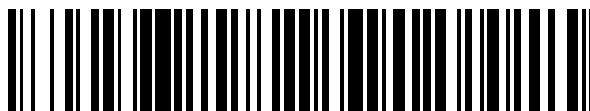


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 541**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2009 PCT/US2009/006446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10068258**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09832229 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2373318**

54 Título: **Inhibidores de imidazopirazina Syk**

30 Prioridad:

08.12.2008 US 120590 P

23.12.2008 US 140535 P

09.09.2009 US 240983 P

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

25.02.2020

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

MITCHELL, SCOTT A.;

CURRIE, KEVIN S.;

BLOMGREN, PETER A.;

KROPF, JEFFREY E.;

LEE, SEUNG H.;

XU, JIANJUN y

STAFFORD, DOUGLAS G.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 744 541 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 imidazopirazina Syk

5 **[0001]** Proporcionados en este documento son ciertas imidazopirazinas, composiciones, y métodos de su fabricación y uso.

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

15 **[0003]** Syk es una tirosina quinasa no receptora que desempeña funciones críticas en la señalización mediada por inmunorreceptores e integrinas en una variedad de tipos de células, incluyendo células B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, células T, células asesinas naturales, plaquetas y osteoclastos. Los inmunorreceptores tal como se describen aquí incluyen inmunorreceptores clásicos y moléculas de tipo inmunorreceptor. Los inmunorreceptores clásicos incluyen receptores de antígeno de células B y células T, así como diversos receptores de inmunoglobulina (receptores Fc). Las moléculas de tipo inmunorreceptor están relacionadas estructuralmente con los inmunorreceptores o participan en vías de transducción de señales similares y están implicadas principalmente en funciones inmunes no adaptativas, incluida la activación de neutrófilos, el reconocimiento de células asesinas naturales y la actividad de osteoclastos. Las integrinas son receptores de la superficie celular que desempeñan papeles clave en el control de la adhesión y activación de los leucocitos en la inmunidad innata y adaptativa.

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

30 **[0005]** Syk es esencial para la activación de células B a través de la señalización del receptor de células B (BCR). SYK se activa al unirse al BCR fosforilado y, por lo tanto, inicia los primeros eventos de señalización después de la activación del BCR. La señalización de células B a través de BCR puede conducir a una amplia gama de salidas biológicas, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y la duración de las señales BCR deben regularse con precisión. La señalización mediada por BCR aberrante puede causar la activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los ratones que carecen de Syk muestran una maduración deteriorada de las células B, una producción disminuida de inmunoglobulina, respuestas inmunes independientes de las células T comprometidas y una atenuación marcada del signo de calcio sostenido tras la estimulación con BCR.

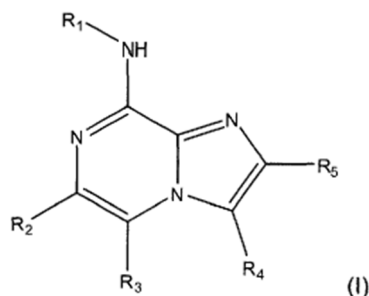
40 **[0006]** Un gran cuerpo de evidencia apoya el papel de las células B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias. La terapéutica basada en proteínas (como Rituxan) desarrollada para agotar las células B representa un enfoque para el tratamiento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

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

60 **[0008]** El Syk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Syk en ratones está asociada con una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE, que es una disminución marcada de TNF-alfa y otra liberación inflamatoria de citocinas. También se ha demostrado que los inhibidores de la quinasa Syk inhiben la desgranulación de mastocitos en ensayos basados en células. Además, se ha demostrado que los inhibidores de Syk inhiben la anafilaxia cutánea pasiva inducida por antígenos, la broncoconstricción y el edema bronquial en ratas.

[0009] Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, enfermedad crónica pulmonar obstructiva (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARD) y asma. Además, se ha informado que 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 señal de supervivencia importante en las células B. Por lo tanto, la inhibición de la actividad Syk puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluidos el linfoma de células B y la leucemia. El documento WO 02/060492 describe inhibidores de la tirosina quinasa basados en imidazolpirazina.

[0010] En un primer aspecto, la presente invención proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₁ es piridinilo, piridazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R₁ es



en donde A es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo que incluye los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros;

R₂ se elige entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo;

R₃ es hidrógeno; y R₄ es hidrógeno; y R₅ es hidrógeno.

Las realizaciones preferidas del primer aspecto se exponen en las reivindicaciones 2 a 13.

[0011] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química del primer aspecto, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido entre portadores, adyuvantes y excipientes.

[0012] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona al menos una entidad química del primer aspecto para uso en un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk. Las realizaciones preferidas del tercer aspecto se exponen en las reivindicaciones 16 a 20.

[0013] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la hidrólisis de ATP, el método que comprende poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química del primer aspecto en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

[0014] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química del primer aspecto en condiciones que permiten la detección de la actividad de Syk, detectar un nivel de la actividad de Syk en la muestra, y de allí determinar la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

[0015] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de células B que comprende poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química del primer aspecto en una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable la actividad de células B *in vitro*.

5 **[0016]** Como se usa en el presente documento, cuando se produce cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado habitual de "una" y "la" en las patentes, la referencia, por ejemplo, a "una" quinasa o "la" quinasa incluye una o más quinasas.

10 **[0017]** Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de:

15 **[0018]** Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

20 **[0019]** Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente poco práctica, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

25 **[0020]** "Alquilo" abarca de cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo incluye tanto alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El alquileo es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileo generalmente tendrán de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, C_0 alquileo indica un enlace covalente y C_1 alquileo es un grupo metileno. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" debe incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

35 **[0021]** "Alqueno" indica un grupo alquilo ramificado no saturado o de cadena lineal que tiene al menos carbono-carbono de doble enlace derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno entre átomos de carbono adyacentes del alquilo padre. El grupo puede estar en la configuración cis o trans sobre el (los) doble(s) enlace(s). Los grupos alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, pero-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono.

40 **[0022]** "Cicloalquilo" indica un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por lo general de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos de anillos saturados en puente y enjaulados tales como norbornano.

45 **[0023]** Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

50 **[0024]** "Aminocarbonilo" abarca un grupo de la fórmula $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ donde R_a y R_b se seleccionan independientemente de hidrógeno y los sustituyentes opcionales para "amino sustituido" se describe a continuación.

55 **[0025]** "Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)- $\text{C}(\text{O})$ -; (cicloalquil)- $\text{C}(\text{O})$ -; (aril)- $\text{C}(\text{O})$ -; (heteroarilo)- $\text{C}(\text{O})$ -; y (heterocicloalquil)- $\text{C}(\text{O})$ -, en el que el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad de carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo C_2 acilo es un grupo acetilo que tiene la fórmula $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ -.

60 **[0026]** Por "alcoxycarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi) $\text{C}(\text{O})$, adscritos a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, un grupo alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo.

[0027] Por "amino" se entiende el grupo -NH₂.

[0028] "Ariilo" abarca:

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

10 **[0029]** Por ejemplo, arilo incluye anillos carbocíclicos aromáticos de 5 y 6 miembros condensados a un anillo de
 heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. Para tales sistemas
 de anillo condensado, bicíclico en los que solo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión
 puede estar en el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir
 15 de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales
 fenileno sustituidos. Radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos
 nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia
 libre se nombra agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo
 con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Ariilo, sin embargo, no abarca ni se solapa de ninguna manera con
 el heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se
 20 fusionan con un anillo heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se
 define en el presente documento.

[0030] El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

25 **[0031]** El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro,
 bromo y yodo.

[0032] "Heteroarilo" abarca:

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

35 **[0033]** Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo aromático condensado
 con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos condensados en
 los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo
 heteroaromático o el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de
 40 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el
 grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo
 aromático no es mayor que 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a (numerado desde la
 posición de enlace con la prioridad 1 asignada), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-
 pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo,
 45 tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo,
 pirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos
 nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se
 nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos
 puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

50 **[0034]** Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-
 O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

[0035] El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

55 **[0036]** Por "heterocicloalquilo" se entiende un solo anillo alifático, por lo general con 3 a 7 átomos en el anillo, que
 contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno,
 azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Los
 grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como numerados desde la posición de enlace asignada
 prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperzinilo.
 También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que se asigna
 60 prioridad 1 al oxígeno). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más
 restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

65 **[0037]** El término "heterocicloalquilo" se refiere al grupo -O-heterocicloalquilo.

[0038] El término "nitro" se refiere al grupo $-\text{NO}_2$.

[0039] El término "fosfona" se refiere al grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$.

5 **[0040]** "Tiocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$.

[0041] El término "tiocarbonilo opcionalmente sustituido" incluye los siguientes grupos: $-\text{C}(=\text{O})\text{S}$ - (opcionalmente $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo) sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-\text{C}(=\text{O})\text{S}$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido) y $-\text{C}(=\text{O})\text{S}$ -(opcionalmente sustituido heterocicloalquilo).

10 **[0042]** El término "sulfanilo" incluye los grupos: $-\text{S}$ -($(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido), y $-\text{S}$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

15 **[0043]** El término "sulfino" incluye los grupos: $-\text{S}(\text{O})\text{-H}$, $-\text{S}(\text{O})$ -($(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo sustituido opcionalmente), $-\text{S}(\text{O})$ arilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O})$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O})$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y $-\text{S}(\text{O})$ -(amino opcionalmente sustituido).

20 **[0044]** El término "sulfonilo" incluye los grupos: $-\text{S}(\text{O}_2)\text{-H}$, $-\text{S}(\text{O}_2)$ - (opcionalmente sustituido $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo), $-\text{S}(\text{O}_2)$ -arilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(alcoxi opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O}_2)$ -Opcionalmente ariloxi sustituido, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -heteroariloxi opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(heterociciloxi opcionalmente sustituido); y $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(amino opcionalmente sustituido).

25 **[0045]** El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, a condición de que no se exceda de la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, $=\text{O}$), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que tiene al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando el (cicloalquil) alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

35 **[0046]** Los términos alquilo "sustituido", cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo (incluyendo, sin limitación piridinilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, y un grupo imidazolilo), a menos que de otro modo definido expresamente, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo (incluidos, entre otros, piridinilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo e imidazolilo) en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) hidrógeno los átomos se reemplazan por un sustituyente elegido independientemente de:

40 $-\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{O}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$) O - (p. ej., metilendioxi-), $-\text{SR}^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-\text{NR}_b$, R^c , halo, ciano, oxo (como sustituyente del heterocicloalquilo), nitro, $-\text{COR}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, y $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$,

45 donde R^a se elige de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona de entre H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y opcionalmente sustituido $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo; o

50 R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo-, heteroarilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo-, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alquilfenilo, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo-OH, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo- $\text{OC}_1\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ haloalquilo, halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil- NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo)($\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo)($\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilfenilo), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo)($\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo) $\text{C}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ fenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{SO}_2(\text{fenilo})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), $-\text{NHSO}_2(\text{fenil})$, y $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo).

[0047] El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)- $\text{C}(\text{O})$ -; (cicloalquilo sustituido)- $\text{C}(\text{O})$ -; (arilo sustituido)- $\text{C}(\text{O})$ -; (heteroarilo sustituido)- $\text{C}(\text{O})$ -; y (heterocicloalquilo sustituido)- $\text{C}(\text{O})$ -, en donde el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad de carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos son como se describe en el presente documento.

[0048] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en donde "alquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0049] El término "alcoxycarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido) -OC(O)- en el que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad de carbonilo y en donde alquilo sustituido es como se describe en el presente documento.

