Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 07-58494

54. TITULO: **DETERMINADAS IMIDAZOL1,2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS, METODO DE PREPARACION Y METODO DE USO DE LAS MISMAS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 487/04** // A61K31/498 A61P29/00 // A61P35/00 A61P37/00.

71. SOLICITANTE: **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO: **36 East Industrial Road, Branford, CT 06405, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 08 JUN. 2007

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-058494- -00000-0000
Fecha: 2007-06-08 14:56:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: CGI PHARMACEUTICALS, INC

Dirección: 36 East Industrial Road, Branford, CT 06405, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Branford, Connecticut, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ] Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: info@castellanosvco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ] Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Kevin CURRIE; Jeffrey E. KROPF; James W. DARROW; Robert W. DESIMONE

Dirección: 9 Overlook Drive, North Branford, CT 06471, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
203 Greens Farm Road, Branford, CT 06405, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4 Dinatale Drive, Wallingford, CT 06492, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
37 Gina Drive, Durham, CT 06422, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Nacionalidad o Domicilio Británica, Estadounidense

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/040730 Fecha 10/11/2005

Publicación Internacional No. WO 2006/053121 A3 Fecha 18/05/2006

(6) Título (54) DETERMINADAS IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 487/04 A61K 31/4985 // A61P 9/00 // A61P 35/00 A61P 27/00

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	10/11/2004	10/985,023
US	24/11/2004	60/630,645
US	24/11/2004	60/630,860
US	24/11/2004	60/630,861

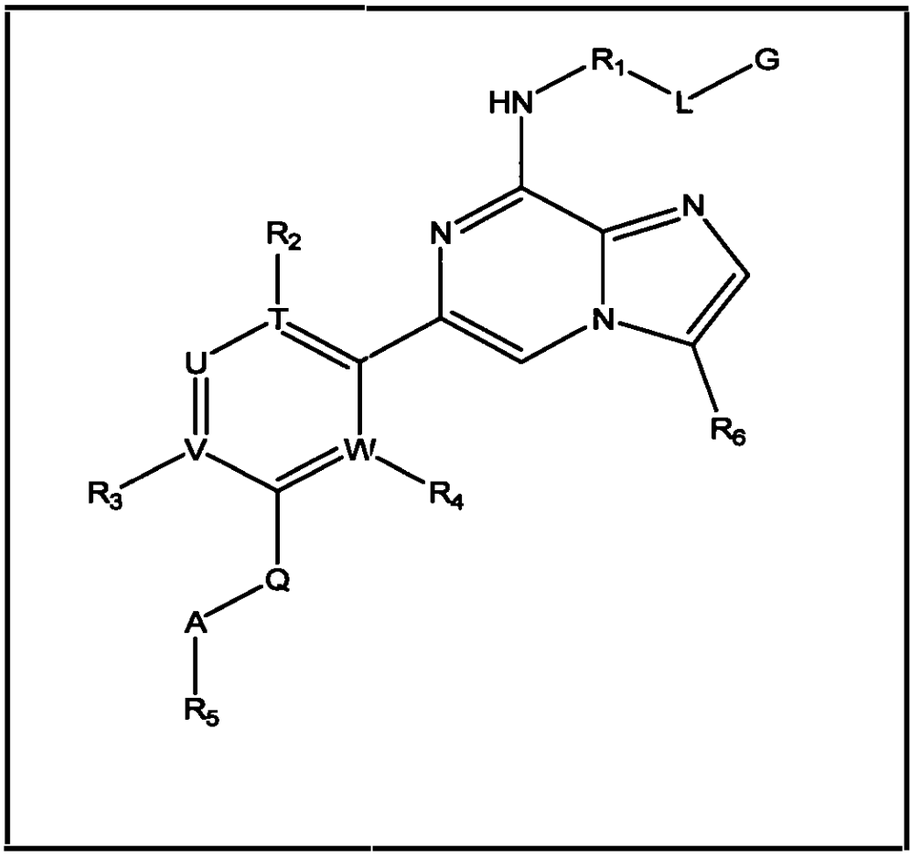
(9) Comprobante de pago No. 07-46,227 **Fecha** Junio 7 de 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros **Tarjeta de Propietario y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

08 JUN. 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/zca - P1501

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-058494- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 14:56:26 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 46,227
FECHA : JUNIO 7 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63492100	07/06/2007	3,988,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/053121 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040730

(22) International Filing Date:
10 November 2005 (10.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

10/985,023	10 November 2004 (10.11.2004)	US
60/630,645	24 November 2004 (24.11.2004)	US
60/630,860	24 November 2004 (24.11.2004)	US
60/630,861	24 November 2004 (24.11.2004)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: CGI PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 36 East Industrial Road, Branford, CT 06405 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CURRIE, Kevin, S. [GB/US]; 9 Overlook Drive, North Branford, CT 06471 (US). KROPF, Jeffrey, E. [US/US]; 203 Greens Farm Road, Branford, CT 06405 (US). DARROW, James, W. [US/US]; 4 Dinatale Drive, Wallingford, CT 06492 (US). DESIMONE, Robert, W. [US/US]; 37 Gina Drive, Durham, CT 06422 (US).

(74) Agent: GARRETT, Arthur, S.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner LLP, 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001 (US).

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

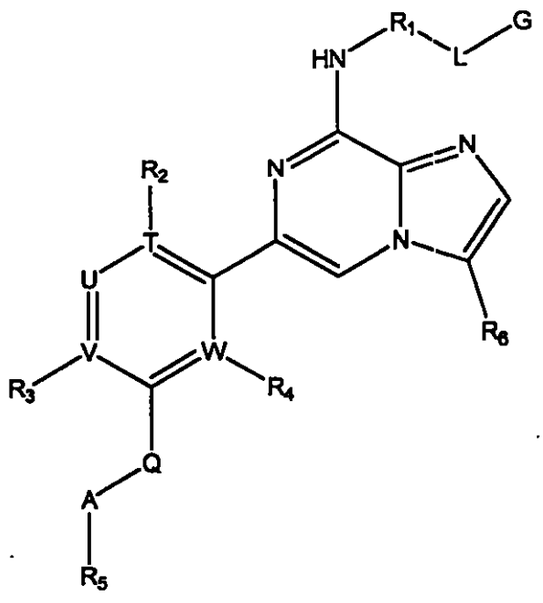
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
26 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMIDAZO[1,2-A]PYRAZIN-8-YLAMINES USEFUL AS MODULATORS OF KINASE ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: Chemical entities chosen from compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, are described herein. Pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity of Formula (I), together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers adjuvants, and excipients, are described. Methods of treating patients suffering from certain diseases responsive to inhibition of Btk activity and/or B-cell proliferation are described. Methods for determining the presence of Btk in a sample are described.

WO 2006/053121 A3

Certain Imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamines, Method of Making, and Method of Use Thereof

[0001] This application claims priority to U.S. Application No. 10/985,023, filed November 10, 2004; Application No. 60/630,860, filed November 24, 2004; Application No. 60/630,645, filed November 24, 2004; and Application No. 60/630,861, filed November 24, 2004, each of which is incorporated herein by reference.

[0002] Provided herein are certain imidazo[1,2-a]pyrazinylamines and related compounds, compositions comprising such compounds, and methods of their use.

[0003] Protein kinases, the largest family of human enzymes, encompass well over 500 proteins. Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) is a member of the Tec family of tyrosine kinases, and is a regulator of early B-cell development as well as mature B-cell activation, signaling and survival.

[0004] B-cell signaling through the B-cell receptor (BCR) leads to a wide range of biological outputs, which in turn depend on the developmental stage of the B-cell. The magnitude and duration of BCR signals must be precisely regulated. Aberrant BCR-mediated signaling can cause disregulated B-cell activation and/or the formation of pathogenic auto-antibodies leading to multiple autoimmune and/or inflammatory diseases. Mutation of Btk in humans results in X-linked agammaglobulinaemia (XLA). This disease is associated with the impaired maturation of B-cells, diminished immunoglobulin production, compromised T-cell-independent immune responses and marked attenuation of the sustained calcium sign upon BCR stimulation.

[0005] Evidence for the role of Btk in allergic disorders and/or autoimmune disease and/or inflammatory disease has been established in Btk-deficient mouse models. For example, in standard murine preclinical models of systemic lupus erythematosus (SLE), Btk deficiency has been shown to result in a marked amelioration of disease progression. Moreover, Btk deficient mice are also resistant to developing collagen-induced arthritis and are less susceptible to Staphylococcus-induced arthritis.

[0006] A large body of evidence supports the role of B-cells and the humoral immune system in the pathogenesis of autoimmune and/or inflammatory diseases. Protein-based therapeutics (such as Rituxan) developed to deplete B-cells, represent an important approach to the treatment of a number of autoimmune and/or inflammatory diseases. Because of Btk's role in B-cell activation, inhibitors of Btk can be useful as inhibitors of B-cell mediated pathogenic activity (such as autoantibody production).

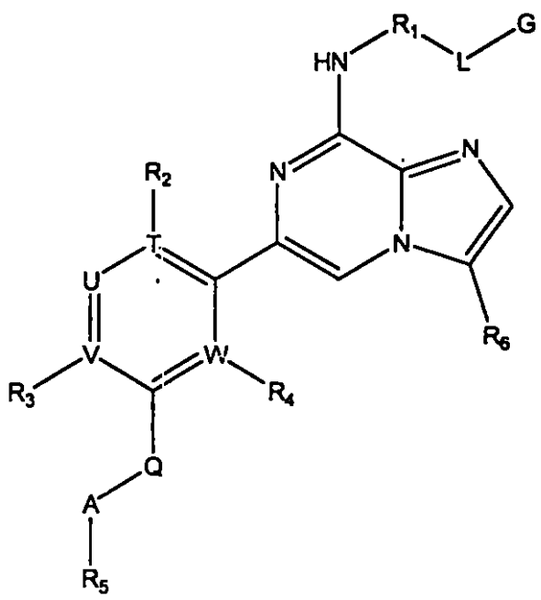
[0007] Btk is also expressed in mast cells and monocytes and has been shown to be important for the function of these cells. For example, Btk deficiency in mice is associated with impaired IgE-mediated mast cell activation (marked diminution of TNF-alpha and other inflammatory cytokine release), and Btk deficiency in humans is associated with greatly reduced TNF-alpha production by activated monocytes.

[0008] Thus, inhibition of Btk activity can be useful for the treatment of allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases including, but not limited to: SLE, rheumatoid arthritis, multiple vasculitides, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), myasthenia gravis, allergic rhinitis, multiple sclerosis (MS), transplant rejection, Type I diabetes, membranous nephritis, inflammatory bowel disease, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune thyroiditis, cold and warm agglutinin diseases, Evan's syndrome, hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP), sarcoidosis, Sjogren's syndrome, peripheral neuropathies (e.g. Guillain-Barre syndrome), pemphigus vulgaris, and asthma.

[0009] In addition, Btk has been reported to play a role in controlling B-cell survival in certain B-cell cancers. For example, Btk has been shown to be important for the survival of BCR-Abl-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia cells. Thus inhibition of Btk activity can be useful for the treatment of B-cell lymphoma and leukemia.

[0010] Modulators of kinase activity which may generally be described as imidazo[1,2-a]pyrazinylamines are provided herein.

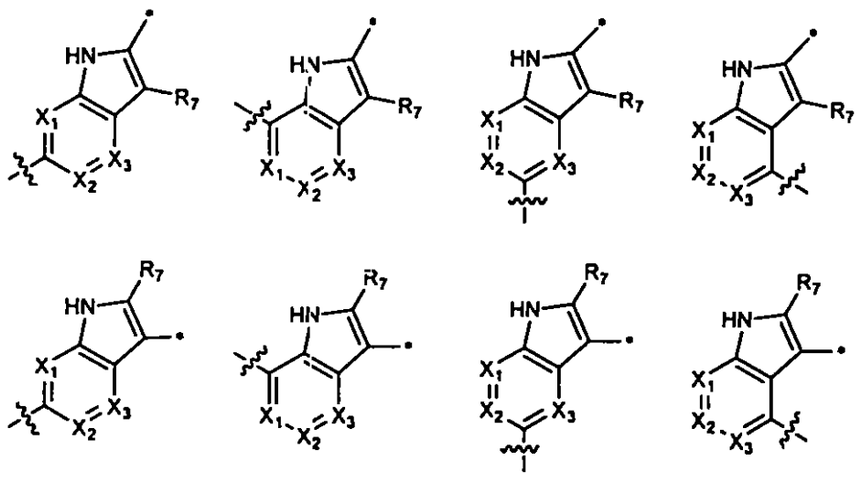
[0011] Provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1:

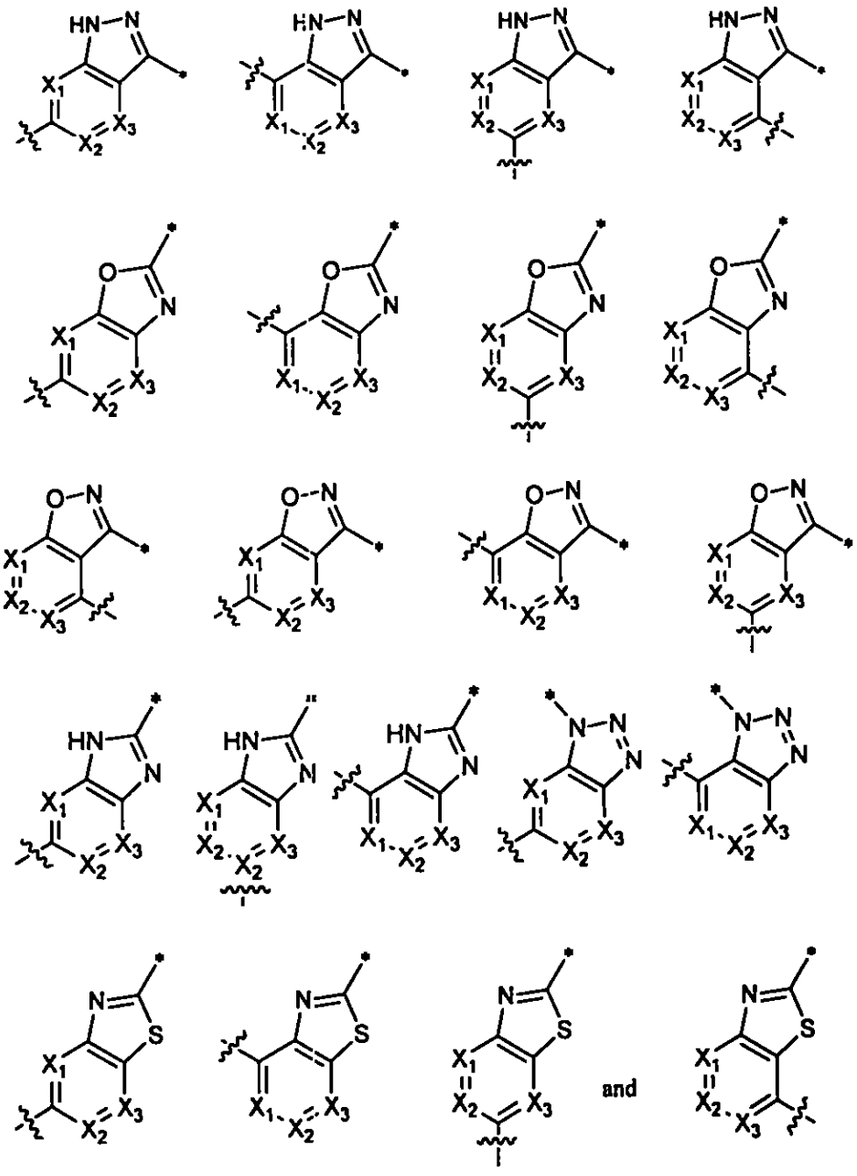


(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R_1 is chosen from optionally substituted phenylene, optionally substituted pyridylidene, optionally 2-oxo-1,2-dihydropyridinyl,





wherein * indicates the point of attachment to the group –L-G and the broken bond indicates the point of attachment to the amino group; and wherein X_1 is chosen from N and CR_7; X_2 is chosen from N and CR_7; and X_3 is chosen from N and CR_7; wherein no more than one of X_1, X_2, and X_3 is N and wherein R_7 is chosen from hydrogen, hydroxy, cyano, halo, optionally substituted lower alkyl, and optionally substituted lower alkoxy;

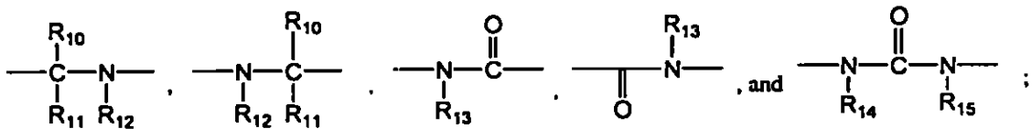
L is chosen from a covalent bond, optionally substituted C_1-C_4alkylene, -O-, -O-(optionally substituted C_1-C_4alkylene)-, -(C=O)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=O)-, (SO)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO)-; (SO_2)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)- wherein R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, -$NR_{16}R_{17}$, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl wherein R_{16} and R_{17} are independently chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; or when L is chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9) then-R_9 and R_{16}, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S and R_{17} is chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

T, V, and W are chosen from C and N and U is chosen from –CH and N, provided that at most one of T, U, V and W is N;

R_2, R_3, and R_4 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy, provided that at least one of R_2, R_3, and R_4 is not hydrogen when A is a covalent bond, G is -$NR_{16}R_{17}$ and L is not chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)-, and R_2, R_3, or R_4 is absent when the respective T, V, or W to which it is bound, is N;

Q is chosen from



;

wherein

R_{10} and R_{11} are independently chosen from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 haloalkyl; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently chosen from hydrogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

phenyl,

substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl),

heteroaryl, and

substituted heteroaryl chosen from mono-, di-, and tri-substituted heteroaryl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl);

A is chosen from a covalent bond and -(CH=CH)-;

R_5 is chosen from optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, and heterocycloalkyl.

[0012] Also provided is a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

[0013] Also provided is a packaged pharmaceutical composition, comprising

a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients; and

instructions for using the composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity.

[0014] Also provided is a method for treating a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0015] Also provided is a method for treating a patient having a disease chosen from cancer, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0016] Also provided is a method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy with a chemotherapeutic agent an amount of at least one chemical entity described herein, sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent.

[0017] Also provided is a method of reducing medication error and enhancing therapeutic compliance of a patient being treated for a disease responsive to inhibition of Btk activity, the method comprising providing a packaged pharmaceutical preparation described herein wherein the instructions additionally include contraindication and adverse reaction information pertaining to the packaged pharmaceutical composition.

