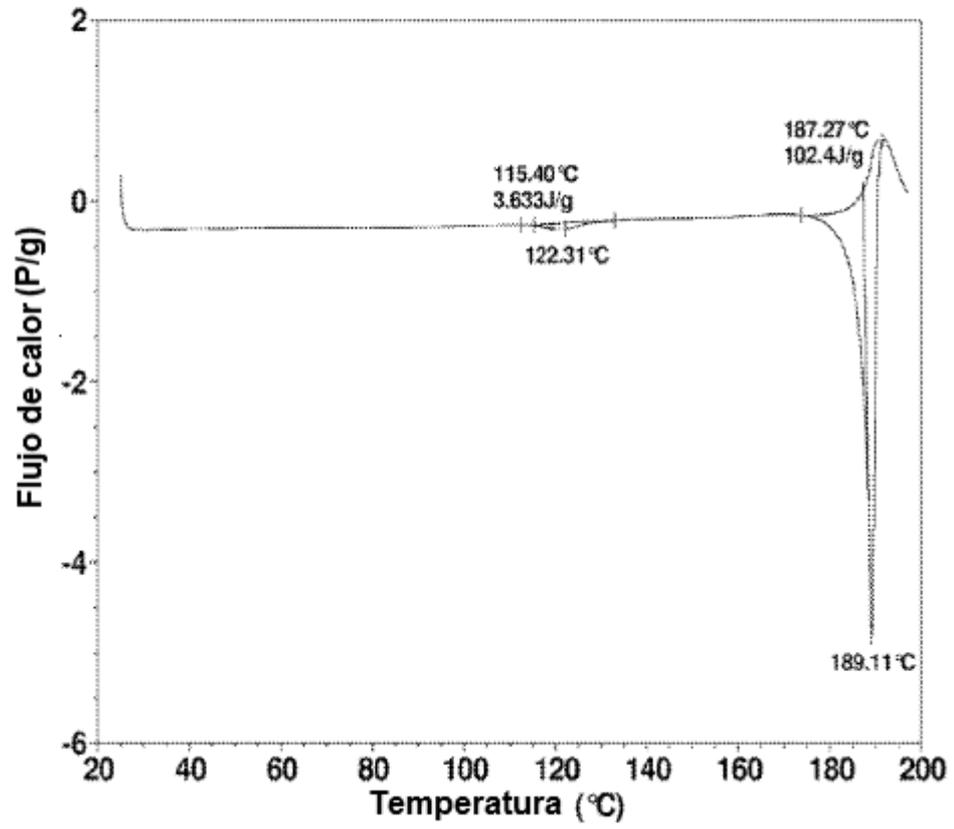


FIG. 16