[0050] El término "ariloxi sustituido" se refiere a ariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(arilo sustituido)) en donde "arilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0051] El término "heteroariloxi sustituido" se refiere a heteroariloxi en el que el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(heteroarilo sustituido)) en donde "heteroarilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0052] El término "cicloalquiloxi sustituido" se refiere a cicloalquiloxi en el que el constituyente cicloalquilo está sustituido (es decir, -O-(cicloalquilo sustituido)) en donde "cicloalquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0053] El término "heterocicloalquiloxi sustituido" se refiere a heterocicloalquiloxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(heterocicloalquilo sustituido)) en donde "heterocicloalquilo sustituido" es como se describe en el presente documento.

[0054] El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^d donde cada R^d se elige independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, cada uno como se describe en el presente documento, y siempre que solo un R^d pueda ser hidroxilo. El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d, y NR^dR^d, cada uno como se describe anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0055] Los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Además, tales compuestos incluyen formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en el presente documento existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Dichos compuestos también incluyen formas cristalinas que incluyen polimorfos y clatratos.

[0056] Los compuestos de Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma novedosa" pueden usarse indistintamente en el presente documento, y están destinados a incluir todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos sin solvatar (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. Los compuestos de Fórmula I también incluyen formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados, que incluyen quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos.

[0057] Los compuestos de Fórmula I también incluyen diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, compuestos enriquecidos en el contenido de ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C y/o ¹⁴C. En algunas realizaciones, los compuestos se deuteran. Dichas formas deuteradas pueden realizarse mediante el procedimiento descrito en las patentes de los Estados Unidos números 5,846,514 y 6,334,997. Como se describe en las patentes de los Estados Unidos números 5,846,514 y 6,334,997, la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los fármacos.

[0058] Los compuestos de deuterio sustituido se pueden sintetizar usando diversos métodos tales como se describe en: Dean, Dennis C.; Editor. Avances recientes en la síntesis y aplicaciones de compuestos radiomarcados para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. [En: Curr. Pharm Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. La síntesis de compuestos radiomarcados a través de intermedios organometálicos, tetraedro, 1989, 45 (21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990: 20527 CAPLUS; y Evans, E. Anthony. Síntesis de compuestos radiomarcados, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95: 76229 AN 1981: 476229 CAPLUS.

[0059] Las entidades químicas incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en este documento y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, los términos "entidad química" y "entidades

químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables.

[0060] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales con ácidos inorgánicos, tales como clorato de hidrógeno, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y como sales; así como sales con un ácido orgánico, como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato como el acetato, HOOC- (CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0061] Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. 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 disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0062] Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

[0063] Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.

[0064] Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

[0065] El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). Los donantes y aceptadores de enlaces de hidrógeno adecuados se conocen bien en química medicinal (GC Pimentel y AL McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, págs. 320-326 (1984)).

[0066] "Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, especialmente un oxígeno o nitrógeno que es sp² hibridado, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

[0067] El término "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que porta un grupo de hidrógeno que contiene un nitrógeno del anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

[0068] Tal como se utiliza aquí, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

[0069] El término "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico contra el cáncer.

[0070] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en la presente memoria significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración de la progresión de la enfermedad, o prevención de enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Syk. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, ralentizar de manera detectable o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir un tumor canceroso. En algunas realizaciones, un paciente que padece cáncer puede no presentar síntomas de ser afectado. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de una entidad química es una cantidad suficiente para evitar un aumento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de células cancerosas o marcadores de cáncer en la sangre, suero o tejidos del paciente. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un

paciente, para ralentizar de manera detectable la progresión de la enfermedad, o evitar que el paciente a quien se le da la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o respuesta inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o tipo de célula en la sangre o suero del paciente. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de una entidad química descrita en este documento, suficiente para disminuir significativamente la actividad de las células B. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir significativamente el número de células B. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir el nivel de anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia gravis.

[0071] El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico. La "inhibición de la actividad de Syk" se refiere a una disminución de la actividad de Syk como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, en relación con la actividad de Syk en ausencia de al menos una entidad química. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk, o debido a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) descrita(s) aquí con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de Syk. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede disminuir la actividad de Syk al unirse directamente al Syk, al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de Syk, o al disminuir (directa o indirectamente) la cantidad de Syk presente en la célula u organismo.

[0072] La inhibición de la actividad Syk también se refiere a la inhibición observable de la actividad Syk en un ensayo bioquímico estándar para la actividad Syk, tal como el ensayo de hidrólisis de ATP descrito a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 100 nanomolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor CI_{50} menor o igual a 10 nanomolar.

[0073] "Inhibición de la actividad de células B" se refiere a una disminución en la actividad de las células B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de las células B en ausencia de la al menos una entidad química. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk o con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de las células B.

[0074] 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 tal como el ensayo que se describe a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI_{50} menor o igual a 500 nanomolar.

[0075] La "actividad de las células B" también incluye la activación, la redistribución, la reorganización o la protección de uno o más receptores de membrana de células B diferentes, 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 llevan 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 en la membrana y pueden sufrir una redistribución y una protección que puede iniciar la transducción de señales.

[0076] La actividad de las células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son sintetizadas por la serie de células B y tienen características estructurales y unidades estructurales comunes. Se reconocen cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, en función de las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas, incluida la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena de polipéptidos. Los anticuerpos contra un antígeno dado pueden detectarse en todas o varias clases de inmunoglobulinas o pueden restringirse a una sola clase o subclase de inmunoglobulinas. Autoanticuerpos o anticuerpos autoinmunes también pueden pertenecer 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.

[0077] Además, la actividad de células B también se pretende que incluya una serie de eventos que conducen a las células B expansión clonal (proliferación) a partir de linfocitos B precursores y la diferenciación en células plasmáticas de anticuerpos sintetizar que tiene lugar en conjunción con la unión al antígeno y con señales de citoquinas de otras células.

[0078] "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 la inhibición de las células B normales, no enfermas. El término "inhibición de la proliferación de células B" indica cualquier disminución significativa en el número

de células B, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Por lo tanto, una inhibición de la proliferación de células B *in vitro* sería cualquier disminución significativa en el número de células B en una muestra *in vitro* en contacto con al menos una entidad química descrita en el presente documento en comparación con una muestra coincidente no contactada con la(s) entidad(es) química(s).

[0079] La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a la inhibición observable de la proliferación de células B en un ensayo estándar de incorporación de timidina para la proliferación de células B, tal como el ensayo descrito aquí. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI_{50} menor o igual a 500 nanomolar.

[0080] Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las condiciones alérgicas incluyen eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria y alergias alimentarias, y otras condiciones atópicas.

[0081] "Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a los agentes inhalados. El asma es frecuente, aunque no se asocia exclusivamente con síntomas atópicos o alérgicos.

[0082] Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significación estadística tal como el ensayo T de Student, en donde $p < 0,05$.

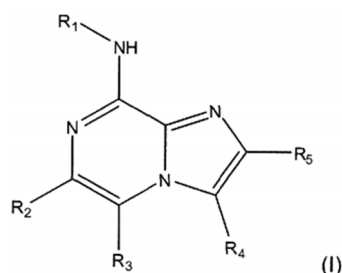
[0083] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk" es una enfermedad en la que la inhibición de Syk quinasa proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, disminución de la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, o la inhibición de aberrante actividad de ciertos tipos de células (monocitos, células B y mastocitos).

[0084] "Tratamiento o tratar significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, que incluye:

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

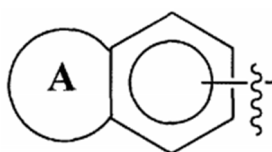
[0085] "Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones, el paciente es humano; y en algunas realizaciones, el paciente se elige entre gatos y perros.

[0086] La presente invención proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R_1 es piridinilo, piridazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R_1 es



en donde A es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo que incluye los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros;

R₂ se elige entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno; y

R₅ es hidrógeno.

[0087] En algunas realizaciones, R₁ es piridinilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo;

-NR^bR^c en donde R^b se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo y R^c se elige independientemente entre hidrógeno y C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo;

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo;

-OC₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo;

C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo; y

pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo.

[0088] En algunas realizaciones, R₁ es piridinilo sustituido con uno o más grupos elegidos entre:

hidroxilo;

-NR^bR^c donde R^b se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo y R^c se elige independientemente entre hidrógeno y C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo;

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, -OC₁-C₄ alquilo y C₁-C₄ alquilo; -OC₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxilo, -OC₁-C₄ alquilo, -NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo) H y -N (C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo); y

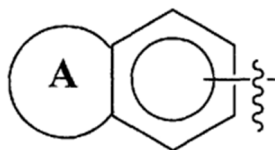
C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

[0089] En algunas realizaciones, R₁ se elige a partir de (2-metil-2-hidroxiopropoxi)piridin-6-ilo, (2-metoxietoxi)piridinilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-piridinilo, hidroxietoxi-5-piridinil, (3-metil-3-hidroxiacetidina)piridin-3-ilo, (3-metil-3-hidroxiacetidina)piridin-2-ilo, (3-hidroxiacetidina)piridin-2-ilo, (hidroxil(dimetiletil))-5-piridinilo, (4-metil-4-hidroxi piperidina)piridin-2-ilo, (3-metil-3-hidroxi piperidina)piridin-2-ilo, 5-morfolinopiridin-2-ilo, 6-morfolinopiridina-3-ilo, ((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-5-ilo, ((2-hidroxi etil)(metil)amino)piridin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridinilo y 2-hidroxi-5-piridinilo

[0090] En algunas realizaciones, R₁ es pirazolilo sustituido con uno o dos grupos elegidos entre cicloalquilo, C₁-C₆ alquilo, y C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo.

[0091] En algunas realizaciones, R₁ se elige a partir de (2-hidroxi etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo y 1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo.

[0092] En algunas realizaciones, R₁ es



[0093] En algunas realizaciones, A es un pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, o un grupo imidazolilo. En algunas realizaciones, el grupo imidazolilo está sustituido con C₁-C₆ alquilo.

[0094] En algunas realizaciones, R₁ se selecciona de 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, benzoxazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo, imidazo[1,2-

a)piridina-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzotiazol-5-ilo.

[0095] En algunas realizaciones, R₂ se selecciona de entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolilo-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo.

[0096] En algunas realizaciones, R₂ se selecciona entre 1H-indazolilo-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo y 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo.

[0097] La presente invención también proporciona al menos una entidad química elegida entre:

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzoxazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzoxazol-5-amina;
 5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-ol;
 N-[[imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metoxipiridin-4-amina;
 2-(4-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 3-(4-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina;
 1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-pirazol-4-amina;
 N-[6-(1,3-benzoxazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-5-amina;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina;
 N-[6-(3-aminoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-5-amina;
 6-[[2-(2-metoxipiridin-4-il)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 N-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metoxipiridin-4-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-amina;
 1-metil-N-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 3-ciclopropil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-pirazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 N-[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 5-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpiridina-2,5-diamina;
 2-[[5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il](metil)amino]etan-1-ol;
 2-(4-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 6-(8-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 2-(4-[[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina;
 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina;
 2-(4-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]piridin-3-amina;
 2-[[5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il]oxi]etan-1-ol;
 3,3-dimetil-6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-ol;
 2-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol;
 1-[[5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il]oxi]-2-metilpropan-2-ol;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 2-[[6-[[5-(1H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]piridin-3-il](metil)amino]etan-1-ol;
 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 2-[[5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il](metil)amino]etan-1-ol;
 1-(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
 1-(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)azetidín-3-ol;
 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 6-[[8-[[6-(2-hidroxietil)(metil)amino]piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxa-3-ona;

1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-amina;
 N-[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)azetidín-3-ol; y
 N-[6-(5-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0098] La presente invención también proporciona al menos una entidad química elegida entre:

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 N-[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 5-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpiridina-2,5-diamina; y
 2-[[5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il](metil)amino]etan-1-ol,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0099] La presente invención también proporciona al menos una entidad química elegida entre:

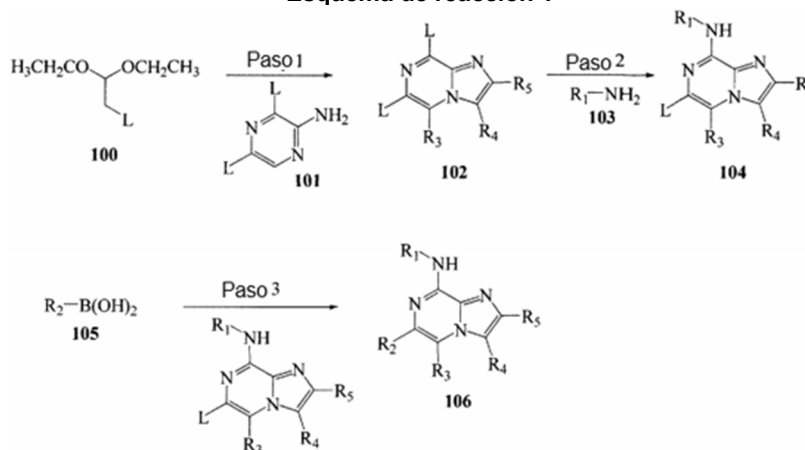
(3S)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol,
 (3R)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol,
 [(2R)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol,
 [(2S)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0100] En todos los ejemplos anteriores, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

[0101] Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en el presente documento.