[0018] Also provided is a method for inhibiting ATP hydrolysis, the method comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity described herein in an amount sufficient to detectably decrease the level of ATP hydrolysis *in vitro*.

[0019] Also provided is a method for determining the presence of Btk in a sample, comprising contacting the sample with at least one chemical entity described

herein under conditions that permit detection of Btk activity, detecting a level of Btk activity in the sample, and therefrom determining the presence or absence of Btk in the sample.

[0020] Also provided is a method for inhibiting B-cell activity comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity described herein, in an amount sufficient to detectably decrease B-cell activity *in vitro*.

[0021] Also provided is the use of at least one chemical entity described herein for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity.

[0022] Also provided is a method for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising including in said medicament at least one chemical entity described herein.

[0023] As used herein, when any variable occurs more than one time in a chemical formula, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. In accordance with the usual meaning of "a" and "the" in patents, reference, for example, to "a" kinase or "the" kinase is inclusive of one or more kinases.

[0024] Formula 1 includes all subformulae thereof. For example Formula 1 includes compounds of Formulae 1 to 4.

[0025] A dash ("-") that is not between two letters or symbols is used to indicate a point of attachment for a substituent. For example, $-CONH_2$ is attached through the carbon atom.

[0026] By "optional" or "optionally" is meant that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted alkyl" encompasses both "alkyl" and "substituted alkyl" as defined below. It will be understood by those skilled in the art, with respect to any group containing one or more substituents, that such groups are not intended to introduce any substitution or substitution patterns that are sterically impractical, synthetically non-feasible and/or inherently unstable.

[0027] "Alkyl" encompasses straight chain and branched chain having the indicated number of carbon atoms, usually from 1 to 20 carbon atoms, for example 1 to 8 carbon atoms, such as 1 to 6 carbon atoms. For example C_1-C_6alkyl encompasses both straight and branched chain alkyl of from 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 3-methylpentyl, and the like. Alkylene is another subset of alkyl, referring to the same residues as alkyl, but having two points of attachment. Alkylene groups will usually have from 2 to 20 carbon atoms, for example 2 to 8 carbon atoms, such as from 2 to 6 carbon atoms. For example, C_0 alkylene indicates a covalent bond and C_1 alkylene is a methylene group. When an alkyl residue having a specific number of carbons is named, all geometric isomers having that number of carbons are intended to be encompassed; thus, for example, "butyl" is meant to include n-butyl, sec-butyl, isobutyl and t-butyl; "propyl" includes n-propyl and isopropyl. "Lower alkyl" refers to alkyl groups having one to four carbons.

[0028] "Alkenyl" refers to an unsaturated branched or straight-chain alkyl group having at least one carbon-carbon double bond derived by the removal of one hydrogen atom from a single carbon atom of a parent alkene. The group may be in either the *cis* or *trans* conformation about the double bond(s). Typical alkenyl groups include, but are not limited to, ethenyl; propenyls such as prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl, cycloprop-1-en-1-yl; cycloprop-2-en-1-yl; butenyls such as but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-methyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, cyclobut-1-en-1-yl, cyclobut-1-en-3-yl, cyclobuta-1,3-dien-1-yl; and the like. In certain embodiments, an alkenyl group has from 2 to 20 carbon atoms and in other embodiments, from 2 to 6 carbon atoms.

[0029] "Alkynyl" refers to an unsaturated branched or straight-chain alkyl group having at least one carbon-carbon triple bond derived by the removal of one hydrogen atom from a single carbon atom of a parent alkyne. Typical alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl; propynyls such as prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl; butynyls such as but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl; and the

like. In certain embodiments, an alkynyl group has from 2 to 20 carbon atoms and in other embodiments, from 3 to 6 carbon atoms.

[0030] "Cycloalkyl" indicates a non-aromatic carbocyclic ring, usually having from 3 to 7 ring carbon atoms. The ring may be saturated or have one or more carbon-carbon double bonds. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, and cyclohexenyl, as well as bridged and caged saturated ring groups such as norbornane.

[0031] By "alkoxy" is meant an alkyl group of the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy, and the like. Alkoxy groups will usually have from 1 to 6 carbon atoms attached through the oxygen bridge. "Lower alkoxy" refers to alkoxy groups having one to four carbons.

[0032] "Mono- and di-alkylcarboxamide" encompasses a group of the formula $-(C=O)NR_aR_b$ where R_a and R_b are independently chosen from hydrogen and alkyl groups of the indicated number of carbon atoms, provided that R_a and R_b are not both hydrogen.

[0033] By "alkylthio" is meant an alkyl group of the indicated number of carbon atoms attached through a sulfur bridge.

[0034] "Acyl" refers to the groups (alkyl)-C(O)-; (cycloalkyl)-C(O)-; (aryl)-C(O)-; (heteroaryl)-C(O)-; and (heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl are as described herein. Acyl groups have the indicated number of carbon atoms, with the carbon of the keto group being included in the numbered carbon atoms. For example a C_2 acyl group is an acetyl group having the formula $CH_3(C=O)$-.

[0035] By "alkoxycarbonyl" is meant an ester group of the formula (alkoxy)(C=O)- attached through the carbonyl carbon wherein the alkoxy group has the indicated number of carbon atoms. Thus a C_1-C_6alkoxycarbonyl group is an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms attached through its oxygen to a carbonyl linker.

[0036] By "amino" is meant the group $-NH_2$.

[0037] "Mono- and di-(alkyl)amino" encompasses secondary and tertiary alkyl amino groups, wherein the alkyl groups are as defined above and have the indicated number of carbon atoms. The point of attachment of the alkylamino group is on the nitrogen. Examples of mono- and di-alkylamino groups include ethylamino, dimethylamino, and methyl-propyl-amino.

[0038] "Mono- and di-(alkyl)aminoalkyl" encompasses mono- and di-(alkyl)amino as defined above linked to an alkyl group.

[0039] By "amino(alkyl)" is meant an amino group linked to an alkyl group having the indicated number of carbons. Similarly "hydroxyalkyl" is a hydroxy group linked to an alkyl group.

[0040] The term "aminocarbonyl" refers to the group $-CONR^bR^c$, where

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c taken together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycloalkyl which optionally includes 1 or 2 additional heteroatoms selected from O, N, and S in the heterocycloalkyl ring;

where each substituted group is independently substituted with one or more substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1$-C_4 alkyl, $-OC_1$-C_4 alkylphenyl, $-C_1$-C_4 alkyl-OH, $-OC_1$-C_4 haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alkyl-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-NH(C_1$-C_4 alkyl), $-N(C_1$-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), $-NH(C_1$-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alkyl, $-CON(C_1$-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-CONH(C_1$-C_4 alkyl), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), $-N(C_1$-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), $-N(C_1$-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), $-C(O)C_1$-C_4 alkyl, $-C(O)C_1$-C_4 phenyl, $-C(O)C_1$-C_4 haloalkyl, $-OC(O)C_1$-C_4 alkyl, $-SO_2(C_1$-C_4 alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2(C_1$-C_4 haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_4 alkyl), $-SO_2NH$(phenyl), $-NHSO_2(C_1$-C_4 alkyl), $-NHSO_2$(phenyl), and $-NHSO_2(C_1$-C_4 haloalkyl).

[0041] "Aryl" encompasses:

5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings, for example, benzene;

bicyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, naphthalene, indane, and tetralin; and

tricyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, fluorene.

For example, aryl includes 5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings fused to a 5- to 7-membered cycloalkyl ring or a 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or more heteroatoms chosen from N, O, and S. For such fused, bicyclic ring systems wherein only one of the rings is a carbocyclic aromatic ring, the point of attachment may be at the carbocyclic aromatic ring or the other ring. Bivalent radicals formed from substituted benzene derivatives and having the free valences at ring atoms are named as substituted phenylene radicals. Bivalent radicals derived from univalent polycyclic hydrocarbon radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the carbon atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a naphthyl group with two points of attachment is termed naphthylidene. Aryl, however, does not encompass or overlap in any way with heteroaryl, separately defined below. Hence, if one or more carbocyclic aromatic rings is fused with a heterocycloalkyl aromatic ring, the resulting ring system is heteroaryl, not aryl, as defined herein.

[0042] The term "aryloxy" refers to the group -O-aryl.

[0043] The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo, and the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

[0044] "Haloalkyl" indicates alkyl as defined above having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen atoms, up to the maximum allowable number of halogen atoms. Examples of haloalkyl include, but are not limited to, trifluoromethyl, difluoromethyl, 2-fluoroethyl, and penta-fluoroethyl.

[0045] "Heteroaryl" encompasses:

5- to 7-membered aromatic, monocyclic rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or in certain embodiments, from 1 to 3,

heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon; and

bicyclic heterocycloalkyl rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or in certain embodiments, from 1 to 3, heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon and wherein at least one heteroatom is present in an aromatic ring.

For example, heteroaryl includes a 5- to 7-membered heterocycloalkyl, aromatic ring fused to a 5- to 7-membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring. For such fused, bicyclic heteroaryl ring systems wherein only one of the rings contains one or more heteroatoms, the point of attachment may be at either ring. When the total number of S and O atoms in the heteroaryl group exceeds 1, those heteroatoms are not adjacent to one another. In certain embodiments, the total number of S and O atoms in the heteroaryl group is not more than 2. In certain embodiments, the total number of S and O atoms in the aromatic heterocycle is not more than 1. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 2,3-pyrazolinyl, 2,4-imidazolinyl, isoxazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, thiadiazolinyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiophenyl, furanyl, benzofuranyl, benzoimidazolinyl, indolinyl, pyridizinyl, triazolyl, quinolinyl, pyrazolyl, and 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline. Bivalent radicals derived from univalent heteroaryl radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a pyridyl group with two points of attachment is a pyridylidene. Heteroaryl does not encompass or overlap with aryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, as defined herein

[0046] Substituted heteroaryl also includes ring systems substituted with one or more oxide (-O$^-$) substituents, such as pyridinyl N-oxides.

[0047] In the term "heteroaralkyl," heteroaryl and alkyl are as defined herein, and the point of attachment is on the alkyl group. This term encompasses, but is not limited to, pyridylmethyl, thiophenylmethyl, and (pyrrolyl)1-ethyl.

[0048] By "heterocycloalkyl" is meant a single, non-aromatic ring, usually with 3 to 7 ring atoms, containing at least 2 carbon atoms in addition to 1-3

heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, as well as combinations comprising at least one of the foregoing heteroatoms. The ring may be saturated or have one or more carbon-carbon double bonds. Suitable heterocycloalkyl groups include, for example (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyrrolinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperdyl, and 2,5-piperzinyl. Morpholinyl groups are also contemplated, including 2-morpholinyl and 3-morpholinyl (numbered wherein the oxygen is assigned priority 1). Substituted heterocycloalkyl also includes ring systems substituted with one or more oxo (=0) or oxide ($-O^-$) substituents, such as piperidinyl N-oxide, morpholinyl-N-oxide, 1-oxo-1-thiomorpholinyl and 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl.

[0049] "Heterocycloalkyl" also includes bicyclic ring systems wherein one non-aromatic ring, usually with 3 to 7 ring atoms, contains at least 2 carbon atoms in addition to 1-3 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, as well as combinations comprising at least one of the foregoing heteroatoms; and the other ring, usually with 3 to 7 ring atoms, optionally contains 1-3 heteratoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen and is not-aromatic.

[0050] As used herein, "modulation" refers to a change in kinase activity as a direct or indirect response to the presence of compounds of Formula 1, relative to the activity of the kinase in the absence of the compound. The change may be an increase in activity or a decrease in activity, and may be due to the direct interaction of the compound with the kinase, or due to the interaction of the compound with one or more other factors that in turn affect kinase activity. For example, the presence of the compound may, for example, increase or decrease kinase activity by directly binding to the kinase, by causing (directly or indirectly) another factor to increase or decrease the kinase activity, or by (directly or indirectly) increasing or decreasing the amount of kinase present in the cell or organism.

[0051] The term "sulfanyl" includes the groups: -S-(optionally substituted $(C_1\text{-}C_6)$alkyl), -S-(optionally substituted aryl), -S-(optionally substituted heteroaryl), and -S-(optionally substituted heterocycloalkyl). Hence, sulfanyl includes the group $C_1\text{-}C_6$ alkylsulfanyl.

[0052] The term "sulfinyl" includes the groups: -S(O)-(optionally substituted $(C_1\text{-}C_6)$alkyl), -S(O)-optionally substituted aryl), -S(O)-optionally substituted

heteroaryl), -S(O)-(optionally substituted heterocycloalkyl); and -S(O)-(optionally substituted amino).

[0053] The term "sulfonyl" includes the groups: -$S(O_2)$-(optionally substituted (C_1-C_6)alkyl), -$S(O_2)$-optionally substituted aryl), -$S(O_2)$-optionally substituted heteroaryl), -$S(O_2)$-(optionally substituted heterocycloalkyl) ,-$S(O_2)$-(optionally substituted alkoxy), -$S(O_2)$-optionally substituted aryloxy), -$S(O_2)$-optionally substituted heteroaryloxy), -$S(O_2)$-(optionally substituted heterocyclyloxy); and -$S(O_2)$-(optionally substituted amino).

[0054] The term "substituted", as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or group is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valence is not exceeded. When a substituent is oxo (i.e., =O) then 2 hydrogens on the atom are replaced. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds or useful synthetic intermediates. A stable compound or stable structure is meant to imply a compound that is sufficiently robust to survive isolation from a reaction mixture, and subsequent formulation as an agent having at least practical utility. Unless otherwise specified, substituents are named into the core structure. For example, it is to be understood that when (cycloalkyl)alkyl is listed as a possible substituent, the point of attachment of this substituent to the core structure is in the alkyl portion.

[0055] The terms "substituted" alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl, unless otherwise expressly defined, refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), -SR^b, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, -NR^bR^c, halo, cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, and heteroaryl), -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$, and -$NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -NHSO_2(C_1-C_4 alkyl), -NHSO_2(phenyl), and -NHSO_2(C_1-C_4 haloalkyl).

[0056] The term "substituted acyl" refers to the groups (substituted alkyl)-C(O)-; (substituted cycloalkyl)-C(O)-; (substituted aryl)-C(O)-; (substituted heteroaryl)-C(O)-; and (substituted heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl, refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), -SR^b, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, -NR^bR^c, halo, cyano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$, and -$NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0057] The term "substituted alkoxy" refers to alkoxy wherein the alkyl constituent is substituted (i.e., -O-(substituted alkyl)) wherein "substituted alkyl" refers to alkyl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkylphenyl, $-C_1-C_4$ alkyl-OH, $-OC_1-C_4$ haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alkyl-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-NH(C_1-C_4$ alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), $-NH(C_1-C_4$ alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-CONH(C_1-C_4$ alkyl), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alkyl), -NHC(O)(phenyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(phenyl), $-C(O)C_1-C_4$ alkyl, $-C(O)C_1-C_4$ phenyl, $-C(O)C_1-C_4$ haloalkyl, $-OC(O)C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2NH$(phenyl), $-NHSO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-NHSO_2$(phenyl), and $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalkyl). In some embodiments, a substituted alkoxy group is "polyalkoxy" or -O-(optionally substituted alkylene)-(optionally substituted alkoxy), and includes groups such as $-OCH_2CH_2OCH_3$, and residues of glycol ethers such as polyethyleneglycol, and $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, where x is an integer of 2-20, such as 2-10, and for example, 2-5. Another substituted alkoxy group is hydroxyalkoxy or

$-OCH_2(CH_2)_yOH$, where y is an integer of 1-10, such as 1-4.

[0058] The term "substituted alkoxycarbonyl" refers to the group (substituted alkyl)-O-C(O)- wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein substituted refers to alkyl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkylphenyl, $-C_1-C_4$ alkyl-OH, $-OC_1-C_4$ haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alkyl-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-NH(C_1-C_4$ alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), $-NH(C_1-C_4$ alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-CONH(C_1-C_4$ alkyl), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alkyl), -NHC(O)(phenyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(phenyl), $-C(O)C_1-C_4$ alkyl, $-C(O)C_1-C_4$ phenyl, $-C(O)C_1-C_4$ haloalkyl, $-OC(O)C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alkyl),

-SO_2NH(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0059] The term "substituted amino" refers to the group $-NHR^d$ or $-NR^dR^e$ wherein R^d is chosen from: hydroxy, optionally substitued alkoxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted acyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl, and wherein R^e is chosen from: optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted acyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl, and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH,

-OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -$OC(O)C_1$-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl); and

wherein optionally substituted acyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl are as defined herein.

[0060] The term "substituted amino" also refers to N-oxides of the groups –NHR^d, and NR^dR^d each as described above. N-oxides can be prepared by treatment of the corresponding amino group with, for example, hydrogen peroxide or m-chloroperoxybenzoic acid. The person skilled in the art is familiar with reaction conditions for carrying out the N-oxidation.

[0061] "Carbamimidoyl" refers to the group -C(=NH)-NH_2.

[0062] "Substituted carbamimidoyl" refers to the group -$C(=NR^e)$-NR^fR^g where R^e, R^f, and R^g is independently chosen from: hydrogen optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocycloalkyl, provided that at least one of R^e, R^f, and R^g is not hydrogen and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), -SR^b, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, -NR^bR^c, halo, cyano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$, and -$NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -CC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -NHSO_2(C_1-C_4 alkyl), -NHSO_2(phenyl), and -NHSO_2(C_1-C_4 haloalkyl).

[0063] Compounds of Formula 1 include, but are not limited to, optical isomers of compounds of Formula 1, racemates, and other mixtures thereof. In those situations, the single enantiomers or diastereomers, i.e., optically active forms, can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using, for example a chiral high-pressure liquid chromatography (HPLC) column. In addition, compounds of Formula 1 include Z- and E- forms (or *cis*- and *trans*- forms) of compounds with carbon-carbon double bonds. Where compounds of Formula 1 exists

in various tautomeric forms, chemical entities of the present invention include all tautomeric forms of the compound.

[0064] Chemical entities of the present invention include, but are not limited to compounds of Formula 1 and all pharmaceutically acceptable forms thereof. Pharmaceutically acceptable forms of the compounds recited herein include pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms (including polymorphs and clathrates), chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof. In certain embodiments, the compounds described herein are in the form of pharmaceutically acceptable salts. Hence, the terms "chemical entity" and "chemical entities" also encompass pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures.

[0065] "Pharmaceutically acceptable salts" include, but are not limited to salts with inorganic acids, such as hydrochlorate, phosphate, diphosphate, hydrobromate, sulfate, sulfinate, nitrate, and like salts; as well as salts with an organic acid, such as malate, maleate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, acetate, lactate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, benzoate, salicylate, stearate, and alkanoate such as acetate, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ where n is 0-4, and like salts. Similarly, pharmaceutically acceptable cations include, but are not limited to sodium, potassium, calcium, aluminum, lithium, and ammonium.

[0066] In addition, if the compound of Formula 1 is obtained as an acid addition salt, the free base can be obtained by basifying a solution of the acid salt. Conversely, if the product is a free base, an addition salt, particularly a pharmaceutically acceptable addition salt, may be produced by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies that may be used to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts.

[0067] As noted above, prodrugs also fall within the scope of chemical entities, for example ester or amide derivatives of the compounds of Formula 1. The term "prodrugs" includes any compounds that become compounds of Formula 1 when administered to a patient, e.g., upon metabolic processing of the prodrug. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate, and benzoate and like

derivatives of functional groups (such as alcohol or amine groups) in the compounds of Formula 1.

[0068] The term "solvate" refers to the chemical entity formed by the interaction of a solvent and a compound. Suitable solvates are pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates, including monohydrates and hemi-hydrates.

[0069] The term "chelate" refers to the chemical entity formed by the coordination of a compound to a metal ion at two (or more) points.

[0070] The term "non-covalent complex" refers to the chemical entity formed by the interaction of a compound and another molecule wherein a covalent bond is not formed between the compound and the molecule. For example, complexation can occur through van der Waals interactions, hydrogen bonding, and electrostatic interactions (also called ionic bonding).

[0071] The term "active agent" is used to indicate a chemical entity which has biological activity. In certain embodiments, an "active agent" is a compound having pharmaceutical utility. For example an active agent may be an anti-cancer therapeutic.

[0072] The term "therapeutically effective amount" of a chemical entity of this invention means an amount effective, when administered to a human or non-human patient, to provide a therapeutic benefit such as amelioration of symptoms, slowing of disease progression, or prevention of disease e.g., a therapeutically effective amount may be an amount sufficient to decrease the symptoms of a disease responsive to Btk inhibition. In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to reduce cancer symptoms, the symptoms of an allergic disorder, the symptoms of an autoimmune and/or inflammatory disease, or the symptoms of an acute inflammatory reaction. In some embodiments a therapeutically effective amount is an amount sufficient to decrease the number of detectable cancerous cells in an organism, detectably slow, or stop the growth of a cancerous tumor. In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to shrink a cancerous tumor. In certain circumstances a patient suffering from cancer may not present symptoms of being affected. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to prevent a significant increase or significantly reduce the detectable level of cancerous cells or cancer

markers in the patient's blood, serum, or tissues. In methods described herein for treating allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases and/or acute inflammatory reactions, a therapeutically effective amount may also be an amount sufficient, when administered to a patient, to detectably slow progression of the disease, or prevent the patient to whom the chemical entity is given from presenting symptoms of the allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory disease, and/or acute inflammatory response. In certain methods described herein for treating allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases and/or acute inflammatory reactions, a therapeutically effective amount may also be an amount sufficient to produce a detectable decrease in the amount of a marker protein or cell type in the patient's blood or serum. For example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to significantly decrease the activity of B-cells. In another example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to significantly decrease the number of B-cells. In another example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to decrease the level of anti- acetylcholine receptor antibody in a patient's blood with the disease myasthenia gravis.

[0073] The term "inhibition" indicates a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process. "Inhibition of Btk activity" refers to a decrease in Btk activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of Btk in the absence of the at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with Btk, or due to the interaction of the chemical entity(ies) described herein with one or more other factors that in turn affect Btk activity. For example, the presence of the chemical entity(ies) may decrease Btk activity by directly binding to the Btk, by causing (directly or indirectly) another factor to decrease Btk activity, or by (directly or indirectly) decreasing the amount of Btk present in the cell or organism.

[0074] Inhibition of Btk activity also refers to observable inhibition of Btk activity in a standard biochemical assay for Btk activity, such as the ATP hydrolysis

assay described below. In some embodiments, the chemical entity described herein has an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 0.1 micromolar.

[0075] "Inhibition of B-cell activity" refers to a decrease in B-cell activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of B-cells in the absence of the at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with Btk or with one or more other factors that in turn affect B-cell activity.

[0076] Inhibition of B-cell activity also refers to observable inhibition of CD86 expression in a standard assay such as the assay described below. In some embodiments, the chemical entity described herein has an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 500 nanomolar.

[0077] "B cell activity" also includes activation, redistribution, reorganization, or capping of one or more various B cell membrane receptors, or membrane-bound immunoglobulins, e.g, IgM, IgG, and IgD. Most B cells also have membrane receptors for Fc portion of IgG in the form of either antigen-antibody complexes or aggregated IgG. B cells also carry membrane receptors for the activated components of complement, e.g., C3b, C3d, C4, and Clq. These various membrane receptors and membrane-bound immunoglobulins have membrane mobility and can undergo redistribution and capping that can initiate signal transduction.

[0078] B cell activity also includes the synthesis or production of antibodies or immunoglobulins. Immunoglobulins are synthesized by the B cell series and have common structural features and structural units. Five immunoglobulin classes, i.e., IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE, are recognized on the basis of structural differences of their heavy chains including the amino acid sequence and length of the polypeptide chain. Antibodies to a given antigen may be detected in all or several classes of immunoglobulins or may be restricted to a single class or subclass of immunoglobulin. Autoantibodies or autoimmune antibodies may likewise belong to

one or several classes of immunoglobulins. For example, rheumatoid factors (antibodies to IgG) are most often recognized as an IgM imnnunoglobulin, but can also consist of IgG or IgA.

[0079] In addition, B cell activity also is intended to include a series of events leading to B cell clonal expansion (proliferation) from precursor B lymphocytes and differentiation into antibody-synthesizing plasma cells which takes place in conjunction with antigen-binding and with cytokine signals from other cells.

[0080] "Inhibition of B-cell proliferation" refers to inhibition of proliferation of abnormal B-cells, such as cancerous B-cells, e.g. lymphoma B-cells and/ or inhibition of normal, non-diseased B-cells. The term "inhibition of B-cell proliferation" indicates any significant decrease in the number of B-cells, either *in vitro* or *in vivo*. Thus an inhibition of B-cell proliferation *in vitro* would be any significant decrease in the number of B-cells in an *in vitro* sample contacted with at least one chemical entity described herein as compared to a matched sample not contacted with the chemical entity(ies).

[0081] Inhibition of B-cell proliferation also refers to observable inhibition of B-cell proliferation in a standard thymidine incorporation assay for B-cell proliferation, such as the assay described herein. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 500 nanomolar.

[0082] An "allergy" or "allergic disorder" refers to acquired hypersensitivity to a substance (allergen). Allergic conditions include eczema, allergic rhinitis or coryza, hay fever, bronchial asthma, urticaria (hives) and food allergies, and other atopic conditions.

[0083] "Asthma" refers to a disorder of the respiratory system characterized by inflammation, narrowing of the airways and increased reactivity of the airways to inhaled agents. Asthma is frequently, although not exclusively associated with atopic or allergic symptoms.

[0084] By "significant" is meant any detectable change that is statistically significant in a standard parametric test of statistical significance such as Student's T-

test, where $p < 0.05$.

[0085] A "disease responsive to inhibition of Btk activity" is a disease in which inhibiting Btk kinase provides a therapeutic benefit such as an amelioration of symptoms, decrease in disease progression, prevention or delay of disease onset, or inhibition of aberrant activity of certain cell-types (monocytes, B-cells, and mast cells).

[0086] "Treatment or treating means any treatment of a disease in a patient, including:

a) preventing the disease, that is, causing the clinical symptoms of the disease not to develop;

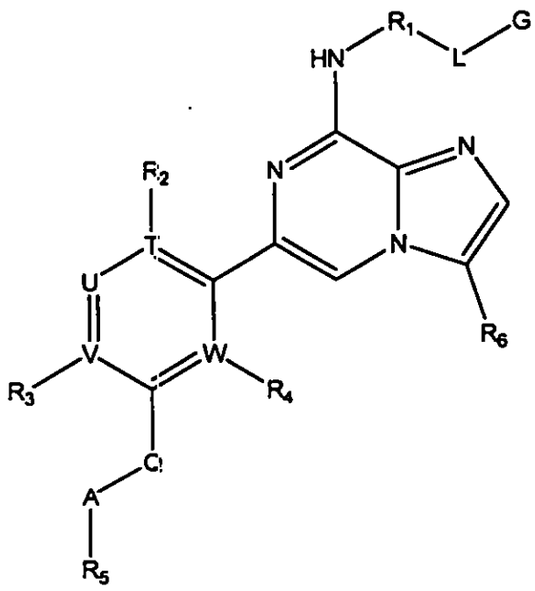
b) inhibiting the disease;

c) slowing or arresting the development of clinical symptoms; and/or

d) relieving the disease, that is, causing the regression of clinical symptoms.

[0087] "Patient" refers to an animal, such as a mammal, that has been or will be the object of treatment, observation or experiment. The methods of the invention can be useful in both human therapy and veterinary applications. In some embodiments, the patient is a mammal; in some embodiments the patient is human; and in some embodiments the patient is chosen from cats and dogs.

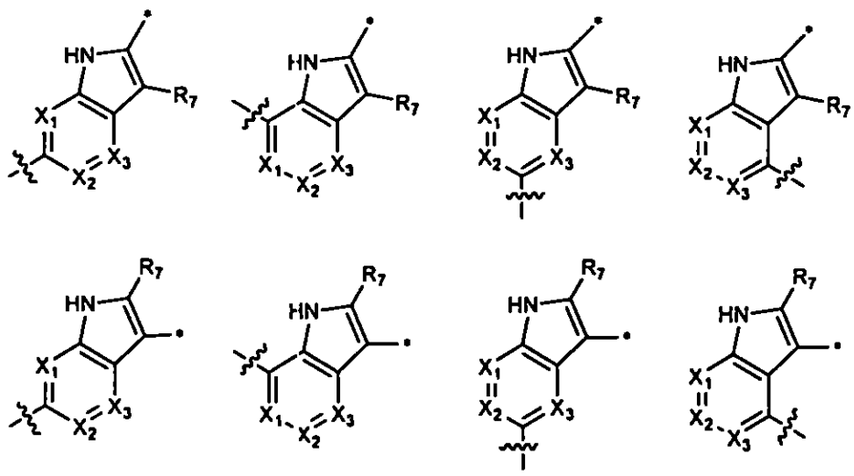
[0088] In certain embodiments, the invention provides at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1:

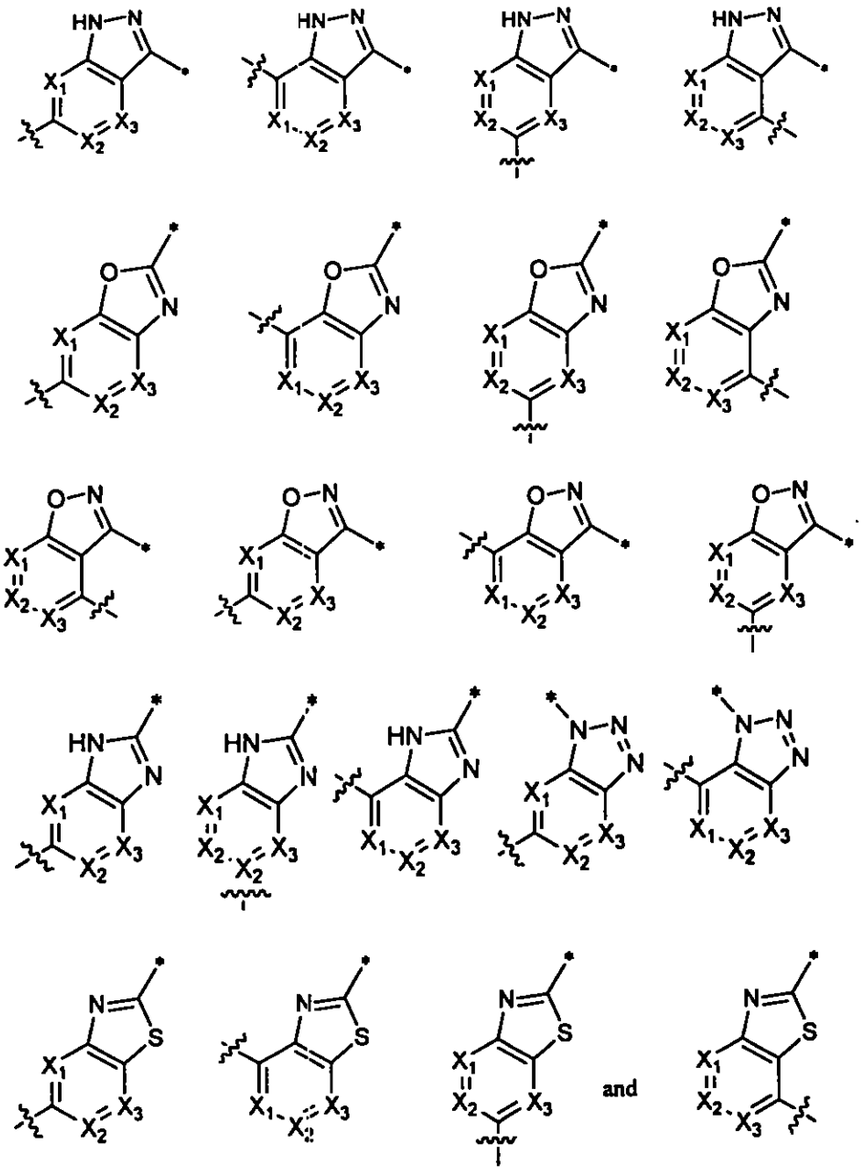


(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R_1 is chosen from optionally substituted phenylene, optionally substituted pyridylidene, optionally 2-oxo-1,2-dihydropyridinyl,





and

wherein * indicates the point of attachment to the group –L-G and the broken bond indicates the point of attachment to the amino group; and wherein X_1 is chosen from N and CR_7; X_2 is chosen from N and CR_7; and X_3 is chosen from N and CR_7; wherein no more than one of X_1, X_2, and X_3 is N and wherein R_7 is chosen from hydrogen, hydroxy, cyano, halo, optionally substituted lower alkyl, and optionally substituted lower alkoxy;

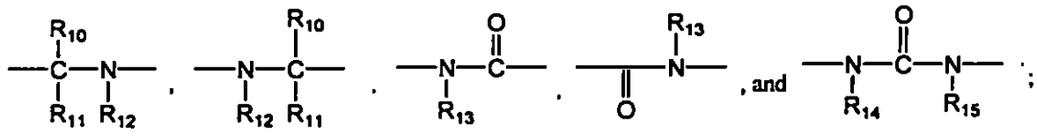
L is chosen from a covalent bond, optionally substituted C_1-C_4alkylene, -O-, -O-(optionally substituted C_1-C_4alkylene)-, -(C=O)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=O)-, (SO)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO)-; (SO_2)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)- wherein R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, -$NR_{16}R_{17}$, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl wherein R_{16} and R_{17} are independently chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; or when L is chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9) then-R_9 and R_{16}, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S and R_{17} is chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

T, V, and W are chosen from C and N and U is chosen from –CH and N, provided that at most one of T, U, V and W is N;

R_2, R_3, and R_4 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy, provided that at least one of R_2, R_3, and R_4 is not hydrogen when A is a covalent bond, G is -$NR_{16}R_{17}$ and L is not chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)-, and R_2, R_3, or R_4 is absent when the respective T, V, or W to which it is bound, is N;

Q is chosen from



;

wherein

R_{10} and R_{11} are independently chosen from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 haloalkyl; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently chosen from hydrogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

phenyl,

substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl),

heteroaryl, and

substituted heteroaryl chosen from mono-, di-, and tri-substituted heteroaryl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl);

A is chosen from a covalent bond and -(CH=CH)-;

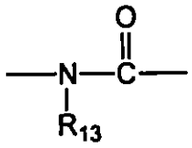
R_5 is chosen from optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, and heterocycloalkyl.

[0089] In some embodiments, A is a covalent bond. In some embodiments, A

is -(CH=CH)-.

[0090] In some embodiments, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are independently chosen from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, and phenyl. In some embodiments, R_{13} is chosen from hydrogen and C_1-C_6 alkyl.

[0091] In some embodiments, Q is  wherein R_{13} is chosen from hydrogen and C_1-C_6 alkyl.

[0092] In some embodiments, R_5 is chosen from

phenyl,

substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl,

pyridyl,

substituted pyridyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyrimidinyl,

substituted pyrimidinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyrazinyl,

substituted pyrazinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyridazinyl,

substituted pyridazinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

oxazol-2-yl,

substituted oxazol-2-yl l chosen from mono-, di-, and tri-substituted oxazol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

2H-pyrazol-3-yl,

substituted 2H-pyrazol-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 2H-pyrazol-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

[1,2,3]thiadiazol-4-yl,

substituted [1,2,3]thiadiazol-4-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted [1,2,3]thiadiazol-4-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

isoxazol-5-yl,

substituted isoxazol-5-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted isoxazol-5-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the

indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

1H-indol-2-yl,

substituted 1H-indol-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 1H-indol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

1H-indol-3-yl,

substituted 1H-indol-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 1H-indol-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

benzofuran-2-yl,

substituted benzofuran-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted benzofuran-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

benzo[b]thiophen-2-yl,

substituted benzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted benzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl;

quinolin-3-yl, and

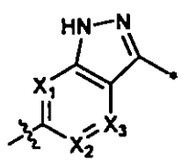
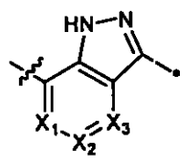
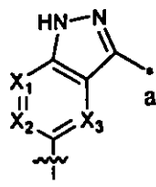
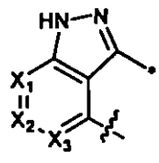
substituted quinolin-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted quinolin-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

[0093] In some embodiments, R_5 is chosen from phenyl and substituted phenyl wherein substituted phenyl is chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted

with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl.

[0094] In some embodiments, R_5 is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl. In some embodiments, R_5 is 4-lower alkyl-phenyl-. In some embodiments, R_5 is 4-*tert*-butyl-phenyl.