Esquema de reacción 1



[0102] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 1, un exceso (tal como aproximadamente 3,5 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 100, donde L es un grupo saliente tal como bromuro se combina con una solución acuosa de ácido (tal como 48% bromuro de hidrógeno acuoso), y la mezcla se agita a reflujo durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfría a aproximadamente 40°C y se agrega base (tal como bicarbonato de sodio sólido). La mezcla de reacción se filtra y se agrega un compuesto de Fórmula 101, donde L es un grupo saliente tal como bromuro, y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 16 h. El producto, un compuesto de Fórmula 102, se aísla y opcionalmente se purifica.

[0103] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 102, donde L es un grupo saliente tal como bromuro se combina con un exceso de un compuesto de Fórmula 103 (tal como aproximadamente 3 equivalentes) y un exceso de una base orgánica (tal como aproximadamente 1,7 equivalentes), tal como *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 3 h. El producto, un compuesto de Fórmula 104, se aísla

y opcionalmente se purifica.

[0104] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 3, una mezcla de un compuesto de Fórmula 104, donde L es un grupo saliente tal como bromuro se combina con un exceso de un compuesto de Fórmula 105 (tal como 1,1 equivalentes) y una solución acuosa. solución de base (como carbonato de sodio acuoso 1 M) en un disolvente inerte, como 1,4 dioxano. La mezcla de reacción se rocía con nitrógeno y se agita durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se hace reaccionar bajo irradiación de microondas a aproximadamente 135°C durante aproximadamente 30 min. El producto resultante, un compuesto de Fórmula 106, se aísla y opcionalmente se purifica.

[0105] Por consiguiente, se describe al menos una entidad química como se describe en el presente documento para uso en un método de tratamiento de un paciente, por ejemplo, un mamífero, como un ser humano, que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Syk, que comprende administrar al paciente que tiene dicha enfermedad, una cantidad efectiva de al menos una entidad química descrita en este documento.

[0106] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden inhibir otras quinasas, de modo que también se tratan enfermedades, síntomas de enfermedades y afecciones asociadas con estas quinasas.

[0107] Los métodos de tratamiento también incluyen inhibir la actividad de Syk y/o inhibir la actividad de las células B, inhibiendo la unión a ATP o la hidrólisis por Syk o por algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Syk, administrando una concentración efectiva de al menos una entidad química elegida descrita aquí. Un ejemplo de una concentración efectiva sería esa concentración suficiente para inhibir la actividad de Syk *in vitro*. Se puede determinar una concentración efectiva experimentalmente, por ejemplo, analizando la concentración sanguínea de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

[0108] En algunas realizaciones, la afección que responde a la inhibición de la actividad 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.

[0109] También se describe al menos una entidad química como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, mediante la administración una cantidad efectiva de al menos una entidad química descrita en este documento.

[0110] En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden verse afectadas usando las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: trastornos alérgicos, que incluyen pero no se limitan a eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluidas, entre otras, psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjögren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (vasculitis asociada a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis asociada y hemorragia pulmonar), aterosclerosis, artritis reumatoide, trombocitopenia crónica idiopática, enfermedad de Addison (púrpura) Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico, miastenia gravis y similares; reacciones inflamatorias agudas, que incluyen, entre otras, quemaduras solares en la piel, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis; enfermedad renal poliquística y cáncer, incluidos, entre otros, linfoma de células B, linfoma (incluido el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda, y leucemia linfocítica crónica y aguda.

[0111] Syk es un inhibidor conocido de la apoptosis en las células B de linfoma. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y resistencia a los medicamentos de las leucemias y linfomas humanos. Por lo tanto, se describe adicionalmente al menos una entidad química como se describe en el presente documento para su uso en un método para promover o inducir apoptosis en células que expresan Syk que comprende poner en contacto la célula con al menos una entidad química descrita en el presente documento.

[0112] También se describe al menos una entidad química como se describe en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento en los que la al menos una entidad química descrita en el presente documento es el único agente activo administrado a un paciente y también incluye métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en el presente documento se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

[0113] Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad

autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de al menos una entidad química descrita en el presente documento, junto con un 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 previo, concomitante o posterior al tratamiento con al menos una entidad química descrita en este documento. En algunas realizaciones, al menos una entidad química descrita en el presente documento se combina con otro agente activo en una única forma de dosificación. Las terapias antitumorales adecuadas que se pueden usar en combinación con al menos una entidad química descrita en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También se pueden usar agentes antitumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[0114] Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden ser útiles como agentes quimiosensibilizantes y, por lo tanto, pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

[0115] Un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente sometido a quimioterapia un agente quimioterapéutico junto con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico divulgado aquí.

[0116] Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalan y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (p. ej. taxol y vinblastina) y agentes biológicos (p. ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

[0117] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se usan en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que funcionan reduciendo selectivamente las células B CD20+.

[0118] Se incluyen en el presente documento métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en el presente documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

[0119] Los ejemplos de AINE incluyen, entre otros, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco sódico, fenoprofeno cálcico, fenoprofeno, calcio, fenoprofeno, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con un CI_{50} que es al menos 50 veces menor que el CI_{50} para COX-1) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[0120] En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, entre otros, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

[0121] 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.

[0122] En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como timalato de sodio de oro o auranofina.

[0123] 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.

[0124] En algunas realizaciones, combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, como etanercept o infliximab, que es un alfa anti-TNF. Se utilizan anticuerpos monoclonales.

[0125] En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetilo.

[0126] Los niveles de dosificación del orden, por ejemplo, de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única

variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Las formas de unidad de dosificación generalmente contendrán de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo.

5 **[0127]** La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente sometido a terapia.

15 **[0128]** Una forma marcada de una entidad química descrita en el presente documento puede usarse como diagnóstico para identificar y/o obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una quinasa como se describe en el presente documento. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y estandarizar bioensayos.

20 **[0129]** Por "marcado" en el presente documento se entiende que el compuesto está marcado directa o indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o moléculas de unión específicas, etc. Las moléculas de unión específicas incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente se marcaría con una molécula que permita la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se describe anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

25 EJEMPLOS

30 **[0130]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos que no se incluyen en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos.

[0131] En los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

35 DME = dimetil éter
 DMEM = Medio de Eagle modificado por Dulbecco
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 Et₂O = dietiléter
 40 g = gramo
 h = hora
 mg = miligramo
 min = minutos
 mL = mililitro
 mmol = milimoles
 45 mM = milimolar
 ng = nanogramo
 nm = nanómetro
 nM = nanomolar
 50 PBS = salina tamponada con fosfato
 µL = microlitro
 µM = micromolar

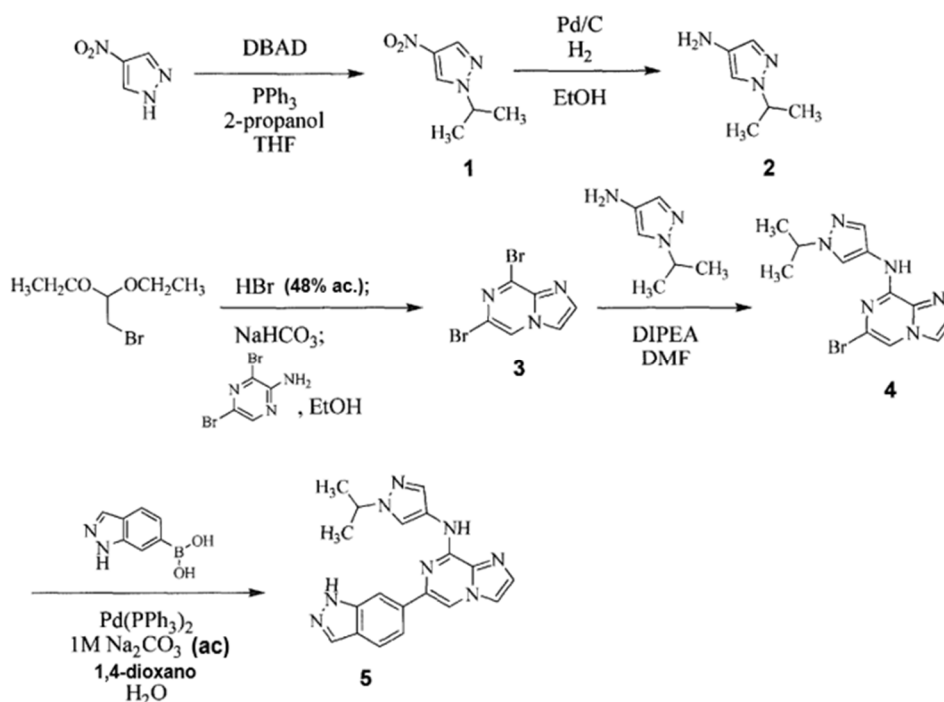
Ejemplo I

55 **Preparación de 6-(1*H*-indazol-6-il)-*N*-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (5)**

[0132]

60

65



[0133] Preparación de 1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol (1) Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,59 g, 6,91 mmol) a una solución de 4-nitro-1H-pirazol (601 mg, 5,32 mmol), 2-propanol (319 mg, 5,32 mmol) y trifetilfosfina (1,67 g, 6,36 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) durante 3 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, acetato de etilo/heptano 1:4 a acetato de etilo/heptano 7:3) para proporcionar 1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol (1) (1,23 g, >100%) como un impuro sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

[0134] Preparación de 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina (2) Una suspensión impura de 1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol (1) (1,23 g), desde arriba, en etanol (50 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (400 mg, 50% de agua en peso) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (0,24 MPa (35 psi)) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina (2) (1,15 g) como un sólido impuro blanquecino, que se utilizó sin purificación adicional: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,02 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,72 (bs, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