[0095] In some embodiments, R_1 is chosen from ortho-phenylene, meta-phenylene, para-phenylene, ortho-pyridylidene, meta-pyridylidene, para-pyridylidene,




and


In some embodiments, R_1 is chosen from ortho-phenylene, meta-phenylene, para-phenylene, ortho-pyridylidene, meta-pyridylidene, and para-pyridylidene. In some embodiments, R_1 is chosen from para-phenylene and meta-phenylene. In some embodiments, R_1 is para-phenylene.

[0096] In some embodiments, L is chosen from a covalent bond, -(C=O)-, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2(C=O)-, -$CH(CH_3)$(C=O)-, -CH_2CH_2(C=O)-, -(C=NR_9)-, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)-. In some embodiments, L is chosen from -(C=O)-, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2(C=O)-, and -$CH(CH_3)$(C=O)-. In some embodiments, L is -(C=O)-.

[0097] In some embodiments, G is chosen from

hydrogen,

hydroxy,

-$NR_{16}R_{17}$,

optionally substituted heterocycloalkyl,

optionally substituted 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl,

lower alkoxy, and

1H-tetrazol-5-yl.

[0098] In some embodiments, G is chosen from

hydrogen,

hydroxy,

N-methylethanolamino,

optionally substituted 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl;

optionally substituted morpholin-4-yl,

optionally substituted piperazin-1-yl, and

optionally substituted homopiperazin1-yl.

[0099] In some embodiments, G is chosen from

hydrogen,

morpholin-4-yl,

4-acyl-piperazin-1-yl,

4-lower alkyl-piperazin-1-yl,

3-oxo-piperazin-1-yl,

homopiperazin-1-yl, and

4-lower alkyl-homopiperazin-1-yl.

[00100] In certain embodiments, G is chosen from $-NR_{16}R_{17}$, and optionally substituted heterocycloalkyl. In certain embodiments, G is chosen from optionally substituted morpholin-4-yl and optionally substituted piperazin-1-yl. In certain embodiments, G is morpholin-4-yl.

[00101] In some embodiments, L is chosen from $-(C=NR_9)-$, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)$(C=NR_9)-$ and G is $-NR_{16}R_{17}$.

[00102] In certain embodiments, R_{16} and R_{17} are independently chosen from hydrogen and optionally substituted alkyl. In certaine mbodiments, when L is chosen from $-(C=NR_9)-$ and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)$(C=NR_9)$ then-R_9 and R_{16}, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S and R_{17} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

[00103] In some embodiments, R_9 is chosen from hydrogen and lower alkyl. In some embodiments, R_9 is chosen from hydrogen and methyl.

[00104] In some embodiments, R_6 is hydrogen.

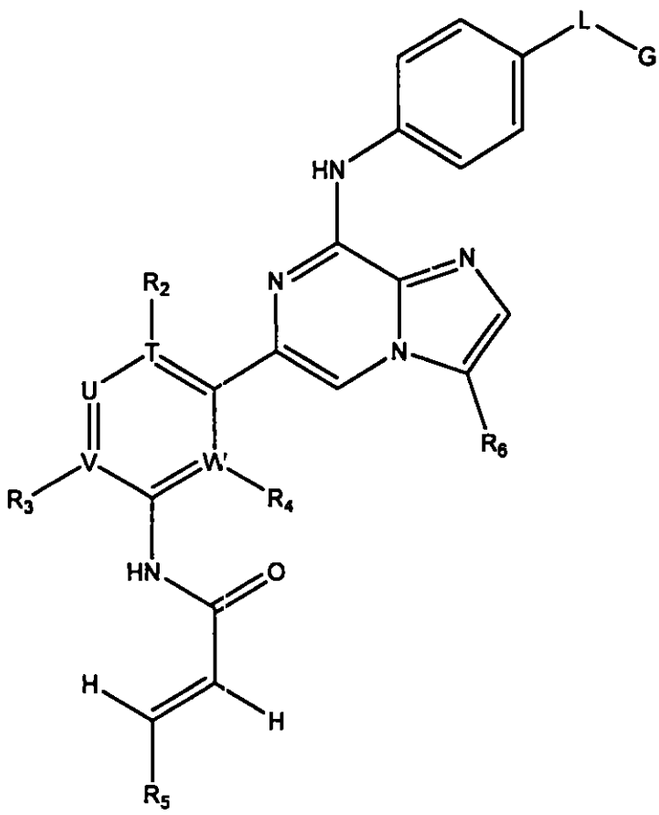
[00105] In some embodiments, R_2 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro. In some embodiments, R_2 is methyl. In some embodiments, R_3 and R_4 are hydrogen.

[00106] In some embodiments, R_3 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro. In some embodiments, R_3 is methyl. In some embodiments, R_2 and R_4 are hydrogen.

[00107] In some embodiments, R_4 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro. In some embodiments, R_4 is methyl. In some embodiments, R_2 and R_3 are hydrogen.

[00108] In some embodiments, T, V, and W are C and U is -CH.

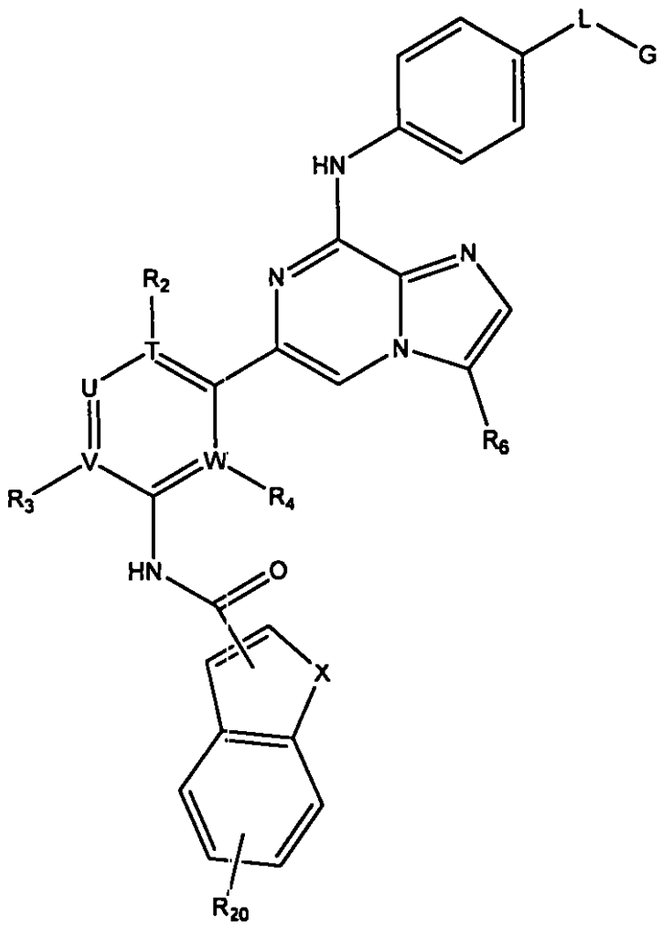
[00109] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 2:



(Formula 2).

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_5, R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, and G are as described for compounds of Formula 1.

[00110] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 3:



(Formula 3)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, and G are as described for compounds of Formula 1; and wherein

X is chosen from O, S, NR_{18}, -CH=N-, and –N=CH-;

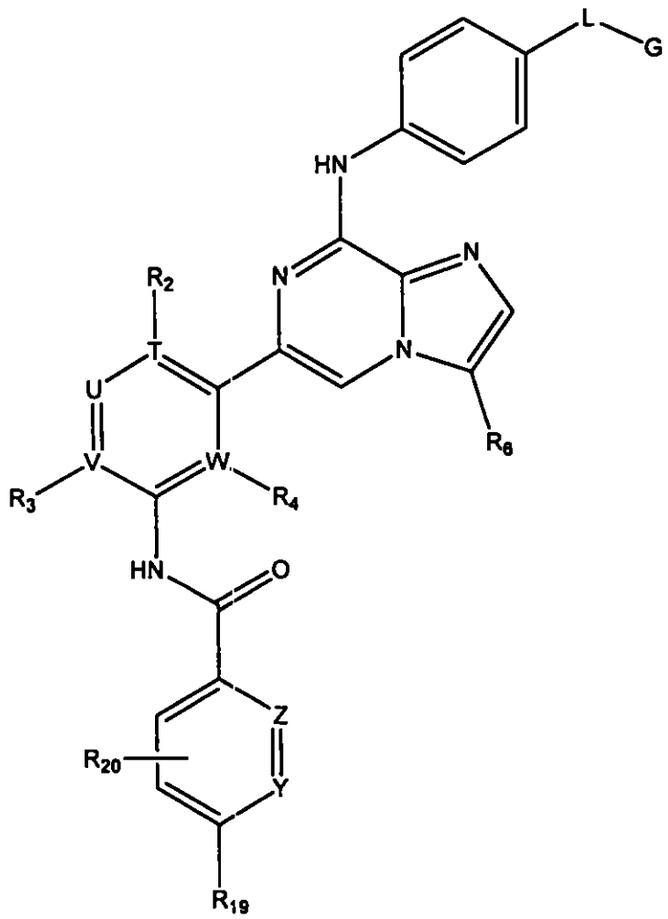
R_{18} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R_{20} represents 0 to 3 substituents independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_2 haloalkyl, C_1-C_2 haloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, mono-(C_1-C_4 alkyl)amino, di-(C_1-C_4 alkyl)amino, and amino(C_1-C_4 alkyl).

[00111] In some embodiments, X is chosen from O, NR_{18}, -CH=N-, and –N=CH. In some embodiments, X is chosen from O and NR_{18}.

[00112] In some embodiments, R_{20} is absent.

[00113] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 4:



(Formula 4)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, and G are as described for compounds of Formula 1; and wherein

Y and Z are independently chosen from CH and N;

R_{19} is chosen from hydrogen, hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl; and

R_{20} is chosen from hydrogen, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and hydroxy.

[00114] In some embodiments, Y and Z are CH.

[00115] In some embodiments, R_{19} is chosen from hydrogen and lower alkyl. In some embodiments, R_{19} is chosen from hydrogen, *iso*-propyl, and *tert*-butyl. In some embodiments, R_{19} is *tert*-butyl.

[00116] In some embodiments, R_{20} is absent.

[00117] In some embodiments, at least one chemical entity is chosen from 4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-hydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(NNdimethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(amide)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(5-{8-[4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

(4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{5-[8-(4-{[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide;

(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{5-[8-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

2-(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-propionic acid;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methoxy-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-fluoro-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylhydroxyethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[5-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(4-methyl-3-{8-[4-(Nmethylhydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester;

4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

[1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

Isoxazole-5-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

Pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

6-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-Isopropyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

6-Hydroxy-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

5-tert-Butyl-oxazole-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-4-methylsulfanyl-benzamide;

4-(1H-Imidazol-2-yl)-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-Methanesulfonyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

2-Hydroxy-6-methyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

2,5-Dimethyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-sulfamoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(imino-morpholin-4-yl-methyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

Benzofuran-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide;

Quinoline-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

1-Methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

1H-Indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide,

6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-thiomorpholin-4-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

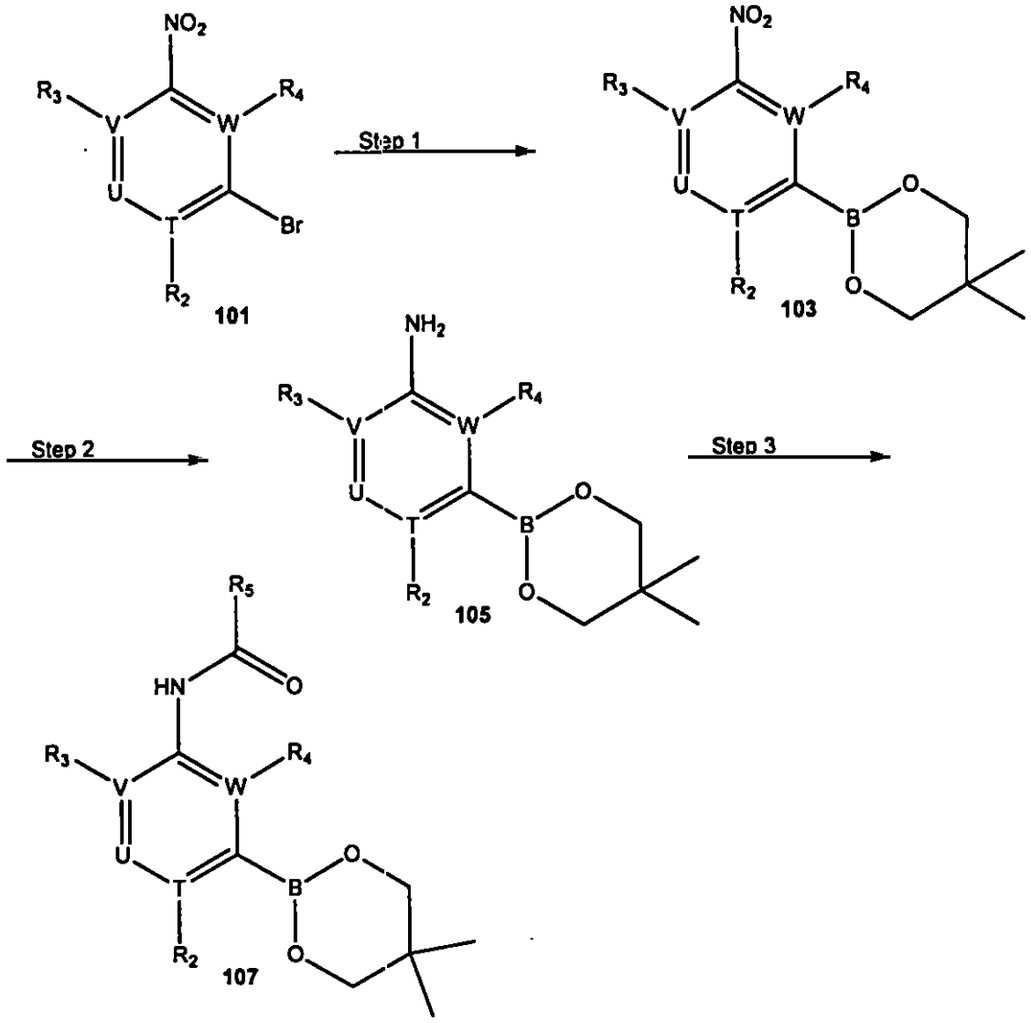
N-{3-[8-(3-Amino-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-4-tert-butyl-benzamide; and

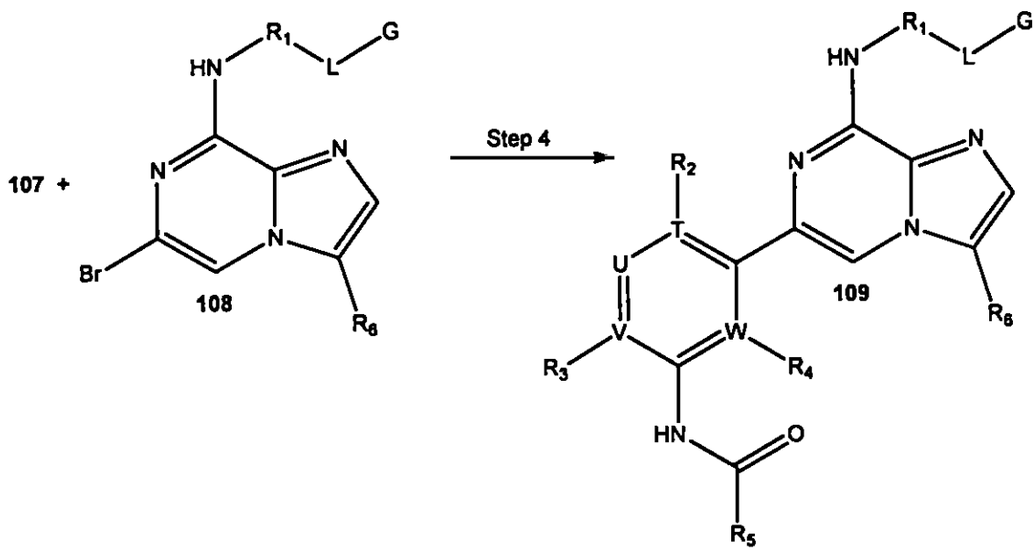
Tetrahydro-furan-2-carboxylic acid (3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-amide,

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00118] Methods for obtaining the novel compounds described herein will be apparent to those of ordinary skill in the art, suitable procedures being described, for example, in the reaction schemes and examples below, and in the references cited herein. See, also, PCT/US04/18227; and PCT/US04/025884.

Reaction Scheme 1


NO2
R3
R4
V
W
U
T
Br
R2
101
Step 1
103
Step 2
NH2
105
Step 3
R5
HN
O
B
107



[00119] Referring to Reaction Scheme 1, Step 1, a mixture of a compound of Formula 101; an excess (such as about 1.2 equivalents) of bis(neopentyl glycolato)diboron; and about 0.3 equivalent of [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium, 1:1 complex with dichloromethane; and a base such as potassium acetate in an inert solvent such as dioxane is heated at reflux for about 3h. The product, a compound of Formula 103, is isolated and optionally purified.

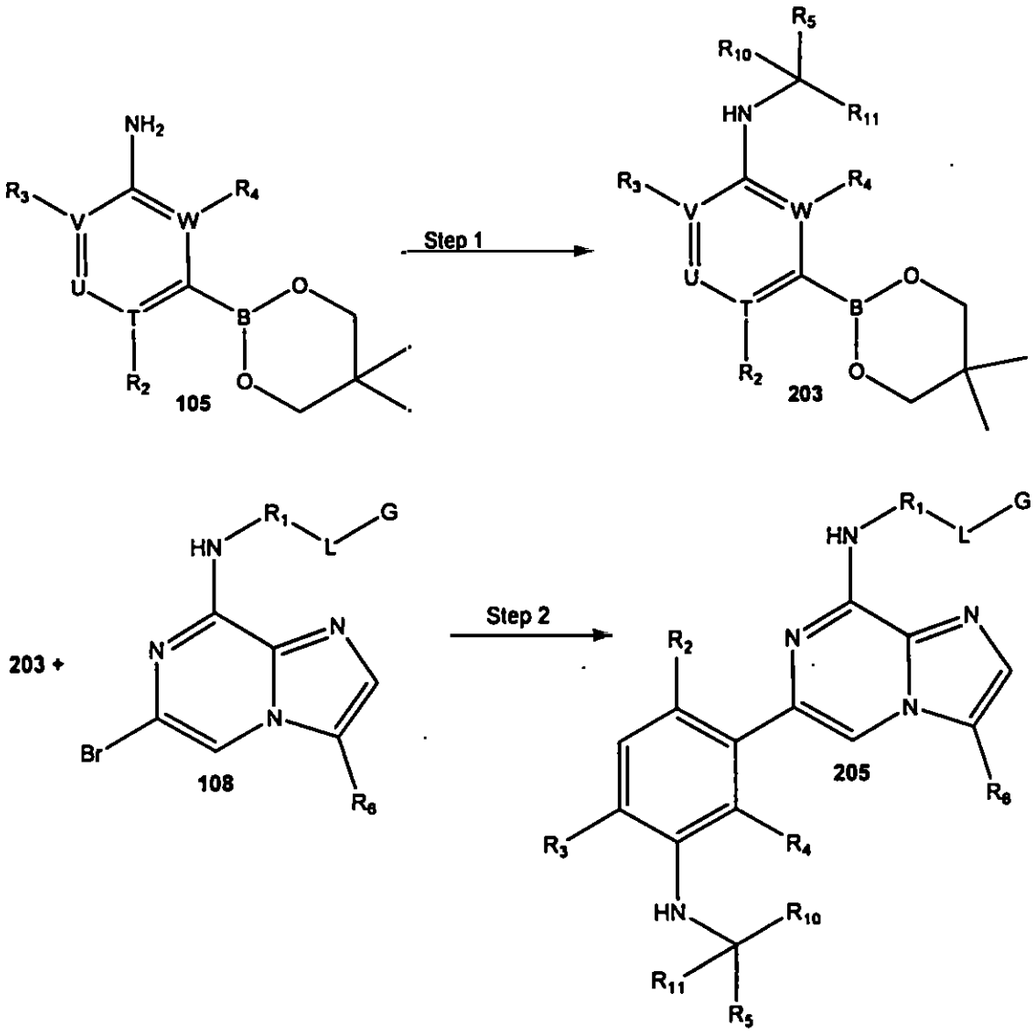
[00120] Referring to Reaction Scheme 1, Step 2, a mixture of a compound of Formula 103 and 10% palladium-on-carbon in an inert solvent such as ethyl acetate methanol is treated with 40psi of hydrogen for about 2h at room temperature. The product, a compound of Formula 105, is isolated and optionally purified.

[00121] Referring to Reaction Scheme 1, Step 3, a solution of a compound of Formula 105 and a base, such as triethylamine in an inert solvent such as THF is treated dropwise with about an equivalent of an acid chloride of the formula $R_5C(O)Cl$ and the mixture is stirred at room temperature for about 15 min. The product, a compound of Formula 107, is isolated and optionally purified.

[00122] Referring to Reaction Scheme 1, Step 4, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 107, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of formula 109,

is isolated and purified.

Reaction Scheme 2

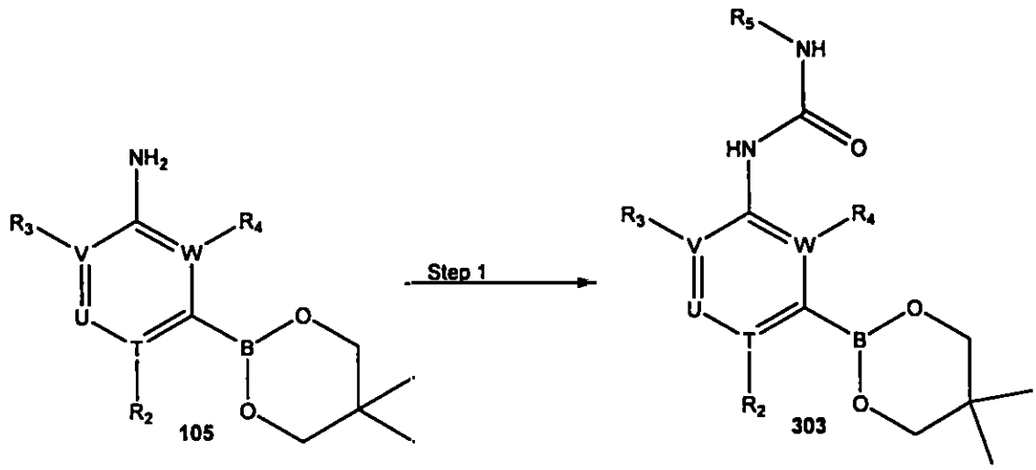


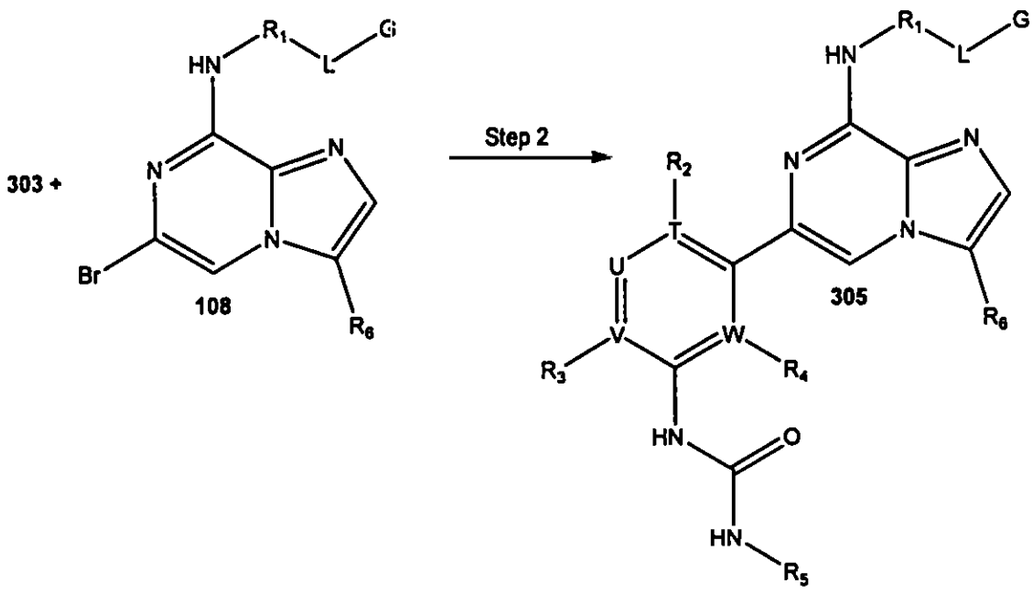
[00123] Referring to Reaction Scheme 2 to a solution of a compound of Formula 105 and an amine base such as diisopropylethylamine in a polar, aprotic solvent such as dichloromethane is added a compound having the formula X-$C(R_{10})(R_{11})$-R_5 where R_5 is as described above and X is a leaving group (such as a halide). The resulting solution is stirred under nitrogen at room temperature or with heat for several hours. The product, a compound of Formula 203, is isolated and purified.

[00124] Alternatively, to a solution of a compound of Formula 105 in an inert solvent (such as toluene) is added an excess (such as about 1.2 equivalents) of an aldehyde of formula X-C(O)-R_5 where R_5 is as described above, and an excess of a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride. The resulting mixture is stirred under nitrogen with heat (such as at about 65°C) for several hours. The product, a compound of Formula 203, is isolated and purified.

[00125] Referring to Reaction Scheme 2 Step 2, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 203, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of Formula 205, is isolated and purified.

Reaction Scheme 3

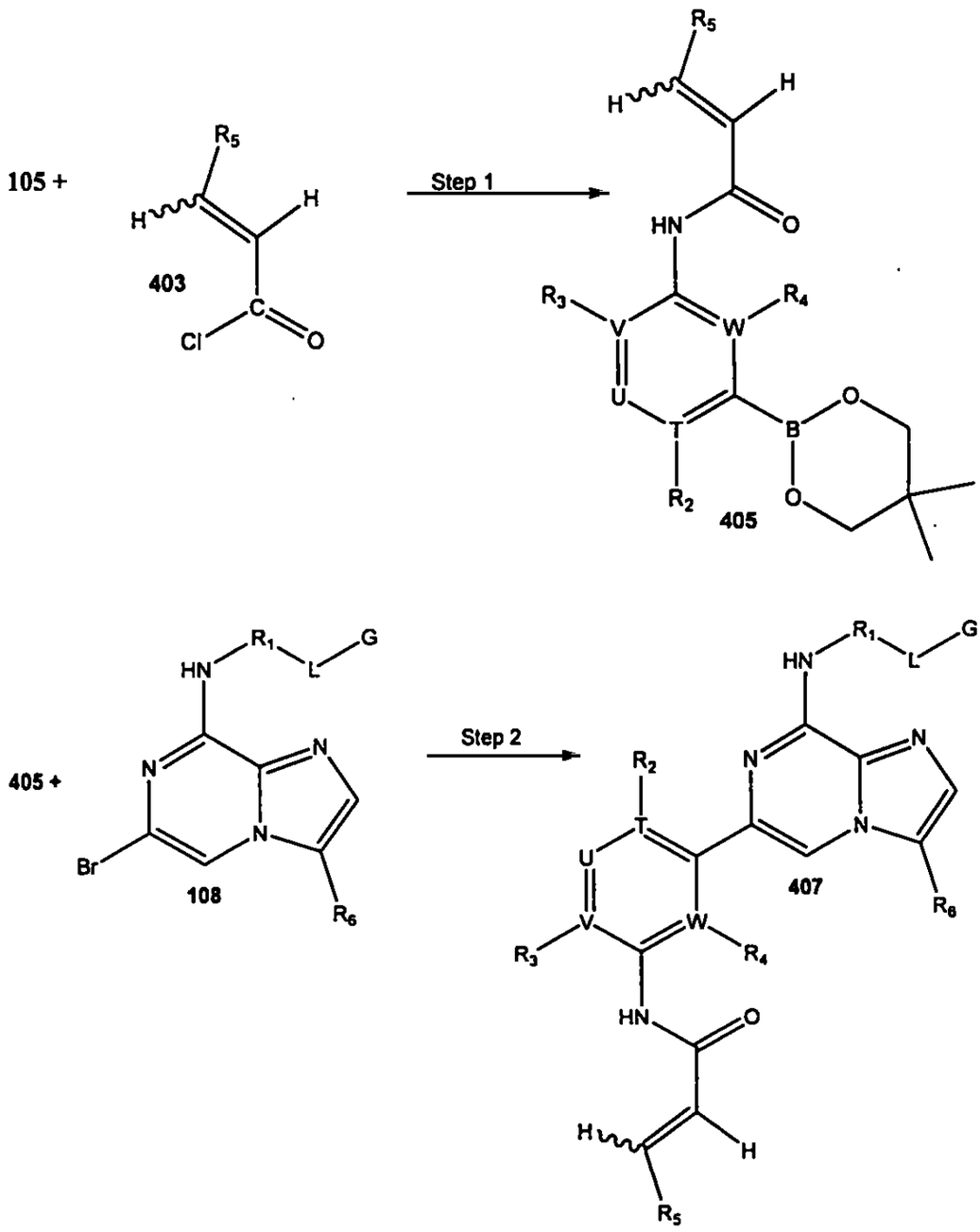




[00126] Referring to Reaction Scheme 3, Step 1, a compound of Formula 105 is treated with a slight excess of an isocyanate R_5-N=C=O in the presence of a base, such as triethylamine, in a nonpolar, aprotic solvent, such as dichloromethane. The product, a compound of Formula 303, is isolated and purified.

[00127] Referring to Reaction Scheme 3, Step 2, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 303, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of Formula 305, is isolated and purified.

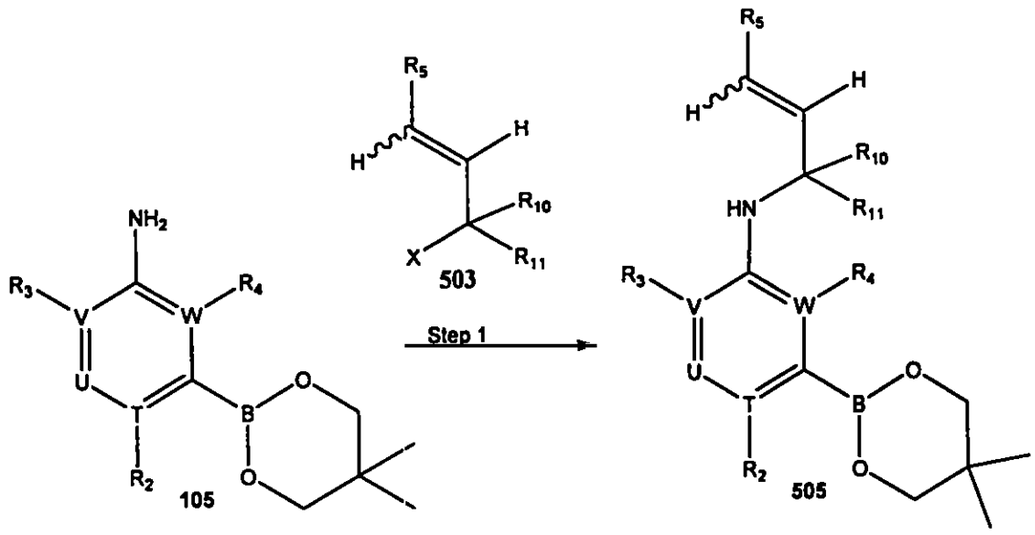
Reaction Scheme 4

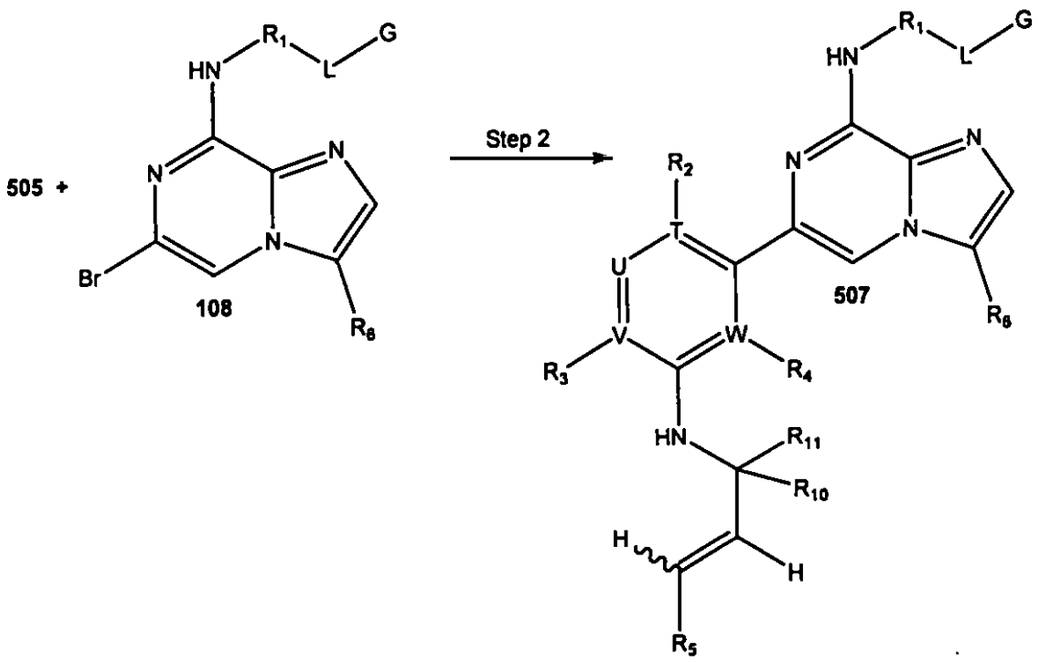


[00128] Referring to Reaction Scheme 4, Step 1, a solution of a compound of Formula 105 and a base, such as triethylamine in an inert solvent such as THF is treated dropwise with about an equivalent of an acid chloride of the formula 403 and the mixture is stirred at room temperature for about 15 min. The product, a compound of Formula 405, is isolated and optionally purified.

[00129] Referring to Reaction Scheme 4, Step 2, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 405, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of formula 407, is isolated and purified.

Reaction Scheme 5



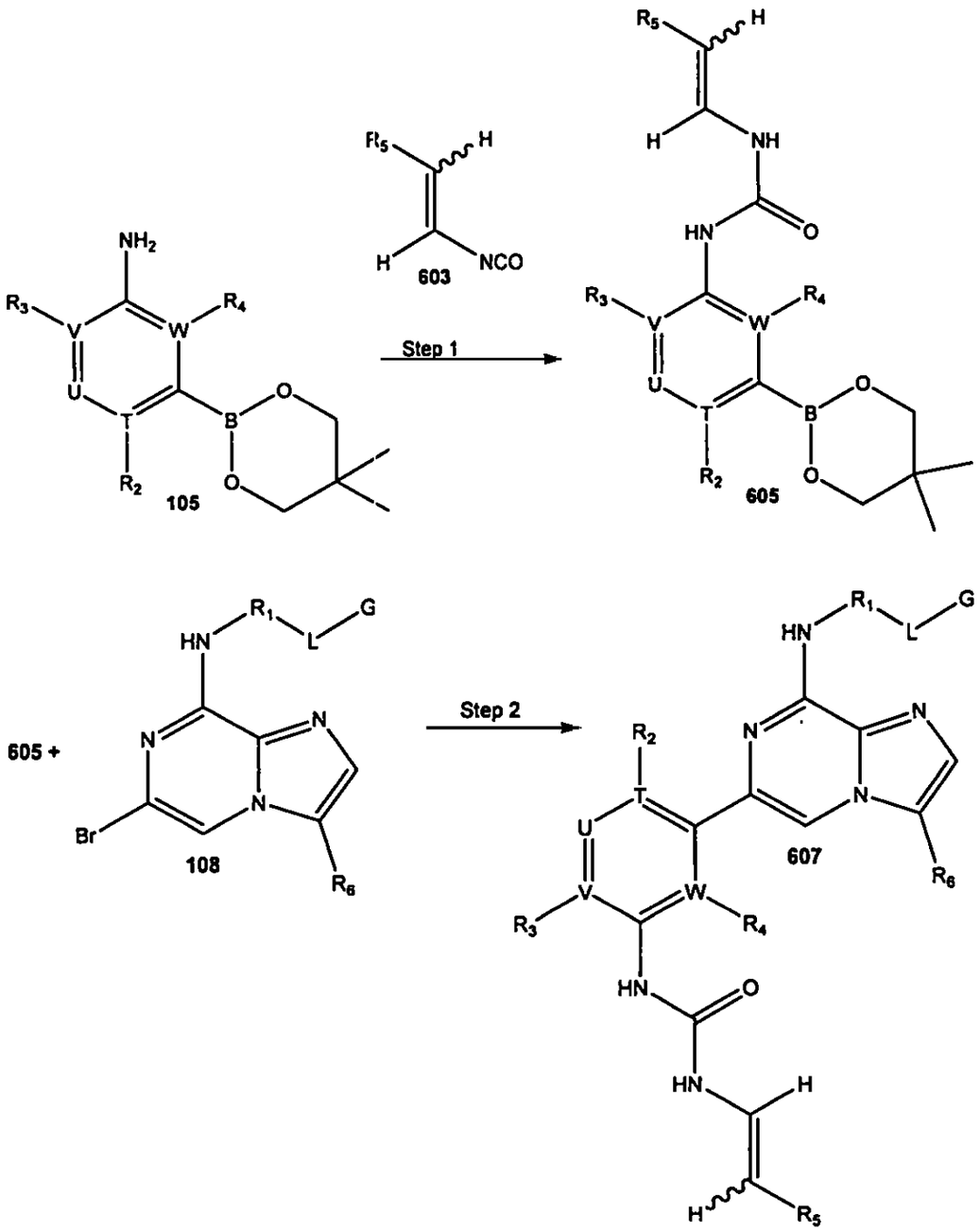


[00130] Referring to Reaction Scheme 5 to a solution of a compound of Formula 105 and an amine base such as diisopropylethylamine in a polar, aprotic solvent such as dichloromethane is added a compound of Formula 503 where X is a leaving group (such as a halide). The resulting solution is stirred under nitrogen at room temperature or with heat for several hours. The product, a compound of Formula 505, is isolated and purified.