[0135] Preparación de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (3) Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 L equipado con una sonda de temperatura, agitador mecánico y condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-1,1-dietoxietano (68,1 g, 346 mmol) y bromuro de hidrógeno acuoso al 48% (11,3 ml, 99,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a 40°C y se añadió bicarbonato de sodio sólido (8,50 g, 101 mmol) en pequeñas porciones hasta que se observó que cesó la evolución de gas. **Precaución:** la adición inicial de bicarbonato de sodio a la solución caliente dio como resultado una evolución de gas vigorosa (espuma). La suspensión resultante se filtró en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 litro y la torta del filtro se lavó con etanol (200 ml). El matraz estaba equipado con una sonda de temperatura, agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añadió 3,5-dibromopirazin-2-amina (50,0 g, 198 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, con agitación vigorosa, durante 16 h. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol frío (50 ml), se secó al vacío y se añadió a un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 litro equipado con un agitador mecánico. Se añadió agua (200 ml) y la suspensión agitada vigorosamente se trató en porciones con carbonato de potasio sólido (27,4 g, 198 mmol). **Precaución:** evolución de gas tras la adición de carbonato de potasio observado. Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado resultante se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con agua (100 ml) seguido de etanol (50 ml). La torta del filtro se secó a 50°C hasta un peso constante, a vacío para proporcionar 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (3) (52,0 g, 94%) como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

[0136] Preparación de 6-bromo-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4) Una mezcla de 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina impur (2) (1,00 g), de arriba, 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (3) (750 mg, 2,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (526 mg, 4,16 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (200 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se secó a un peso constante a vacío para proporcionar 6-bromo-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-

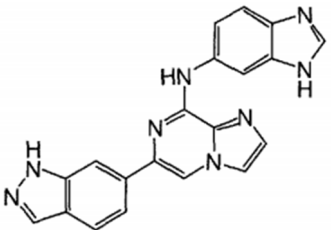
ilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina impura (**4**) (1,26 g) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,40 (d, 6H); ESI MS m/z 323,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 5 **[0137] Preparación de 6-(1H-indazol-6-il)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (5)** una mezcla de 6-bromo-*N*-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina impura (**4**) (195 mg), desde arriba, y 1*H*-indazol-6-ácido ilborónico (159 mg, 0,650 mmol) en carbonato de sodio acuoso 1 *M* (1,3 ml) y 1,4-dioxano (3,5 ml) se roció con nitrógeno mientras se agitaba durante 5 minutos. Luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (69 mg, 0,060 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 135°C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de tierra de diatomeas. Las capas de filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de cloruro de metileno/metanol 9:1 (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 8:2 de cloruro de metileno/metanol), luego se trituró con acetonitrilo para proporcionar 6-(1*H*-indazol-6-ilo)-*N*-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina (**5**) (85 mg, 35%) como un sólido amarillo: $\text{pf} >250^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); ESI MS m/z 359,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ HPLC, 5,37 min, >99% (AUC).

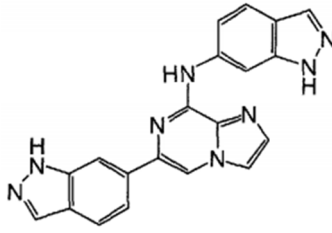
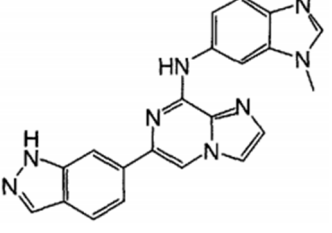
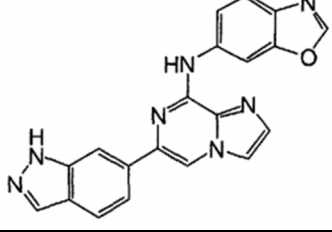
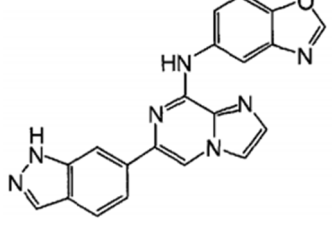
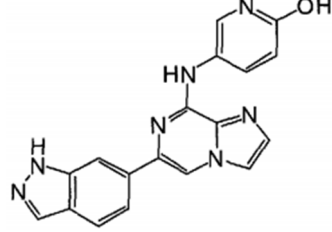
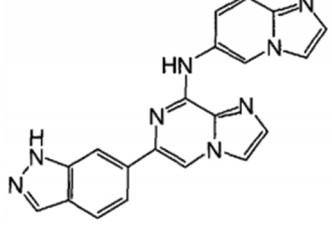
20 Ejemplo 2

[0138] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán cuándo deben variar los materiales de partida o las condiciones de reacción para obtener el compuesto deseado.

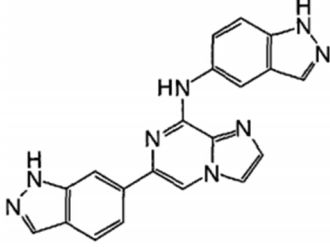
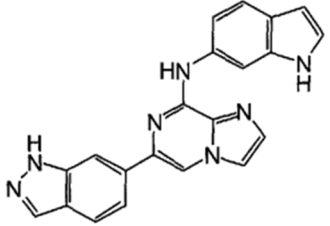
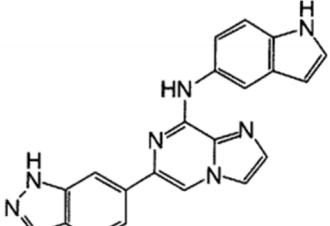
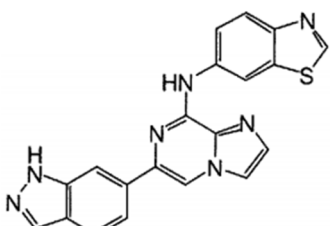
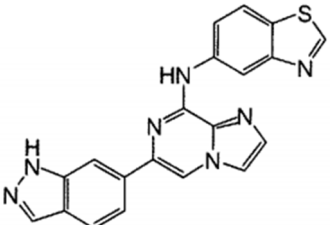
- 25 **[0139]** Los datos de MS informados en este ejemplo se obtuvieron como sigue: Condiciones de MS: Electrospray MS se realiza en un MICROMASS LCT equipado con una fuente LockSpray para mediciones de masa precisas. Los espectros se adquieren en modo de iones positivos de 100-1000 Da a una velocidad de adquisición de 1 espectro/0,9s con un retraso interscan de 0,1s. El instrumento está afinado para una resolución de 5000 (FWHM). Cada 5ª exploración se toma de la posición de referencia de la fuente LockSpray. La encefalina de leucina (556,2771 $[\text{M} + \text{H}]^+$) se usa como referencia o masa de bloqueo.

Estructura	Nombre	$[\text{M} + \text{H}]^+$
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina	367,3

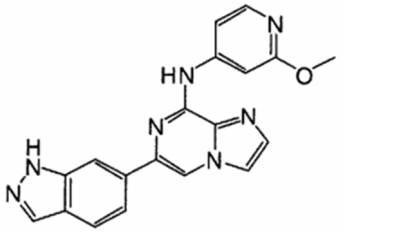
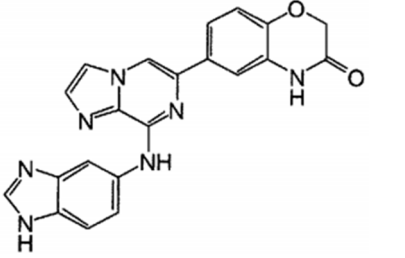
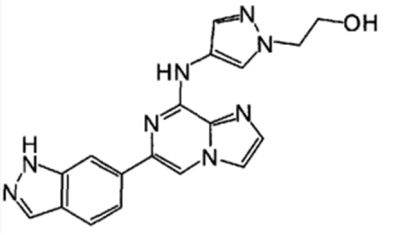
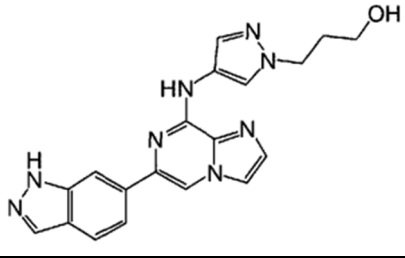
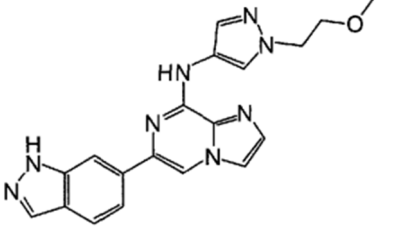
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-indazol-6-amina	367,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-amina	381,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1,3-benzoxazol-6-amina	368,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1,3-benzoxazol-5-amina	368,3
	5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-ol	344,3
	N-{imidazo[1,2-a]piridin-6-yl}-6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	367,3

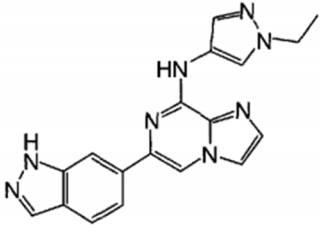
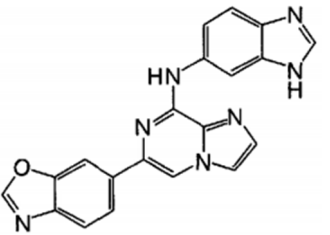
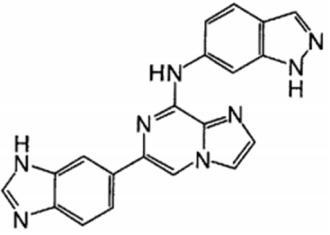
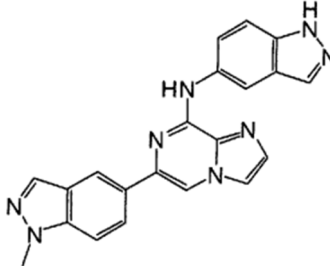
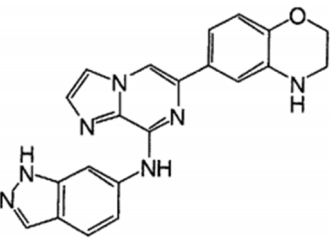
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-indazol-5-amina	367,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-indol-6-amina	366,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-indol-5-amina	366,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1,3-benzotiazol-6-amina	384,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1,3-benzotiazol-5-amina	384,3

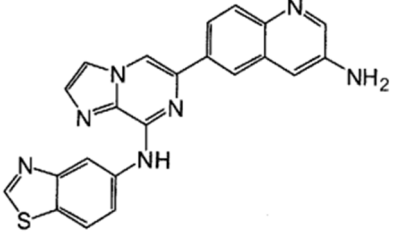
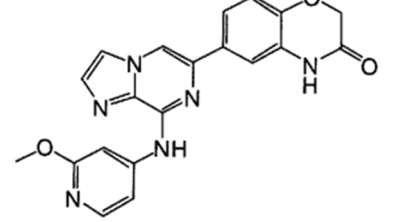
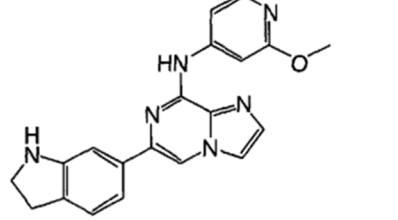
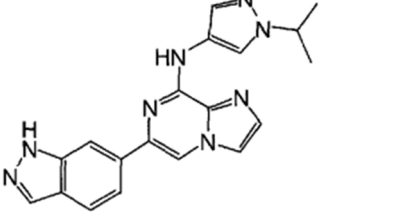
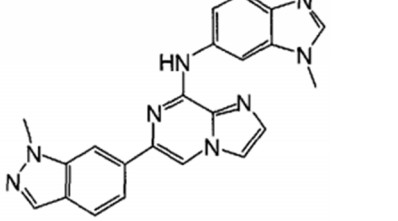
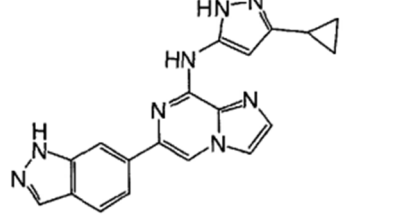
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-2-metoxipiridin-4-amina	358,3
	6-[8-(1H-1,3-benzodiazol-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-yl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	398,1
	2-(4-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol	361,4
	3-(4-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	375,2
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina	375,4

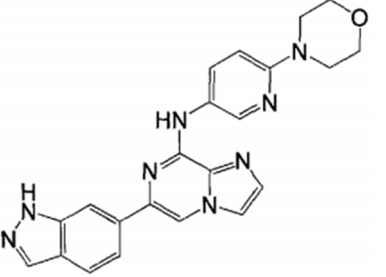
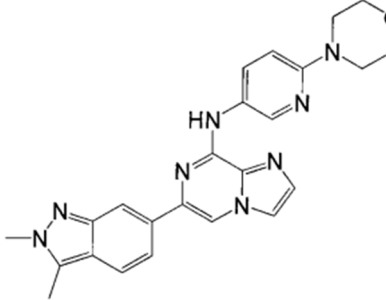
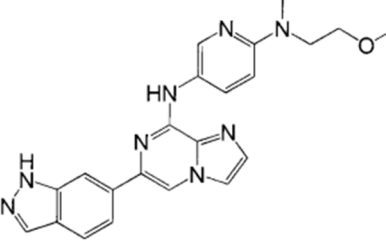
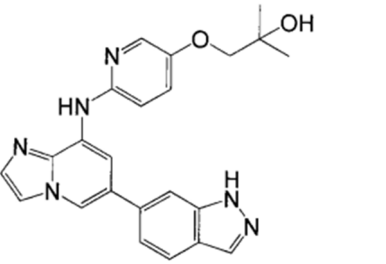
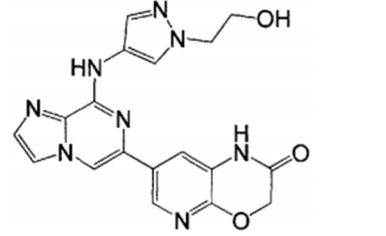
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-pirazol-4-amina	345
	N-[6-(1,3-benzoxazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina	368,2
	N-[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina	367,1
	N-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-5-amina	381,3
	N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina	384,3

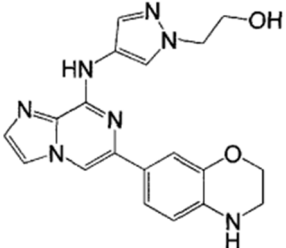
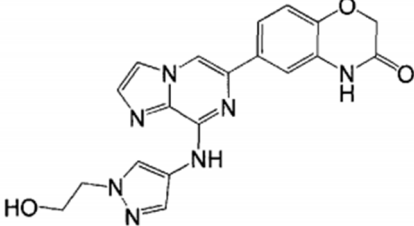
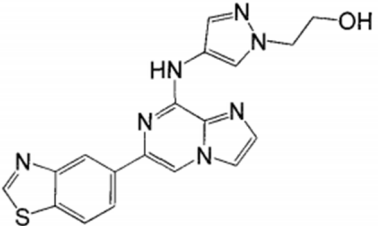
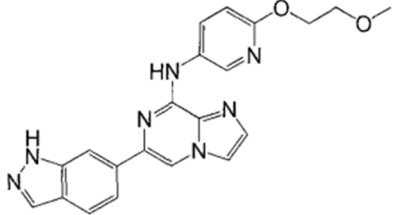
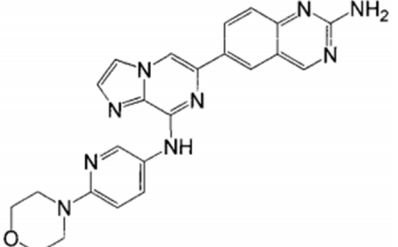
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[6-(3-aminoquinolin-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1,3-benzotiazol-5-amina	410,3
	6-{8-[(2-metoxipiridin-4-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-yl}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	389,7
	N-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-2-metoxipiridin-4-amina	359,3
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1-(propan-2-yl)-1H-pirazol-4-amina	359,4
	1-metil-N-[6-(1-metil-1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina	395,1
	3-ciclopropil-N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-1H-pirazol-5-amina	356,4

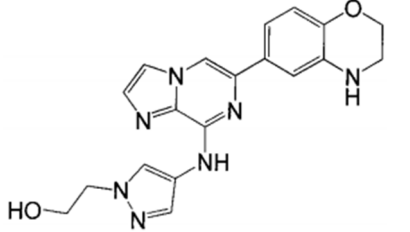
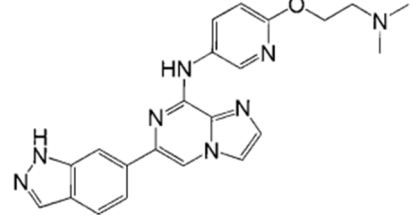
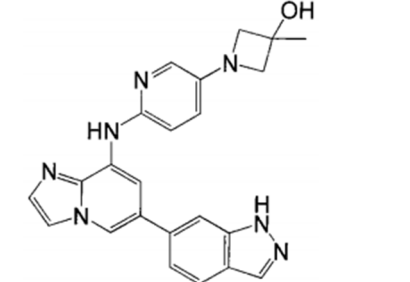
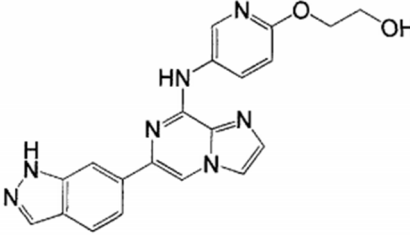
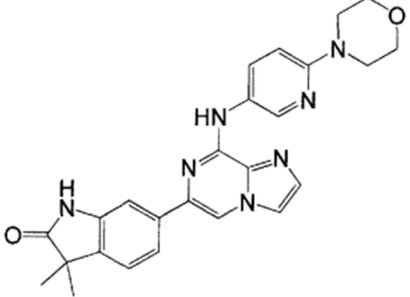
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-6-(morfolin-4-yl)piridin-3-amina	413,2
	N-[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-6-(morfolin-4-yl)piridin-3-amina	441,2
	5-N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpiridina-2,5-diamina	415,6
	1-[(6-{[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]amino}piridin-3-ilo)oxi]-2-metilpropan-2-ol	415,6
	7-(8-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	393,2

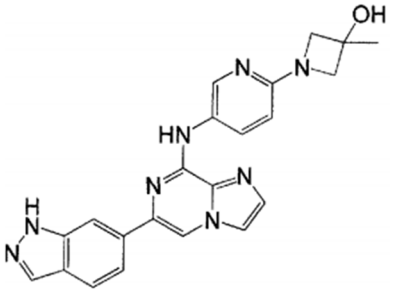
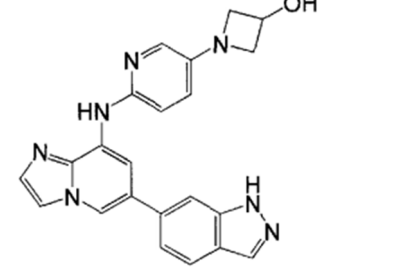
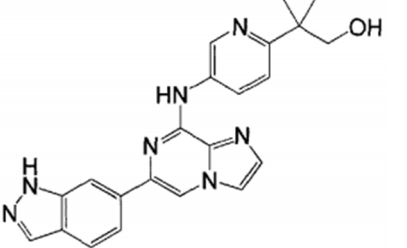
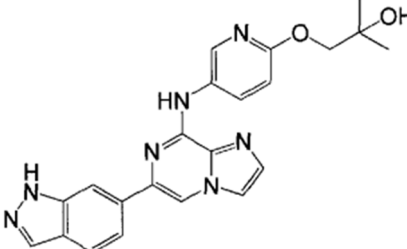
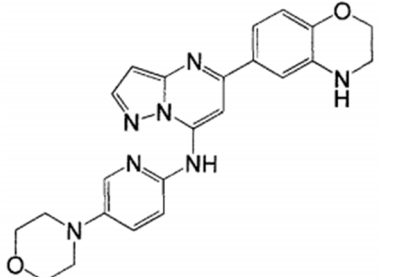
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	<p>2-(4-([6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol</p>	<p>378,6</p>
	<p>6-(8-([1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona</p>	<p>392,4</p>
	<p>2-(4-([6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol</p>	<p>378,5</p>
	<p>N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina</p>	<p>402,4</p>
	<p>6-(8-([6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina</p>	<p>440,3</p>

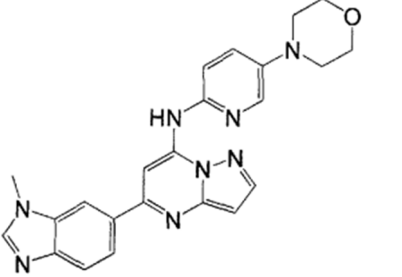
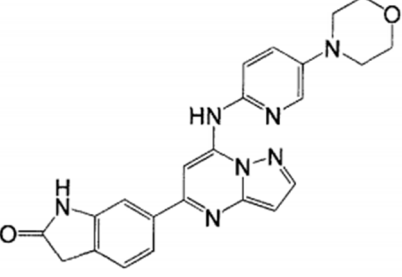
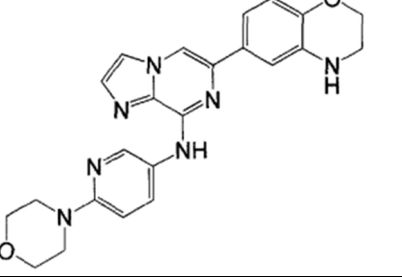
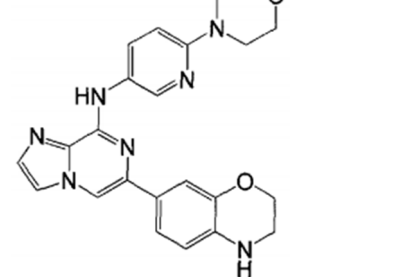
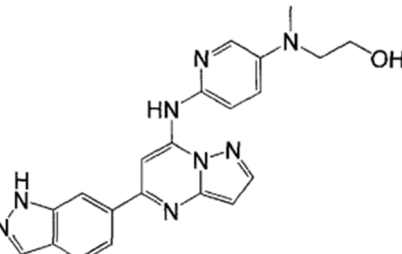
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	<p>2-(4-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol</p>	<p>378,6</p>
	<p>6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]piridin-3-amina</p>	<p>415,4</p>
	<p>1-(6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)-3-metilazetidín-3-ol</p>	<p>412,4</p>
	<p>2-[[5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il]oxi]etan-1-ol</p>	<p>388,5</p>
	<p>3,3-dimetil-6-(8-[[6-(morfolín-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	<p>456,4</p>

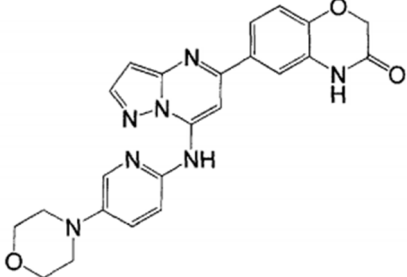
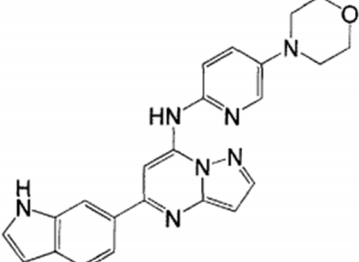
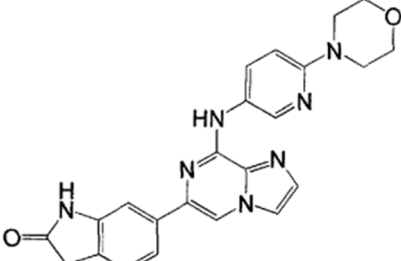
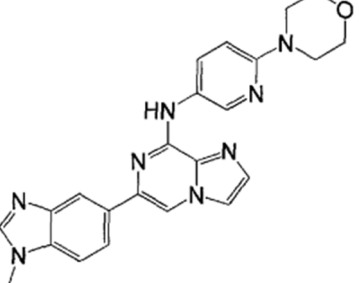
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	1-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)-3-metilazetidín-3-ol	413,4
	1-(6-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]amino]piridin-3-yl)azetidín-3-ol	398,1
	2-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)-2-metilpropan-1-ol	400,2
	1-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)oxi]-2-metilpropan-2-ol	416,7
	N-[5-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-yl]-5-(morfolín-4-yl)piridin-2-amina	429,47