[00131] Alternatively, to a solution of a compound of Formula 105 in an inert solvent (such as toluene) is added an excess (such as about 1.2 equivalents) of an aldehyde of formula H-C(O)-C(H)=CH(R_5) is as described above, and an excess of a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride. The resulting mixture is stirred under nitrogen with heat (such as at about 65°C) for several hours. The product, a compound of Formula 505, is isolated and purified.

[00132] Referring to Reaction Scheme 5 Step 2, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 505, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of Formula 507, is isolated and purified.

Reaction Scheme 6



[00133] Referring to Reaction Scheme 6, Step 1, a compound of Formula 105 is treated with a slight excess of an isocyanate of Formula 603 in the presence of a base, such as triethylamine, in a nonpolar, aprotic solvent, such as dichloromethane.

The product, a compound of Formula 605, is isolated and purified.

[00134] Referring to Reaction Scheme 6, Step 2, a mixture of a compound of Formula 108, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 605, and a catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in aqueous base (such as 1N aqueous sodium carbonate and an inert solvent such as DME is heated at about 95 °C in a sealed tube for about 16h. The product, a compound of Formula 607, is isolated and purified.

[00135] In some embodiments, a compound of Formula 109, 205, 305, 407, 507, or 607 is further transformed to yield other compounds of Formula 1. For example, a compound of Formula 109 wherein G is alkoxy can be converted to a compound of Formula 1 wherein G is hydroxy by treatment with aqueous base. Likewise, a compound of Formula 109 wherein G is hydroxy can be converted to a compound of Formula 1 wherein G is optionally substituted amino by treatment with the appropriate amine, optionally, in the presence of a catalyst. Other transformations, for example, reductions, alkylations, acylations, and the like, are well known and within the skill of those in the art.

[00136] In some embodiments, the chemical entities described herein are administered as a pharmaceutical composition or formulation. Accordingly, the invention provides pharmaceutical formulations comprising at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

[00137] Pharmaceutically acceptable vehicles must be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the animal being treated. The vehicle can be inert or it can possess pharmaceutical benefits. The amount of vehicle employed in conjunction with the chemical entity is sufficient to provide a practical quantity of material for administration per unit dose of the chemical entity.

[00138] Exemplary pharmaceutically acceptable carriers or components thereof are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose,

ethyl cellulose, and methyl cellulose; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; solid lubricants, such as stearic acid and magnesium stearate; calcium sulfate; synthetic oils; vegetable oils, such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, and corn oil; polyols such as propylene glycol, glycerine, sorbitol, mannitol, and polyethylene glycol; alginic acid; phosphate buffer solutions; emulsifiers, such as the TWEENS; wetting agents, such sodium lauryl sulfate; coloring agents; flavoring agents; tableting agents; stabilizers; antioxidants; preservatives; pyrogen-free water; isotonic saline; and phosphate buffer solutions.

[00139] Optional active agents may be included in a pharmaceutical composition, which do not substantially interfere with the activity of the chemical entity of the present invention.

[00140] Effective concentrations of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, are mixed with a suitable pharmaceutical acceptable vehicle. In instances in which the chemical entity exhibits insufficient solubility, methods for solubilizing compounds may be used. Such methods are known to those of skill in this art, and include, but are not limited to, using cosolvents, such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants, such as TWEEN, or dissolution in aqueous sodium bicarbonate.

[00141] Upon mixing or addition of the chemical entity described herein, the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion or the like. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors, including the intended mode of administration and the solubility of the chemical entity in the chosen vehicle. The effective concentration sufficient for ameliorating the symptoms of the disease treated may be empirically determined.

[00142] Chemical entities described herein may be administered orally, topically, parenterally, intravenously, by intramuscular injection, by inhalation or spray, sublingually, transdermally, via buccal administration, rectally, as an ophthalmic solution, or by other means, in dosage unit formulations.

[00143] Dosage formulations suitable for oral use, include, for example, tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions

intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents, such as sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents, in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. In some embodiments, oral formulations contain from 0.1 to 99% of at least one chemical entity described herein. In some embodiments, oral formulations contain at least 5% (weight %) of at least one chemical entity described herein. Some embodiments contain from 25% to 50% or from 5% to 75 % of at least one chemical entity described herein.

[00144] Orally administered compositions also include liquid solutions, emulsions, suspensions, powders, granules, elixirs, tinctures, syrups, and the like. The pharmaceutically acceptable carriers suitable for preparation of such compositions are well known in the art. Oral formulations may contain preservatives, flavoring agents, sweetening agents, such as sucrose or saccharin, taste-masking agents, and coloring agents.

[00145] Typical components of carriers for syrups, elixirs, emulsions and suspensions include ethanol, glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, liquid sucrose, sorbitol and water. Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent.

[00146] Chemical entities described herein can be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups, or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these chemical entities can be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations can contain conventional additives, such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar, syrup, gelatin, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel, and hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g., lecithin, sorbitan monsoleate, or acacia), non-aqueous vehicles, which can include edible oils (e.g., almond oil, fractionated coconut oil, silyl esters, propylene glycol and ethyl alcohol), and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoate and sorbic acid).

[00147] For a suspension, typical suspending agents include methylcellulose,

sodium carboxymethyl cellulose, AVICEL RC-591, tragacanth and sodium alginate; typical wetting agents include lecithin and polysorbate 80; and typical preservatives include methyl paraben and sodium benzoate.

[00148] Aqueous suspensions contain the active material(s) in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydropropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents; may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol substitute, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan substitute. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n- propyl p-hydroxybenzoate.

[00149] Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example peanut oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

[00150] Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or peanut oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monoleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monoleate.

[00151] Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above.

[00152] Tablets typically comprise conventional pharmaceutically acceptable adjuvants as inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, mannitol, lactose and cellulose; binders such as starch, gelatin and sucrose; disintegrants such as starch, alginic acid and croscarmelose; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid and talc. Glidants such as silicon dioxide can be used to improve flow characteristics of the powder mixture. Coloring agents, such as the FD&C dyes, can be added for appearance. Sweeteners and flavoring agents, such as aspartame, saccharin, menthol, peppermint, and fruit flavors, can be useful adjuvants for chewable tablets. Capsules (including time release and sustained release formulations) typically comprise one or more solid diluents disclosed above. The selection of carrier components often depends on secondary considerations like taste, cost, and shelf stability.

[00153] Such compositions may also be coated by conventional methods, typically with pH or time-dependent coatings, such that the chemical entity is released in the gastrointestinal tract in the vicinity of the desired topical application, or at various times to extend the desired action. Such dosage forms typically include, but are not limited to, one or more of cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, ethyl cellulose, Eudragit coatings, waxes and shellac.

[00154] Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

[00155] Pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents

that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable vehicle, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be useful in the preparation of injectables.

[00156] Chemical entities described herein may be administered parenterally in a sterile medium. Parenteral administration includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrathecal injection or infusion techniques. Chemical entities described herein, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle. In many compositions for parenteral administration the carrier comprises at least 90% by weight of the total composition. In some embodiments, the carrier for parenteral administration is chosen from propylene glycol, ethyl oleate, pyrrolidone, ethanol, and sesame oil.

[00157] Chemical entites described herein may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

[00158] Chemical entities described herein may be formulated for local or topical application, such as for topical application to the skin and mucous membranes, such as in the eye, in the form of gels, creams, and lotions and for application to the eye. Topical compositions may be in any form including, for example, solutions, creams, ointments, gels, lotions, milks, cleansers, moisturizers, sprays, skin patches, and the like.

[00159] Such solutions may be formulated as 0.01% -10% isotonic solutions, pH 5-7, with appropriate salts. Chemical entities described herein may also be

formulated for transdermal administration as a transdermal patch.

[00160] Topical compositions comprising at least one chemical entity described herein can be admixed with a variety of carrier materials well known in the art, such as, for example, water, alcohols, aloe vera gel, allantoin, glycerine, vitamin A and E oils, mineral oil, propylene glycol, PPG-2 myristyl propionate, and the like.

[00161] Other materials suitable for use in topical carriers include, for example, emollients, solvents, humectants, thickeners and powders. Examples of each of these types of materials, which can be used singly or as mixtures of one or more materials, are as follows:

[00162] Representative emollients include stearyl alcohol, glyceryl monoricinoleate, glyceryl monostearate, propane-1,2-diol, butane-1,3-diol, mink oil, cetyl alcohol, iso-propyl isostearate, stearic acid, iso-butyl palmitate, isocetyl stearate, oleyl alcohol, isopropyl laurate, hexyl laurate, decyl oleate, octadecan-2-ol, isocetyl alcohol, cetyl palmitate, dimethylpolysiloxane, di-n-butyl sebacate, iso-propyl myristate, iso-propyl palmitate, iso-propyl stearate, butyl stearate, polyethylene glycol, triethylene glycol, lanolin, sesame oil, coconut oil, arachis oil, castor oil, acetylated lanolin alcohols, petroleum, mineral oil, butyl myristate, isostearic acid, palmitic acid, isopropyl linoleate, lauryl lactate, myristyl lactate, decyl oleate, and myristyl myristate; propellants, such as propane, butane, iso-butane, dimethyl ether, carbon dioxide, and nitrous oxide; solvents, such as ethyl alcohol, methylene chloride, iso-propanol, castor oil, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, dimethyl sulphoxide, dimethyl formamide, tetrahydrofuran; humectants, such as glycerin, sorbitol, sodium 2-pyrrolidone-5-carboxylate, soluble collagen, dibutyl phthalate, and gelatin; and powders, such as chalk, talc, fullers earth, kaolin, starch, gums, colloidal silicon dioxide, sodium polyacrylate, tetra alkyl ammonium smectites, trialkyl aryl ammonium smectites, chemically modified magnesium aluminium silicate, organically modified montmorillonite clay, hydrated aluminium silicate, fumed silica, carboxyvinyl polymer, sodium carboxymethyl cellulose, and ethylene glycol monostearate.

[00163] Chemical entities described herein may also be topically administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large

unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

[00164] Other compositions useful for attaining systemic delivery of the chemical entity include sublingual, buccal and nasal dosage forms. Such compositions typically comprise one or more of soluble filler substances such as sucrose, sorbitol and mannitol, and binders such as acacia, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose. Glidants, lubricants, sweeteners, colorants, antioxidants and flavoring agents disclosed above may also be included.

[00165] Compositions for inhalation typically can be provided in the form of a solution, suspension or emulsion that can be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant (e.g., dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane).

[00166] The compositions of the present invention may also optionally comprise an activity enhancer. The activity enhancer can be chosen from a wide variety of molecules that function in different ways to enhance or be independent of therapeutic effects of the chemical entities described herein. Particular classes of activity enhancers include skin penetration enhancers and absorption enhancers.

[00167] Pharmaceutical compositions of the invention may also contain additional active agents that can be chosen from a wide variety of molecules, which can function in different ways to enhance the therapeutic effects of at least one chemical entity described herein. These optional other active agents, when present, are typically employed in the compositions of the invention at a level ranging from 0.01% to 15%. Some embodiments contain from 0.1% to 10% by weight of the composition. Other embodiments contain from 0.5% to 5% by weight of the composition.

[00168] The invention includes packaged pharmaceutical formulations. Such packaged formulations include a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, and instructions for using the composition to treat a mammal (typically a human patient). In some embodiments, the instructions are for using the

pharmaceutical composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity and/ or inhibition of B-cell proliferation. The invention can include providing prescribing information; for example, to a patient or health care provider, or as a label in a packaged pharmaceutical formulation. Prescribing information may include for example efficacy, dosage and administration, contraindication and adverse reaction information pertaining to the pharmaceutical formulation.

[00169] In all of the foregoing the chemical entities can be administered alone, as mixtures, or in combination with other active agents.

[00170] Accordingly, the invention includes a method of treating a mammal, for example, a human, having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administrating to the mammal having such a disease, an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00171] To the extent that Btk is implicated in any of the following, alleviation of the disease, disease symptoms, preventative, and prophylactic treatment is within the scope of this invention. In some embodies, the chemical entities described herein may also inhibit other kinases, such that alleviation of disease, disease symptoms, preventative, and prophylactic treatment of conditions associated with these kinases is also within the scope of this invention.

[00172] Methods of treatment also include inhibiting Btk activity and/ or inhibiting B-cell proliferation, by inhibiting ATP binding or hydrolysis by Btk or by some other mechanism, *in vivo*, in a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity, by administering an effective concentration of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, to inhibit Btk activity *in vitro*. An effective concentration may be ascertained experimentally, for example by assaying blood concentration of the chemical entity, or theoretically, by calculating bioavailability.

[00173] The invention includes a method of treating a patient having cancer, an autoimmune and/or inflammatory disease, or an acute inflammatory reaction, by

administering an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00174] In some embodiments, the condition responsive to inhibition of Btk activity and/ or B-cell proliferation is cancer, an autoimmune and/or inflammatory disease, or an acute inflammatory reaction.

[00175] In some embodiments, the conditions and diseases that can be affected using chemical entities described herein, include, but are not limited to:

autoimmune and/or inflammatory diseases, including but not limited to psoriasis, allergy, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, Sjogren's disease, tissue graft rejection, and hyperacute rejection of transplanted organs, asthma, systemic lupus erythematosus (and associated glomerulonephritis), dermatomyositis, multiple sclerosis, scleroderma, vasculitis (ANCA-associated and other vasculitides), autoimmune hemolytic and thrombocytopenic states, Goodpasture's syndrome (and associated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage), atherosclerosis, rheumatoid arthritis, chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Addison's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetes, septic shock, myasthenia gravis, and the like,

acute inflammatory reactions, including but not limited to skin sunburn, inflammatory pelvic disease, inflammatory bowel disease, urethritis, uvitis, sinusitis, pneumonitis, encephalitis, meningitis, myocarditis, nephritis, osteomyelitis, myositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, appendicitis, pancreatitis, and cholocystitis, and

cancer, including but not limited to, B-cell lymphoma, lymphoma (including Hodgkin's and non-Hodgkins lymphoma), hairy cell leukemia, multiple myeloma, chronic and acute myelogenous leukemia, and chronic and acute lymphocytic leukemia.

[00176] Btk is a known inhibitor of apoptosis in lymphoma B-cells. Defective apoptosis contributes to the pathogenesis and drug resistance of human leukemias and lymphomas. Thus, further provided is a method of promoting or inducing apoptosis in cells expressing Btk comprising contacting the cell with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 pharmaceutically acceptable salts, solvates,

crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00177] The invention provides methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is the only active agent given to a patient and also includes methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is given to a patient in combination with one or more additional active agents.

[00178] Thus in one embodiment the invention provides a method of treating cancer, an autoimmune and/or inflammatory disease, or an acute inflammatory reaction, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, together with a second active agent, which can be useful for treating a cancer, an autoimmune and/or inflammatory disease, or an acute inflammatory reaction. For example the second agent may be an anti-inflammatory agent. Treatment with the second active agent may be prior to, concomitant with, or following treatment with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof. In certain embodiments, at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is combined with another active agent in a single dosage form. Suitable antitumor therapeutics that may be used in combination with at least one chemical entity described herein include, but are not limited to chemotherapeutic agents, for example mitomycin C, carboplatin, taxol, cisplatin, paclitaxel, etoposide, doxorubicin, or a combination comprising at least one of the foregoing chemotherapeutic agents. Radiotherapeutic antitumor agents may also be used, alone or in combination with chemotherapeutic agents.

[00179] Chemical entities described herein can be useful as chemosensitizing agents, and, thus, can be useful in combination with other chemotherapeutic drugs, in

particular, drugs that induce apoptosis.

[00180] A method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy a chemotherapeutic agent together with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, in an amount sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent is also provided herein.

[00181] Examples of other chemotherapeutic drugs that can be used in combination with chemical entities described herein include topoisomerase I inhibitors (camptothesin or topotecan), topoisomerase II inhibitors (e.g. daunomycin and etoposide), alkylating agents (e.g. cyclophosphamide, melphalan and BCNU), tubulin directed agents (e.g. taxol and vinblastine), and biological agents (e.g. antibodies such as anti CD20 antibody, IDEC 8, immunotoxins, and cytokines).

[00182] Included herein are methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is administered in combination with an anti-inflammatory agent. Anti-inflammatory agents include but are not limited to NSAIDs, non-specific and COX- 2 specific cyclooxgenase enzyme inhibitors, gold compounds, corticosteroids, methotrexate, tumor necrosis factor receptor (TNF) receptors antagonists, immunosuppressants and methotrexate.

[00183] Examples of NSAIDs include, but are not limited to ibuprofen, flurbiprofen, naproxen and naproxen sodium, diclofenac, combinations of diclofenac sodium and misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indomethacin, etodolac, fenoprofen calcium, ketoprofen, sodium nabumetone, sulfasalazine, tolmetin sodium, and hydroxychloroquine. Examples of NSAIDs also include COX-2 specific inhibitors (i.e., a compound that inhibits COX-2 with an IC_{50} that is at least 50-fold lower than the IC_{50} for COX-1) such as celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib and/or rofecoxib.