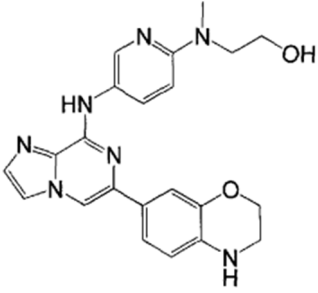
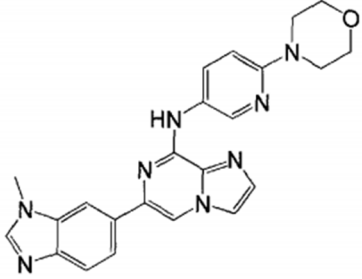
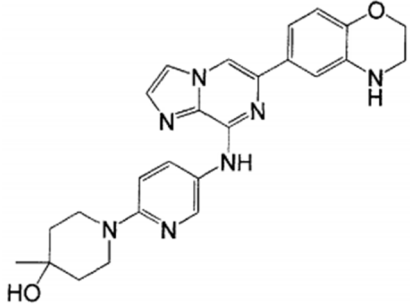
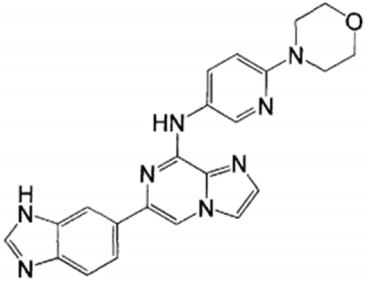
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	N-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina	427,1
	6-(7-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	428,1
	N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina	430,3
	N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina	430,3
	2-[[6-[[5-(1H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]piridin-3-il](metil)amino]etan-1-ol	401,1

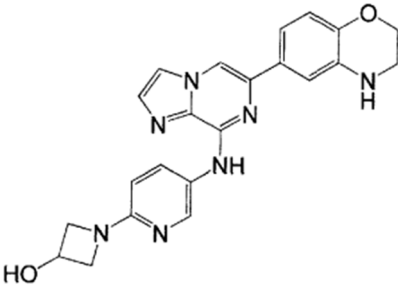
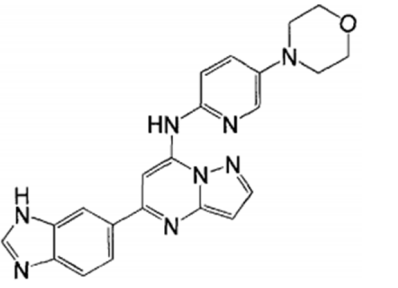
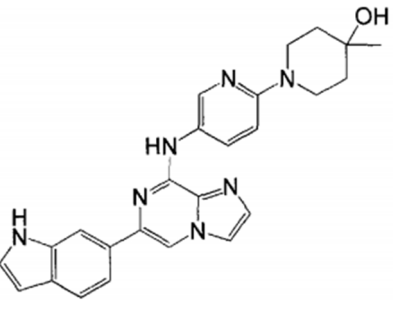
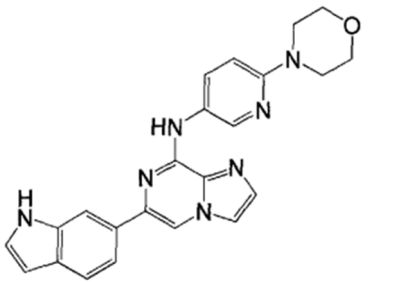
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	6-(7-([5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ona	444,6
	N-[5-(1H-indol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina	412,4
	6-(8-([6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	428,2
	N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina	427

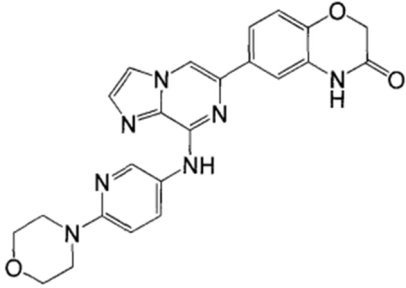
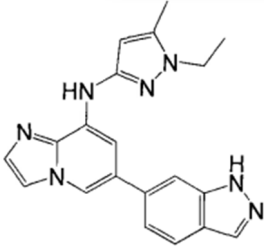
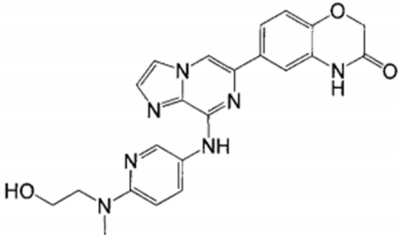
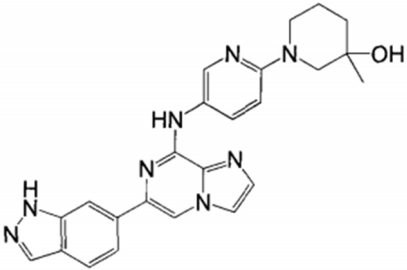
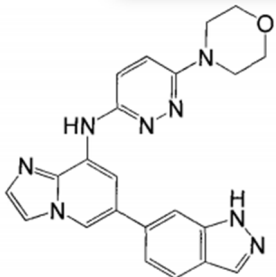
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	<p>2-[(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)(metil)amino]etan-1-ol</p>	<p>418,6</p>
	<p>N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina</p>	<p>427</p>
	<p>1-(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol</p>	<p>458,2</p>
	<p>N-[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina</p>	<p>413,3</p>

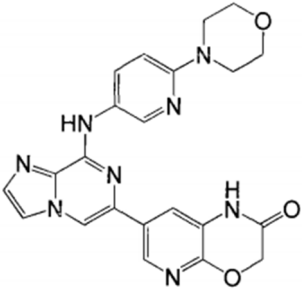
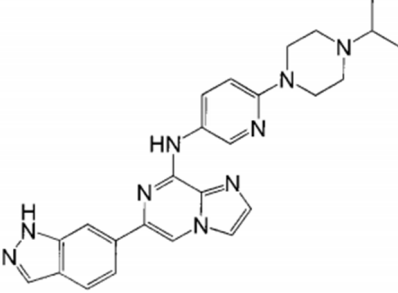
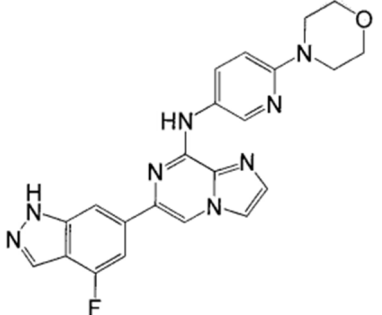
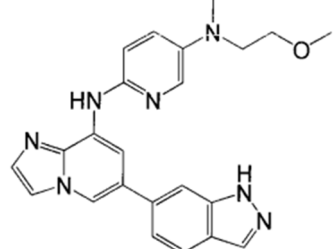
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	1-(5-{{6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il}amino}piridin-2-il)azetidín-3-ol	416,7
	N-[5-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-5-(morfolín-4-il)piridin-2-amina	413,4
	1-(5-{{6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il}amino}piridin-2-il)-4-metilpiperidín-4-ol	440,3
	N-[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolín-4-il)piridin-3-amina	412,2

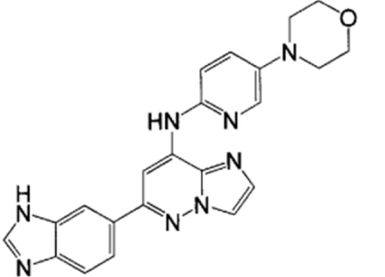
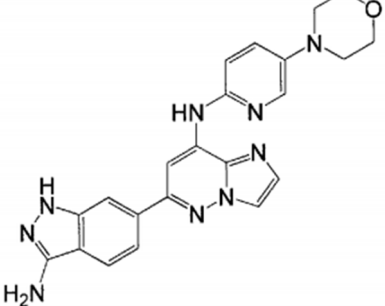
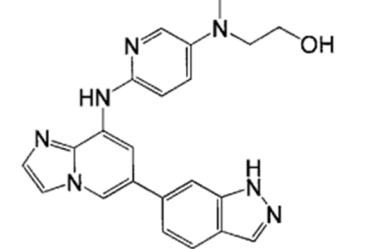
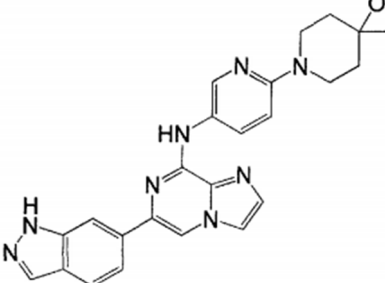
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	444,8
	1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-metil-1H-pirazol-3-amina	358,2
	6-[8-({6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piridin-3-il}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	432,4
	1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol	441,2
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-amina	413,4

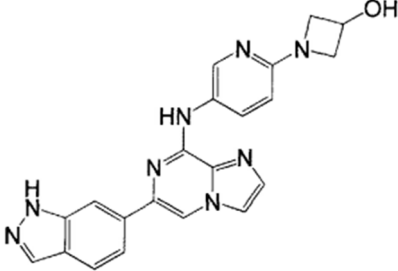
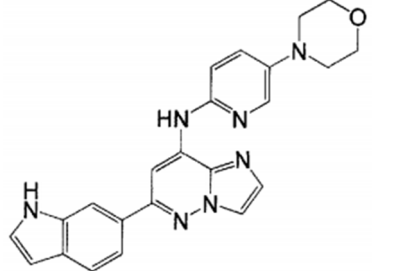
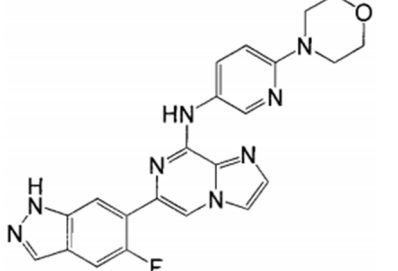
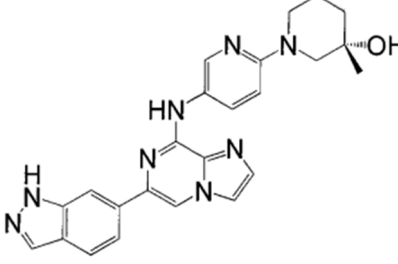
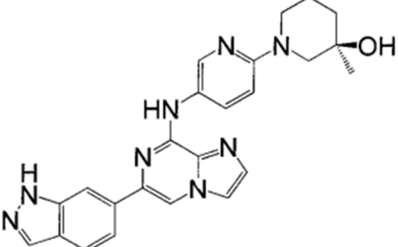
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	7-(8-((6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	445,5
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-amina	454,1
	N-[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina	431,4
	2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-N-(2-metoxietil)-5-N-metilpiridina-2,5-diamina	414,2