[00184] In a further embodiment, the anti-inflammatory agent is a salicylate. Salicylates include by are not limited to acetylsalicylic acid or aspirin, sodium salicylate, and choline and magnesium salicylates.

[00185] The anti-inflammatory agent may also be a corticosteroid. For example, the corticosteroid may be chosen from cortisone, dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, prednisolone sodium phosphate, and prednisone.

[00186] In additional embodiments the anti-inflammatory therapeutic agent is a gold compound such as gold sodium thiomalate or auranofin.

[00187] The invention also includes embodiments in which the anti-inflammatory agent is a metabolic inhibitor such as a dihydrofolate reductase inhibitor, such as methotrexate or a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor, such as leflunomide.

[00188] Other embodiments of the invention pertain to combinations in which at least one anti-inflammatory compound is an anti-C5 monoclonal antibody (such as eculizumab or pexelizumab), a TNF antagonist, such as entanercept, or infliximab, which is an anti-TNF alpha monoclonal antibody.

[00189] Still other embodiments of the invention pertain to combinations in which at least one active agent is an immunosuppressant compound such as methotrexate, leflunomide, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, or mycophenolate mofetil.

[00190] Dosage levels of the order, for example, of from 0.1 mg to 140 mg per kilogram of body weight per day can be useful in the treatment of the above-indicated conditions (0.5 mg to 7 g per patient per day). The amount of active ingredient that may be combined with the vehicle to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Dosage unit forms will generally contain from 1 mg to 500 mg of an active ingredient. Frequency of dosage may also vary depending on the compound used and the particular disease treated. In some embodiments, for example, for the treatment of autoimmune and/or inflammatory, a dosage regimen of 4 times daily or less is used. In some embodiments, a dosage regimen of 1 or 2 times daily is used. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease in the patient undergoing therapy.

[00191] A labeled form of a compound of the invention can be used as a diagnostic for identifying and/or obtaining compounds that have the function of modulating an activity of a kinase as described herein. The compounds of the invention may additionally be used for validating, optimizing, and standardizing bioassays.

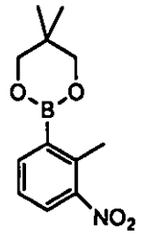
[00192] By "labeled" herein is meant that the compound is either directly or indirectly labeled with a label which provides a detectable signal, e.g., radioisotope, fluorescent tag, enzyme, antibodies, particles such as magnetic particles, chemiluminescent tag, or specific binding molecules, etc. Specific binding molecules include pairs, such as biotin and streptavidin, digoxin and antidigoxin etc. For the specific binding members, the complementary member would normally be labeled with a molecule which provides for detection, in accordance with known procedures, as outlined above. The label can directly or indirectly provide a detectable signal.

[00193] The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

Example 1

Synthesis of 4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide

STEP 1: **2-(2-Methyl-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinane**

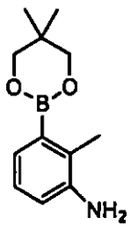


[00194] A mixture of 2-bromo-6-nitrotoluene (3.2g; 14.8mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (4g; 17.7mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium, 1:1 complex with dichloromethane (362mg; 0.44mmol), potassium acetate (7.3g; 73.8mmol), and dioxane (75mL) is heated at reflux for 3h.

[00195] The mixture is then cooled to room temperature, treated with water

(100mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 80mL). The extracts are washed with water (2 x 50mL) and brine (1 x 50mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography over silica gel (elution with hexane/EtOAc 95/5 – 6/1, gradient) to afford 2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinane as a white solid (3.3g)

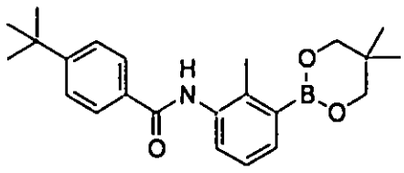
STEP 2: 3-(5,5-Dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylaniline



[00196] A mixture of 2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan (6.7g; 27.7mmol), 10% palladium-on-carbon (670mg), ethyl acetate (75mL) and methanol (75mL) is treated with 40psi of hydrogen for 2h at room temperature.

[00197] The mixture is filtered through celite, washing with DCM (2 x 100mL), and the filtrate is concentrated in vacuo to afford 3-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylaniline as a white solid (6.0g)

STEP 3: 4-t-Butyl-N-[3-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylphenyl]-benzamide

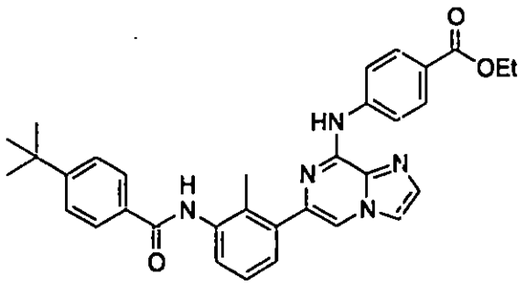


[00198] A solution of 3-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylaniline (3.1g; 14.2mmol) and triethylamine (3.0mL; 21.2mmol) in THF

(110mL) is treated dropwise with 4-(t-butyl)benzoyl chloride (2.6mL; 14.2mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 15min.

[00199] The mixture is then filtered through Celite, and washed with EtOAc, the filtrate is concentrated in vacuo to afford 4-t-butyl-N-[3-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylphenyl]-benzamide as a white solid (4.0g).

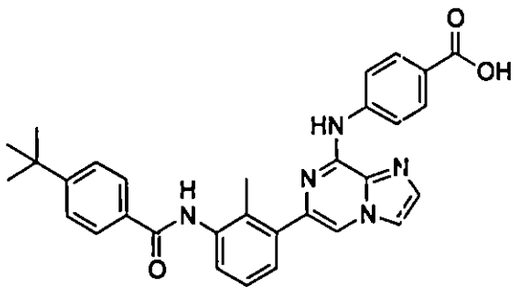
STEP 4: 4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester



[00200] A mixture of 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzoic acid ethyl ester (687mg; 1.9mmol), 4-t-butyl-N-[3-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methylphenyl]-benzamide (866mg; 2.3mmol), palladium tetrakis(triphenylphosphine) (220mg; 0.19mmol), 1N aqueous sodium carbonate (3mL), and DME (13mL) is heated at 95 °C in a sealed tube for 16h.

[00201] The mixture is then cooled to room temperature, treated with water (30mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 40mL). The extracts are washed with brine (1 x 50mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue is triturated with hexane and filtered to afford 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester as a dark yellow solid (600mg).

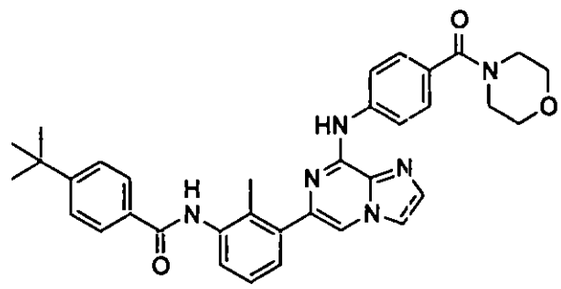
STEP 5: 4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid



[00202] A mixture of 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester (600mg; 1.1mmol), ethanol (50mL) and 1N aqueous sodium hydroxide (50mL) is heated at reflux for 1h.

[00203] The mixture is then cooled to room temperature, adjusted to pH 6 with 1N HCl and extracted with ethyl actetate (3 x 100ml). The extracts are washed with brine (1 x 50mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue is triturated with ethyl acetate to afford 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid as a white solid (300mg).

STEP 6: 4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide



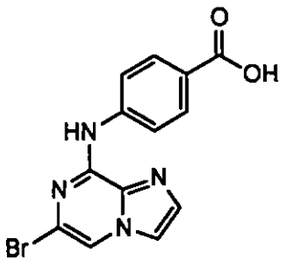
[00204] A mixture of 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methylphenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid (52mg; 0.1mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (49mg; 0.11mmol), diisopropylethylamine (0.05mL; 0.3mmol), and DMF (1.7mL) is stirred at room temperature for 20min. Morpholine (0.04mL) is added and the mixture is stirred at

room temperature for 2h.

[00205] Water (10mL) is then added and the mixture filtered to afford 4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide as a white solid (40mg).

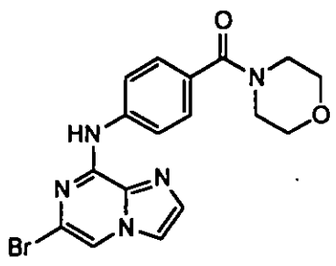
Example 2

Synthesis of 6-*tert*-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide



STEP 1: 4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzoic acid

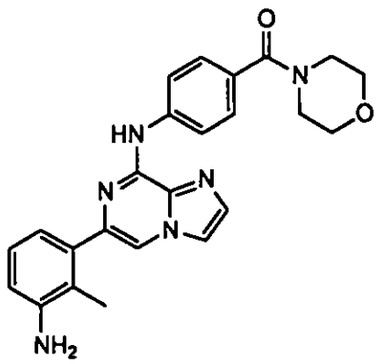
[00206] 4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzoic acid ethyl ester (10.0g; 27.7mmol) is dissolved in 200mL ethanol (200 proof) and 100mL 1 N NaOH is added. The reaction is refluxed for 2 hours and then cooled to rt. The resulting solid is filtered and collected, then slurried up in 0.1 N HCl (75mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 75mL). The pooled CH_2Cl_2 layers is washed with brine, then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzoic acid as a white solid (8g).



STEP 2: **[4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone**

[00207] A mixture of 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzoic acid (4.0g, 12.0mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (6.0g; 13.6mmol), and diisopropylethylamine (6mL; 34.4mmol) is dissolved in dimethylacetamide (50mL) and stirred at room temperature for 20min. Morpholine (5mL; 57mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16hr.

[00208] Water (100mL) is added and the mixture is filtered to give [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone as a cream solid (2.65g)

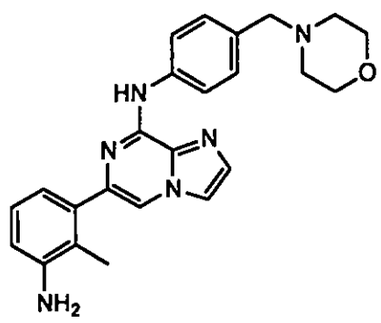


STEP 3: **{4-[6-(3-Amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone**

[00209] A mixture of [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-phenyl]-morpholin-4-yl-methanone (500mg; 1.24mmol), 3-(5,5-dimethyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methyl-phenylamine (340mg; 1.6mmol), palladium tetrakis(triphenylphosphine) (200mg; 0.17mmol), 1M sodium carbonate (10mL), and DME (25mL) is heated at 95° in a sealed tube for 16hr.

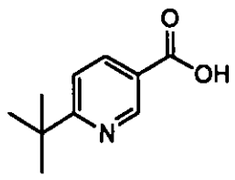
[00210] The mixture is cooled to room temperature, treated with water (75mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 80mL). The extracts are washed with water (2 x

100mL) and brine (1 x 100mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with ether and filtered to give {4-[6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone as a tan solid (540mg).



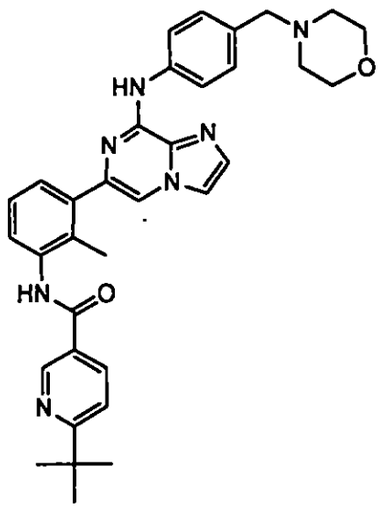
STEP 4: **[6-(3-Amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amine**

[00211] {4-[6-(3-Amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone (350mg; 0.82mmol) is dissolved in anhydrous THF (50mL) under nitrogen at rt. Solid lithium aluminum hydride (0.5g) is added portion-wise to the stirring reaction, and the reaction refluxed under nitrogen for 2 hr. The reaction is cooled to 0°C in an ice bath and quenched carefully by the dropwise addition of water (0.5 mL), then 15% $NaOH_{(aq)}$ (0.5mL), and finally by more water (5mL). The reaction is stirred at 0°C for 15 minutes then the slurry is filtered through celite to remove the aluminum salts. The filtrate is partitioned between water and ethyl acetate, and the ethyl acetate layer is washed with water (1 x 50mL), and brine (1 x 50 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide [6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amine as a tan solid (300mg), which is pure enough to use in further steps.



STEP 5: **6-*tert*-Butyl-nicotinic acid**

[00212] Nicotinic acid (1.0g; 7.3mmol) is dissolved in a mixture of water (10mL) and conc. H_2SO_4 (0.5mL) with stirring. *tert*-Butyl carboxylic acid is added, and the resulting crystalline slurry stirred under nitrogen. Catalytic $AgNO_3$ and ammonium persulfate (140mg; 0.61mmol) are then added, the flask wrapped in aluminum foil to shield from light and the reaction heated to 90°C for 3 hr. The reaction is cooled to 0°C, basified to pH 10 and extracted with EtOAc (4 x 50mL). The pooled organic layers are washed with saturated sodium carbonate (2 x 50mL) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting oil is purified by flash chromatography over silica gel to provide 6-*tert*-butyl-nicotinic acid (1.1g) as a white solid.



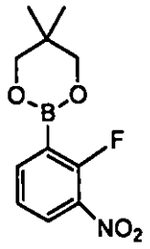
STEP 6: **6-*tert*-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide**

[00213] A mixture of [6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amine (150mg; 0.36mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (450mg; 1.0mmol), and diisopropylethylamine (0.3mL; 1.7mmol) is dissolved in dimethylacetamide (1mL) and stirred at room temperature for 20min. 6-*tert*-butyl-nicotinic acid (200mg; 1.1mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16hr.

[00214] Water (10mL) is added and the mixture is filtered to give 6-*tert*-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide as a crude tan solid (120mg). The crude solid is purified by flash chromatography over silica gel to provide the final compound as a pale cream solid (100mg)

Example 3

Synthesis of 3-(5,5-Dimethyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-fluoro-phenylamine

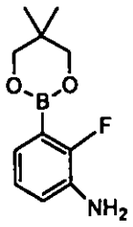


STEP 1: 2-(2-Fluoro-3-nitro-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3,2]dioxaborinane

[00215] A mixture of 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (800mg; 3.63mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (900mg; 3.98mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium, 1:1 complex with dichloromethane (100mg; 0.12mmol), potassium acetate (1.0 g; 10.2mmol), and dioxane (20mL) was heated at reflux for 16hr.

[00216] The mixture is cooled to room temperature, treated with water (100mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 25mL). The extracts are washed with water (2 x 25mL) and brine (1 x 25mL), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography over silica gel (elution with

ether/hexane 1/2) to give 2-(2-fluoro-3-nitro-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3,2]dioxaborinane as a pale yellow solid (350mg)



STEP 2: 3-(5,5-Dimethyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-fluoro-phenylamine

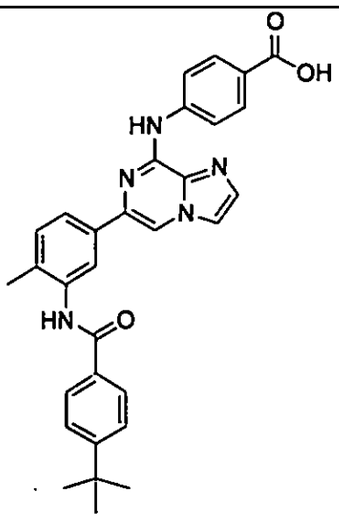
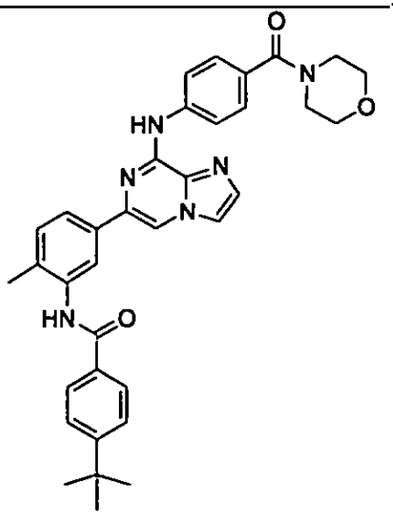
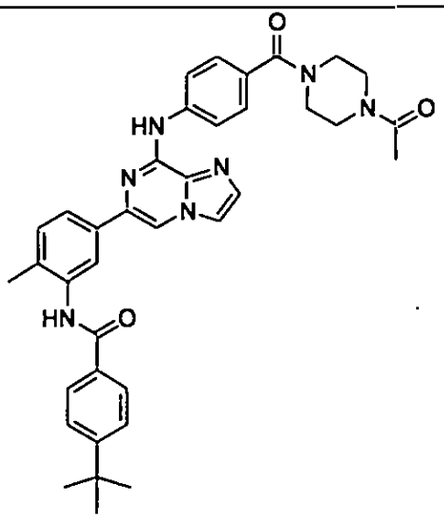
[00217] A mixture of 2-(2-fluoro-3-nitro-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3,2]dioxaborinane (240mg; 1.1mmol), 10% palladium-on-carbon (100mg) and ethyl acetate (75mL) is hydrogenated at room temperature and 40psi hydrogen for 2hr.