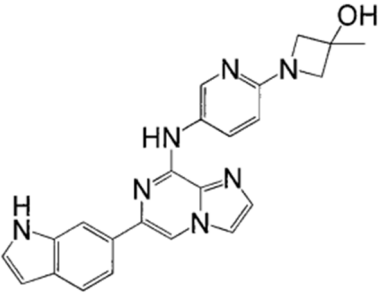
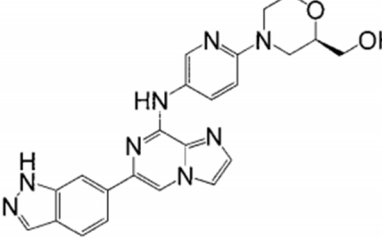
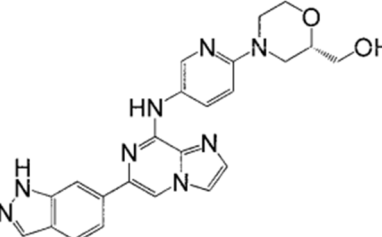
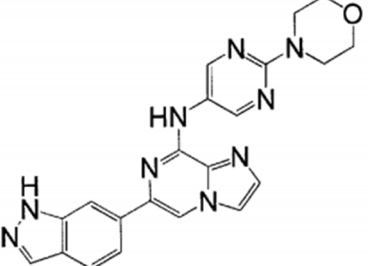
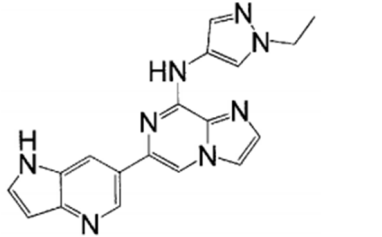
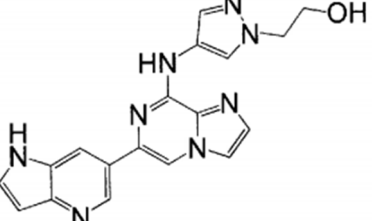
(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	6-(1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-N-(5-morfolinopiridin-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	413,4
	6-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-N-(5-morfolinopiridin-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	428,1
	2-([6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]amino)piridin-3-yl](metil)amino)etan-1-ol	400,2
	1-(5-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino)piridin-2-yl)-4-metilpiperidin-4-ol	441,2

(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	1-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)azetidín-3-ol	399,3
	6-(1H-indol-6-yl)-N-(5-morfolinopiridin-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	412,3
	N-[6-(5-fluoro-1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-6-(morfolín-4-yl)piridin-3-amina	431,5
	(3S)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)-3-metilpiperidín-3-ol	441,2
	(3R)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)-3-metilpiperidín-3-ol	441,2

(continúa)

Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
	1-(5-[[6-(1H-indol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)-3-metilazetidín-3-ol	412,4
	[(2R)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)morfolin-2-yl]metanol	443,5
	[(2S)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]piridin-2-yl)morfolin-2-yl]metanol	443,4
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]-2-(morfolin-4-yl)pirimidín-5-amina	414,5
	1-etil-N-(6-{1H-pirroló[3,2-b]piridin-6-yl}imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl)-1H-pirazol-4-amina	344,9
	2-{4-[[6-(1H-pirroló[3,2-b]piridin-6-yl)imidazo[1,2-a]pirazin-8-yl]amino]-1H-pirazol-1-yl}etan-1-ol	361,6

Ejemplo 3**Ensayo bioquímico de Syk**

5 **[0140]** Un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico estándar de Syk quinasa que puede usarse para ensayar compuestos descritos en esta solicitud es el siguiente.

10 **[0141]** Una Master Mix menos enzima Syk se prepara que contiene 1X Señalización Celular tampón de quinasa (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM beta-glicerofosfato, ditioneitol 2 mM, 0,1 mM Na₃VO₄, 10 mM MgCl₂), Promega PTK 0,5 μM, sustrato de péptido biotinilado 1, 0,01% de caseína, 0,01% de Triton-X100 y 0,25% de glicerol. Se prepara una Master Mix más enzima Syk que contiene 1X de tampón de quinasa de señalización celular, sustrato de péptido biotinilado PTK 0,5 μM, 0,01% de caseína, 0,01% de Triton-X100, 0,25% de glicerol y 0,4 ng/pocillo de enzima Syk. La enzima Syk se adquiere de Cell Signaling Technologies, expresada en baculovirus y es una Syk humana de longitud completa etiquetada con GST N-terminal (número de acceso NM-00377). La proteína Syk se purificó en un solo paso usando glutatión-agarosa. La pureza de la preparación final de proteínas se evaluó mediante SDS-PAGE y tinción con Coomassie. Se prepara una solución de ATP 200 μM en agua y se ajusta a pH 7,4 con 1N NaOH. Se transfiere una cantidad de 1,25 ml de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno costar de 96 pocillos con área ½. Los compuestos se prueban individualmente y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (la concentración inicial es 10⁻¹ μM; dilución 1:2). Una cantidad de 18,75 μL de enzima Master Mix menos (como control negativo) y Master Mix más la enzima se transfieren a los pocillos apropiados en placa de poliestireno costar de área ½ de 96 pocillos. Se añaden 5 μL de ATP 200 μM a esa mezcla en la placa de poliestireno costar de 96 pocillos ½ para una concentración final de ATP de 40 μM. La reacción se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con el tampón de detección Perkin Elmer 1X que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 80 nM y PT66 Ab 4 nM. La placa se lee usando fluorescencia de tiempo resuelto con un Perkin Elmer Envision usando filtro de excitación 330 nm, filtro de emisión de 665 nm, y 2° filtro de emisión de 615 nm. Los valores de Cl₅₀ se calculan posteriormente utilizando un algoritmo de regresión lineal.

Ejemplo 4**30 Ensayo pBLNK (Y96) de células Ramos**

[0142] Otro procedimiento generalizado para un ensayo celular Syk quinasa estándar que se puede usar para probar compuestos descritos en esta solicitud es el siguiente.

35 **[0143]** Las células Ramos se privan de suero a 2 x 10⁶ células/ml en RPMI sin suero durante 1 hora en un matraz vertical T175 Falcon TC. Las células se centrifugaron (1100 rpm x 5 min) y se incubaron a una densidad de 0,5x10⁷ células/ml en presencia de controles de compuesto de ensayo o DMSO durante 1 hora a 37°C. Luego, las células se estimulan incubando con 10 μg/ml de IgM antihumana F(ab)₂ durante 5 minutos a 37°C. Las células se sedimentan, se lisan en 40 μl de tampón de lisis celular y se mezclan con tampón de carga Invitrogen SDS-PAGE. 20 μl de lisado celular para cada muestra están sujetos a SDS-PAGE y transferencia Western con anticuerpo anti-fosfoBLNK (Tyr96) (Tecnología de Señalización Celular n° 3601) para evaluar la actividad Syk y el anticuerpo anti-Syk (Laboratorios de Transducción BD) n° 611116) para controlar la carga de proteína total en cada lisado. Las imágenes se detectan utilizando sistemas de detección secundaria fluorescentes y el software LiCor Odyssey.

45 Ejemplo 5**Ensayo de proliferación de células B**

50 **[0144]** Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar celular de proliferación de células B que puede usarse para ensayar compuestos divulgados en esta solicitud es como sigue.

[0145] Las células B se purifican de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, Cat n° 130-090-862). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 10⁵ células B esplénicas de ratón purificadas durante 30 minutos antes de la adición de 10 μg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates Cat n° 1022-01) en un volumen final de 100 μl. Después de 24 horas de incubación, se agrega 1 μCi ³H-timidina y las placas se incuban 36 horas adicionales antes de la cosecha usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de timidina SPA[3H] (Amersham Biosciences n° RPNQ 0130). La fluorescencia basada en perlas de SPA se cuenta en un contador de microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

60 Ejemplo 6**Ensayo de proliferación de células T**

65 **[0146]** Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de proliferación de células T que puede usarse para probar compuestos descritos en esta solicitud es el siguiente.

[0147] Las células T se purifican de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de células Pan T (Miltenyi Biotech, Cat n° 130-090-861). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con $2,5 \times 10^5$ células T esplénicas de ratón purificadas en un volumen final de 100 μ l en placas planas de fondo transparente prerrecubiertas durante 90 minutos a 37°C con 10 μ g/ml de cada uno de los anticuerpos anti-CD3 (BD n° 553057) y anti-CD28 (BD n° 553294). Después de 24 horas de incubación, se agrega 1 μ Ci 3 H-timidina y las placas se incuban 36 horas adicionales antes de la cosecha utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de timidina SPA[3H] (Amersham Biosciences n° RPNQ 0130). La fluorescencia basada en perlas de SPA se contó en un contador de microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

10 Ejemplo 7

Ensayo de inhibición de CD69

[0148] Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la inhibición de la actividad de las células B que se puede usar para probar los compuestos descritos en esta solicitud es el siguiente.

[0149] El total de esplenocitos de ratón se purifica a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen n° 555899). Los compuestos de prueba se diluyen a DMSO al 0,5% y se incuban con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 μ l en placas de fondo plano y transparente (Falcon 353072) durante 60 minutos a 37°C. Luego, las células se estimulan con la adición de 15 μ g/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), y se incuban durante 16 horas a 37°C, 5% de CO₂. Después de la incubación de 16 h, las células se transfieren a placas de 96 pocillos transparentes de fondo cónico y se sedimentan por centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se prebloquean con CD16/CD32 (BD Pharmingen n° 553142), seguido de tinción triple con CD19-FITC (BD Pharmingen n° 553785), CD69-PE (BD Pharmingen n° 553237) y 7AAD (BD Pharmingen n° 51-68981E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y se bloquean en la población CD19⁺/7AAD⁻. Los niveles de expresión superficial de CD69 en la población cerrada se miden frente a la concentración del compuesto de prueba.

Ejemplo 8

30 Desgranulación de BMMC

[0150] Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la desgranulación de mastocitos de ratón derivados de médula ósea (BMMC) que se puede usar para ensayar compuestos descritos en esta solicitud es el siguiente.

[0151] Mastocitos de médula ósea derivados se cultivaron durante >4 semanas con IL-3 (10 ng/ml) y SCF (10 ng/ml). Se determinó que las células eran >90% de cKit⁺/FceRI⁺ mediante análisis FACS en el momento del uso. Las células (6×10^7 células/50 ml) se privaron de suero en un matraz de cultivo de tejidos T150 durante 16 h en ausencia de IL-3 y SCF que contenía IgE α -DNP a 1 μ g/ml. Las células sensibilizadas durante la noche se lavan dos veces en tampón Tyrodes y se resuspenden a 5×10^6 células/ml. Se colocan 5×10^5 células (100 μ l) en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Falcon 353072) y los compuestos de prueba se diluyen en serie a una concentración final de DMSO al 0,25% en la placa durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. Los pocillos se tratan con un desafío de antígeno DNP-BSA (50 ng/ml) y se incuban durante 30 minutos adicionales a 37°C. Los sobrenadantes se analizan para determinar la liberación de hexosaminidasa versus los pocillos de control. Los sedimentos celulares se lisan y analizan simultáneamente para la liberación total de hexosaminidasa para calcular la liberación específica. Las curvas dosis-respuesta se generan utilizando un ajuste logístico de 4 parámetros y se calculan las CI50.

Ejemplo 9

50 Anafilaxia cutánea pasiva (PCA)

[0152] El siguiente es un procedimiento para un modelo de PCA estándar usado para medir la sensibilización *in vivo* de IgE anti-DNP Ab y el antígeno DNP-BSA para desencadenar la desgranulación de mastocitos y la liberación de reguladores inmunes que causan la permeabilidad vascular aguda controlada por el colorante azul de Evan en el área inflamada en la oreja del ratón.

[0153] Reactivos: *Anti-DNP IgE*: se suministra como 1,2 mg/ml en una solución tamponada de fosfato con BSA para la proteína adicional y azida de esterilidad. Esto se diluye 1:100 en PBS estéril como una reserva de trabajo de 12 μ g/ml que se puede diluir aún más en PBS a la concentración adecuada para inyección. Una dilución 1:5 adicional da una solución final 1:500 a 2,4 ng/ml. (10 μ l/oído = 24 ng). El PBS estéril solo se usará como control negativo. *-DNP-BSA*: se preparará a 4 mg/ml en ddH₂O estéril y se almacenará a una solución de 40°C. Se diluye aún más 1:1 con solución salina estéril antes de su uso. Esta solución o una dilución adicional en solución salina se diluye 1:1 con azul de Evan al 2% en solución salina estéril que se ha filtrado a través de un filtro de 0,02 μ m y se ha vuelto a filtrar antes de la inyección. Para estos experimentos se puede usar una solución final de 0,5 mg/ml de DNP-BSA en azul Evans al 1%. Las inyecciones en la vena de la cola se mantendrán constantes a 200 μ L = 100 μ g en azul de Evan al 1%. *-Tinte azul de Evan*: una reserva al 2% en solución salina se filtrará estéril y se diluirá 1:1 con solución salina DNP-

BSA para una concentración final del 1% para inyección.

Protocolo general de PCA mediante sensibilización intradérmica del oído

5 **[0154]** 1) En d0, los animales, anestesiados con isofluorina, se sensibilizan pasivamente mediante inyecciones intradérmicas de IgE anti-DNP usando una jeringa de insulina de calibre 29. Por convención, el oído derecho recibe 10 µl de inyección intradérmica de IgE anti-DNP mientras que el oído izquierdo recibe PBS. 2) 20 horas después de la sensibilización, la prueba de antígeno se administra mediante inyección intravenosa de DNP-BSA en 200 µl de solución de colorante azul de Evan al 1% en solución salina. Las colas se sumergen en agua tibia antes de la inyección
10 iv para mejorar el éxito. 3) 30 minutos a 2 horas antes de esta prueba de antígeno, el fármaco se administra sc o po en 10% EtOH/20% cremaphor/70% solución salina. 4) Los animales se sacrifican por inhalación de CO₂ 30-60 min después del desafío con el antígeno y se extraen las orejas para extraer el colorante azul de Evan en 500 µl de formamida durante la noche a 65°C. 5) La sangre se obtiene por punción cardíaca justo antes de la dislocación cervical final y se procesa para plasma para proporcionar análisis PK. 6) El tinte azul de Evan se cuantifica leyendo la absorción de 200 µl de solución extraída en placas de microtitulación a 620 nm.

Diseño de estudio de experimento

20 **[0155]** Cada animal tiene un oído sensibilizado a IgE anti-DNP (oído derecho por convención) y un oído de control PBS (oído izquierdo por convención). *Grupos 1-8*: representan el vehículo y los brazos de prueba compuestos; *Grupo 9*: representa el control negativo sin antígeno; *Grupo 10*: representa el control negativo desafiado no sensibilizado; *Grupo 11*: representa el grupo de control negativo no sensibilizado y sin exposición a antígenos (los grupos 9-11 representan controles negativos solo para niveles de fondo y requieren solo un número mínimo de animales por grupo).

25 **[0156]** Los compuestos descritos en los ejemplos anteriores se ensayaron en el ensayo bioquímico Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 3) y algunos de esos compuestos mostraron un valor CI₅₀ menor que o igual a 1 micromolar. Ciertos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 100 nM. Algunos de esos compuestos mostraron un valor CI₅₀ menor que o igual a 10 nM. Algunos de esos compuestos mostraron un valor CI₅₀ menor que o igual a 1 nM.
30

[0157] Algunos de los compuestos descritos en el Ejemplo 2 se ensayaron en el ensayo de proliferación de células B (como se describe en el Ejemplo 5) y mostraron un valor CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar. Ciertos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 1 micromolar.

35 **[0158]** Algunos de esos compuestos no inhibieron la proliferación de células T y tenían valores CI₅₀ mayores que o iguales a 5 micromolar cuando se ensayan en las condiciones descritas en el presente documento (como se describe en el Ejemplo 6).

40 **[0159]** Ciertos compuestos descritos en el presente documento exhibieron valores de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación de células T que fueron al menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces, mayores que los valores de CI₅₀ de esos compuestos para la inhibición de la proliferación de células B.

45 **[0160]** Algunos de los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 7), y exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 10 micromolar. Ciertos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 1 micromolar.

50 **[0161]** Algunos de los compuestos descritos en este documento exhibieron actividad tanto bioquímica como basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos descritos en este documento exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito en este documento (Ejemplo 3) y un valor de CI₅₀ menor o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de células T) descritos aquí (Ejemplos 4, 5, 7 u 8). Ciertos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito aquí (Ejemplo 4) y un valor de CI₅₀ menor o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (que no sea el ensayo de células T) descrito aquí (Ejemplos 4, 5, 7 u 8). Ciertos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor o igual a 0,1 micromolar y un valor de CI₅₀ menor o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en célula (distintos del ensayo de células T) descritos en este documento (Ejemplos 4, 5, 7 u 8).
55

60 **[0162]** Para propósitos de construcción de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones establecidas en lo sucesivo se interpreten de una manera más estrecha que el lenguaje literal de las mismas, y por lo tanto no se pretende que las realizaciones ejemplares de la especificación se lean en las reivindicaciones. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no de limitaciones en el alcance de las reivindicaciones.

65

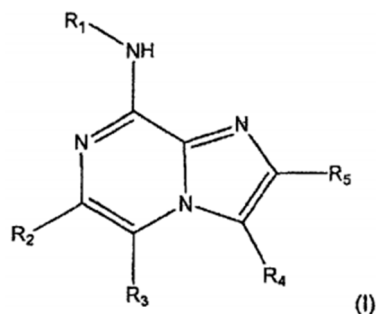
REIVINDICACIONES

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

5

10

15



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

20

R₁ es piridinilo, piridazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R₁ es

25



en donde A es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo que incluye los átomos compartidos con el anillo aromático de 6 miembros;

30

R₂ se elige entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-amino-quinazolina-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo;

35

R₃ es hidrógeno;
R₄ es hidrógeno; y
R₅ es hidrógeno.

40

2. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1, en la que R₁ es piridinilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre

hidroxi;

45

-NR^bR^c en donde R^b se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi y -OC₁-C₄ alquilo y R^c se elige independientemente entre hidrógeno y C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi y -OC₁-C₄ alquilo;

50

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo;

55

-OC₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo;

C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), y -OC₁-C₄ alquilo; y

pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo) y -OC₁-C₄ alquilo

60

3. Al menos una entidad de química de la reivindicación 2, en la que R₁ es piridinilo sustituido con uno o más grupos elegidos entre:

hidroxi;

65

-NR^bR^c en donde R^b se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi y -OC₁-C₄ alquilo y R^c se elige independientemente entre hidrógeno y C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi y -OC₁-C₄ alquilo;

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre hidroxi, -OC₁-C₄ alquilo y C₁-

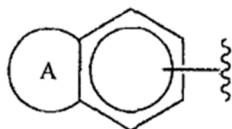
C₄ alquilo;
 -OC₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de hidroxilo, -OC₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo) H, y -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo); y
 C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

4. Al menos una entidad química de la reivindicación 3, en la que R₁ se elige entre (2-metil-2-hidroxiopropoxi)piridin-6-ilo, (2-metoxietoxi)piridinilo, 2-(dimetilamino)etoxi-3-piridinilo, hidroxietoxi-5-piridinilo, (3-metil-3-hidroxiacetidina)piridin-3-ilo, (3-metil-3-hidroxiacetidina)piridin-2-ilo, (3-hidroxiacetidina)piridin-2-ilo, (hidroxidi(metil)etil)-5-piridinilo, (4-metil-4-hidroxi-piperidina)piridin-2-ilo, (3-metil-3-hidroxi-piperidina)piridin-2-ilo, 5-morfolinopiridin-2-ilo, 6-morfolinopiridin-3-ilo, ((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-5-ilo, ((2-hidroxi)etil)(metil)amino)piridin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridinilo y 2-hidroxi-5-piridinilo.

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R₁ es pirazolilo sustituido con uno o dos grupos elegidos entre cicloalquilo, C₁-C₆ alquilo, y C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y -OC₁-C₄ alquilo.

6. Al menos una entidad química de la reivindicación 5, en donde R₁ se elige entre (2-hidroxi)etil-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi)propil-1H-pirazol-4-ilo, (2-metoxi)etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo y 1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo.

7. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1, en la que R₁ es



8. Al menos una entidad química de la reivindicación 7, en donde A es un grupo pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

9. Al menos una entidad de química de la reivindicación 8, en la que el grupo imidazolilo está sustituido con C₁-C₆ alquilo.

10. Al menos una entidad química de la reivindicación 7, en la que R₁ se selecciona de 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, benzoxazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzotiazol-5-ilo.

11. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R₂ se elige entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo.

12. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R₂ se elige entre 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo y 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo.

13. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula I se elige entre:

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzoxazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzoxazol-5-amina;
 5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-ol;
 N-{imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-6-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metoxipiridin-4-amina;
 2-(4-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 3-(4-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-(2-metoxi)etil-1H-pirazol-4-amina;

1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-pirazol-4-amina;
 N-[6-(1,3-benzoxazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 N-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-5-amina;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-indazol-6-amina;
 5 N-[6-(3-aminoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,3-benzotiazol-5-amina;
 6-{8-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 N-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metoxipiridin-4-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-amina;
 1-metil-N-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-amina;
 10 3-ciclopropil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1H-pirazol-5-amina;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 N-[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 5-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpiridina-2,5-diamina;
 2-[(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)(metil)amino]etan-1-ol;
 15 2-(4-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 6-(8-[[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 2-(4-[[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina;
 20 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina;
 2-(4-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]piridin-3-amina;
 2-[(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)oxi]etan-1-ol;
 3,3-dimetil-6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilazetidina-3-ol;
 25 2-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol;
 1-[(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-ol;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 30 2-[(6-[[5-(1H-indazol-6-il)pirazolol[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]piridin-3-il)(metil)amino]etan-1-ol;
 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 2-[(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)(metil)amino]etan-1-ol;
 1-(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
 1-(5-[[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)azetidina-3-ol;
 35 6-(8-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 6-[8-[[6-(2-hidroxi)etil](metil)amino]piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxa-3-ona;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-amina;
 40 N-[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
 1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)azetidina-3-ol; y
 N-[6-(5-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-3-amina,
 (3S)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-ol,
 (3R)-1-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)-3-metilpiperidina-3-ol,
 [(2R)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol y
 [(2S)-4-(5-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

15. Al menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Syk.

16. Al menos una entidad química según la reivindicación 15, en la que el paciente es un humano.

17. La al menos una entidad química según la reivindicación 15, en la que una cantidad efectiva de dicha al menos una entidad química se administra mediante un método elegido por vía intravenosa, intramuscular y parenteral.

18. La al menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 15, en la que una cantidad efectiva de dicha al menos una entidad química se administra por vía oral.

19. Al menos una entidad química según la reivindicación 15, en la que la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad Syk se selecciona del grupo que consiste en cáncer, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARD), una enfermedad

inflamatoria inducida por alergia, esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, reacción inflamatoria aguda, trastorno alérgico y enfermedad renal poliquística.

5 **20.** La al menos una entidad química según la reivindicación 19, en la que la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad Syk es el linfoma de células B y la leucemia.

10 **21.** Un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en condiciones que permitan detectar la actividad de Syk, detectar un nivel de actividad de Syk en la muestra, y a partir de ahí determinar la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

15 **22.** Un método para inhibir la actividad de las células B que comprende poner en contacto las células que expresan Syk con al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable la actividad de las células B *in vitro*.

20 **23.** Un método para inhibir la hidrólisis de ATP, que comprende poner en contacto las células que expresan Syk con al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

25

30

35

40

45

50

55

60

65