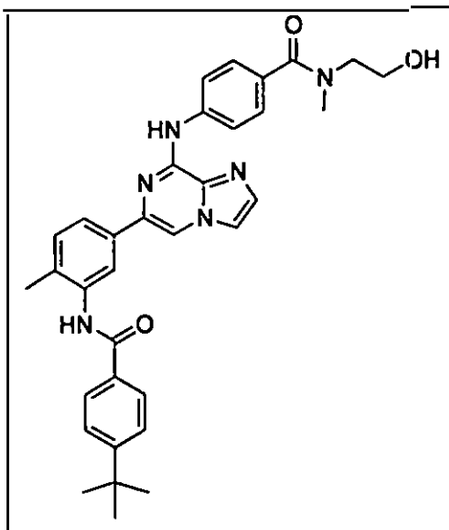
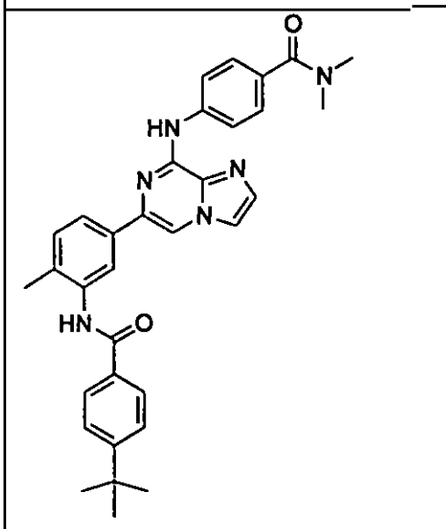
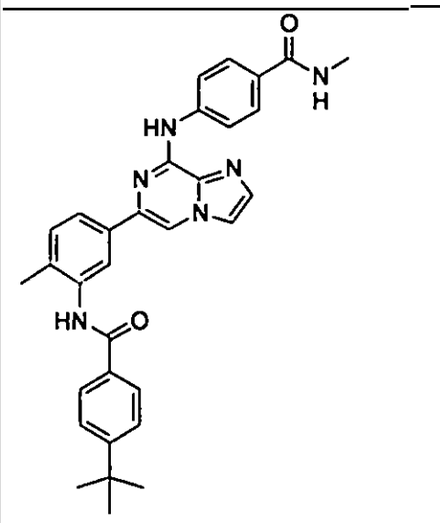
[00218] The mixture is filtered through celite, washed with CH_2Cl_2 (2 x 100mL), and the filtrate is evaporated to give 3-(5,5-dimethyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-fluoro-phenylamine as an tan solid (200mg)

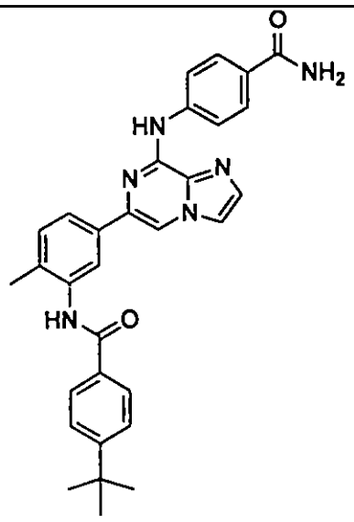
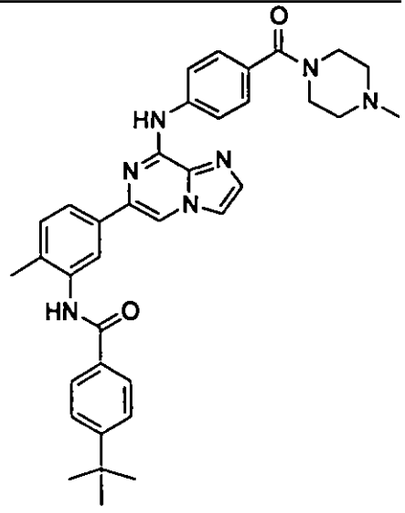
Example 4

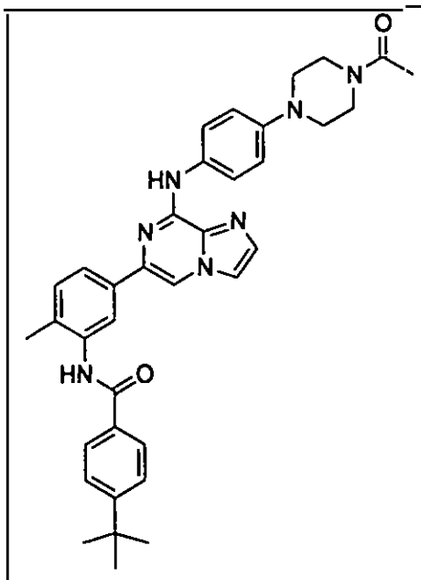
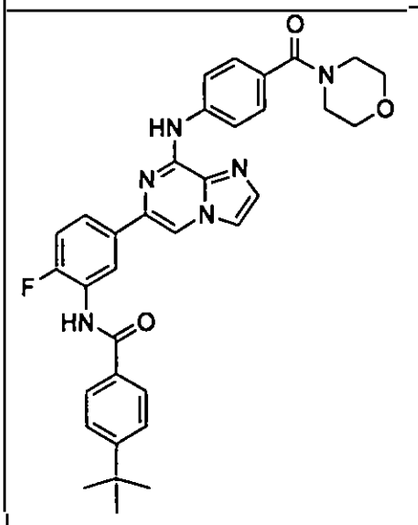
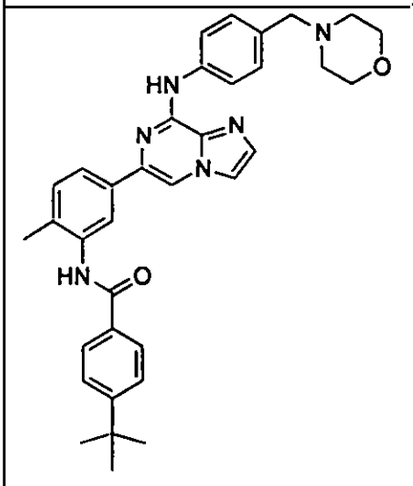
The following compounds were prepared using procedures similar to those described above in Examples 1 to 3.

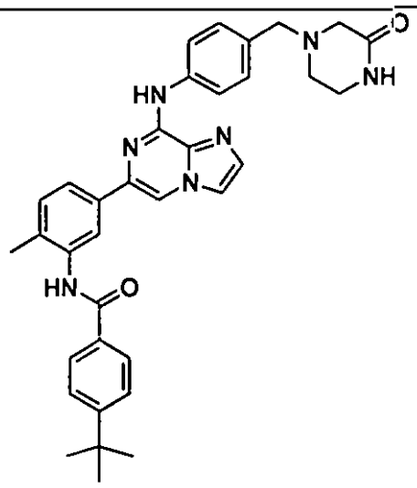
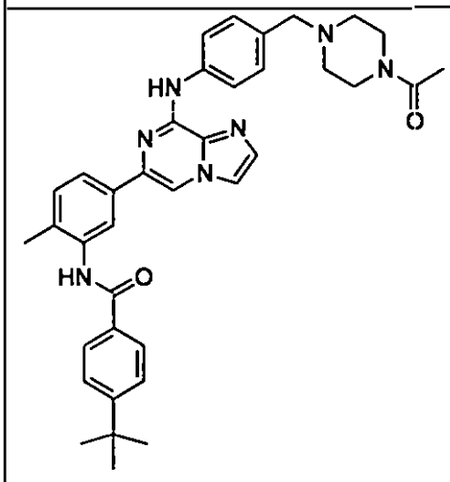
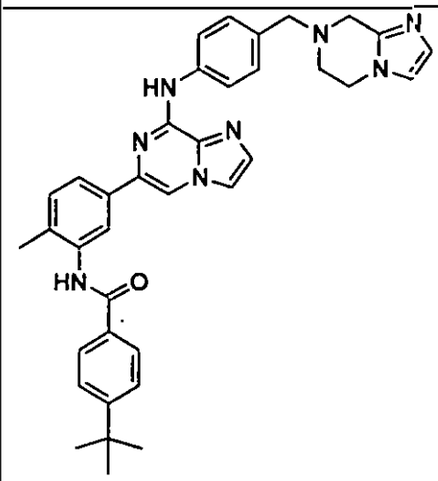
Structure		Name MW	M+

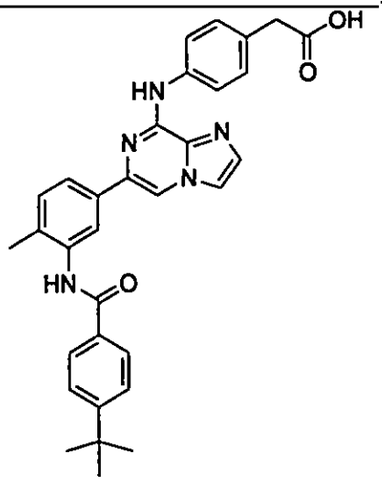
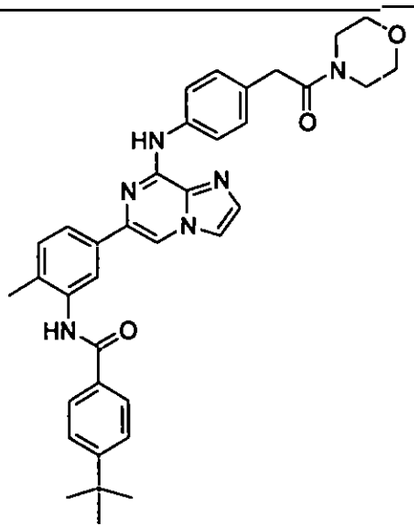
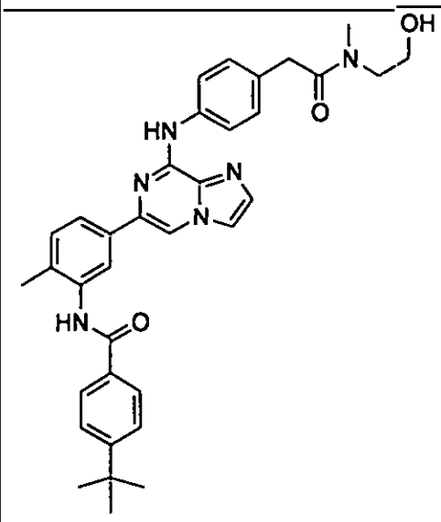
	4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Mol. Wt.: 519.59	520.4
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 588.70	589.3
	N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide $C_{37}H_{39}N_7O_3$ Mol. Wt.: 629.75	630.3

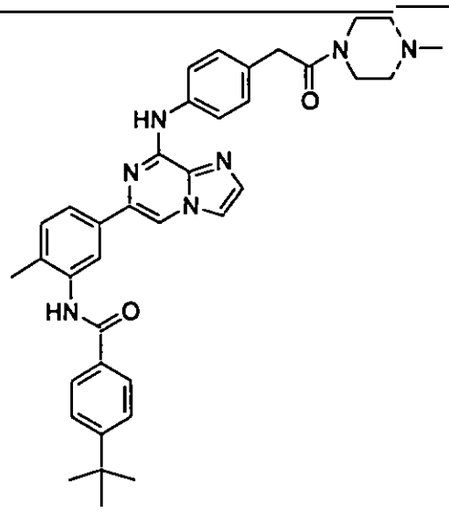
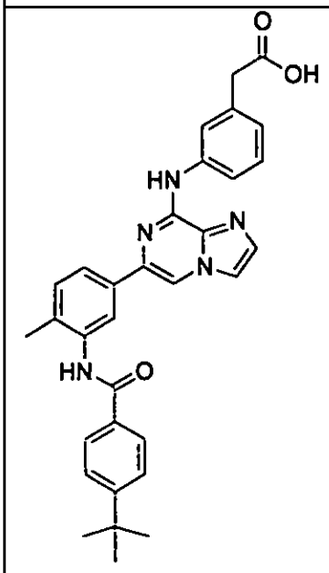
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-hydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 576.69	577.4
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(NNdimethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{33}H_{34}N_6O_2$ Mol. Wt.: 546.66	547.3
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{32}N_6O_2$ Mol. Wt.: 532.64	533.3

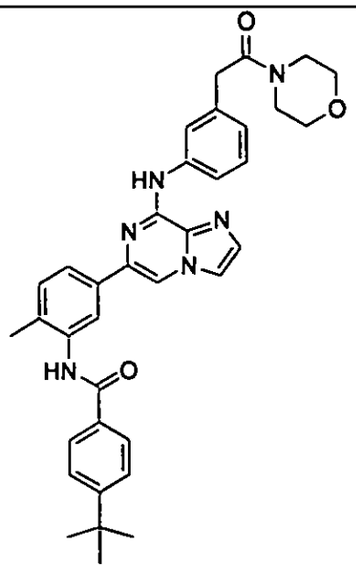
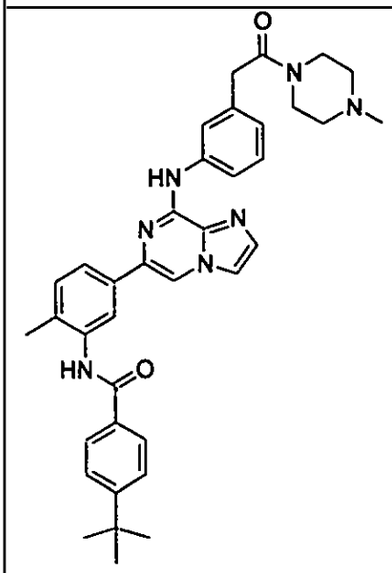
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(amide)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{31}H_{30}N_6O_2$ Mol. Wt.: 518.61	519.3
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Mol. Wt.: 601.74	602.4

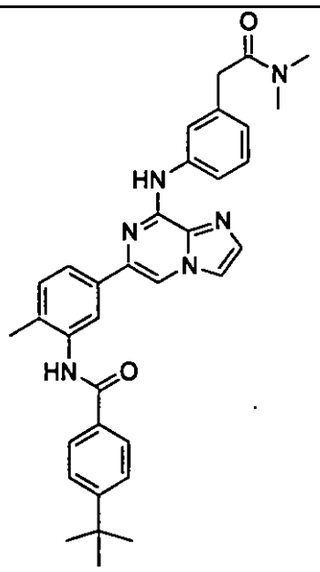
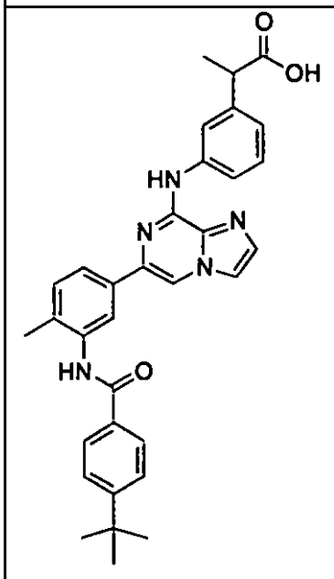
	N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Mol. Wt.: 601.74	602.2
	4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{33}FN_6O_3$ Mol. Wt.: 592.66	593.3
	4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide $C_{35}H_{38}N_6O_2$ Mol. Wt.: 574.72	575.2

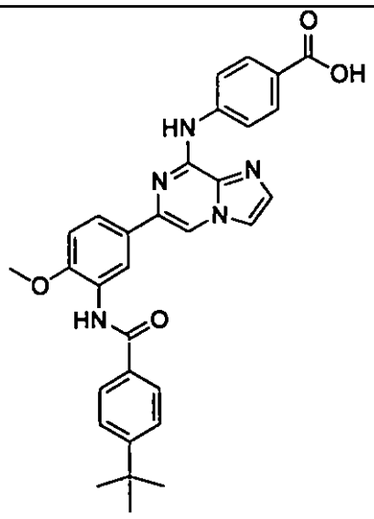
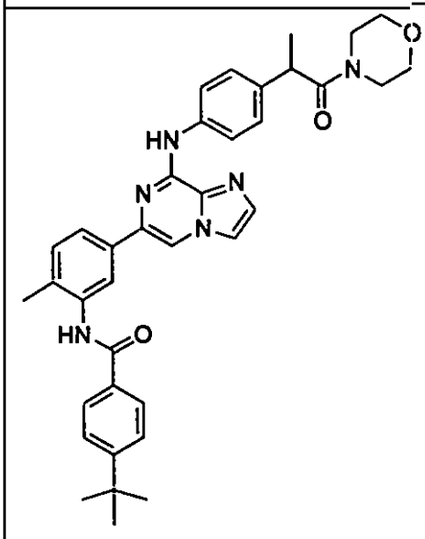
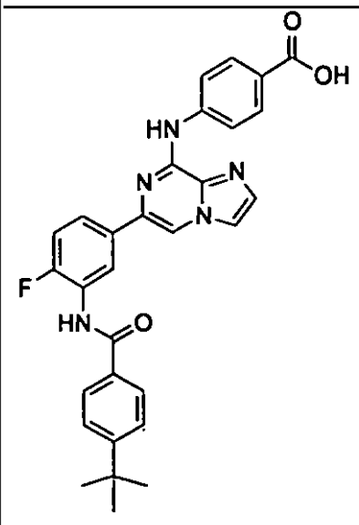
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{35}H_{37}N_7O_2$ Mol. Wt.: 587.71	588.2
	N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Mol. Wt.: 615.77	616.3
	4-tert-Butyl-N-(5-{8-[4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{37}H_{38}N_8O$ Mol. Wt.: 610.75	611.3

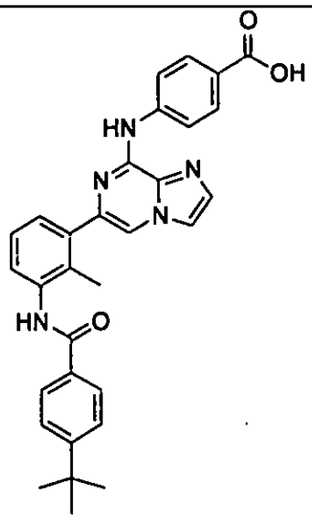
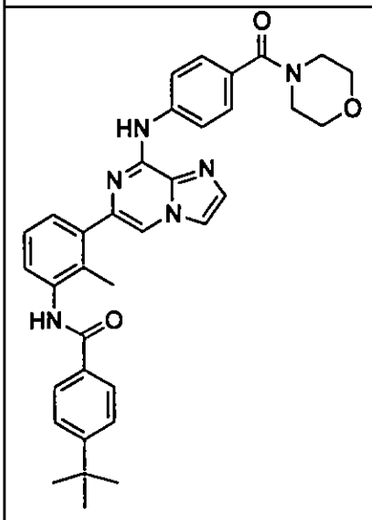
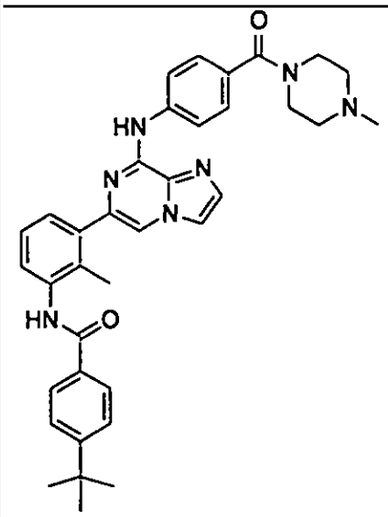
	(4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid $C_{32}H_{31}N_5O_3$ Mol. Wt.: 533.62	534.2
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{36}H_{38}N_6O_3$ Mol. Wt.: 602.73	602.9
	4-tert-Butyl-N-{5-[8-(4-{[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide $C_{35}H_{38}N_6O_3$ Mol. Wt.: 590.71	591.2

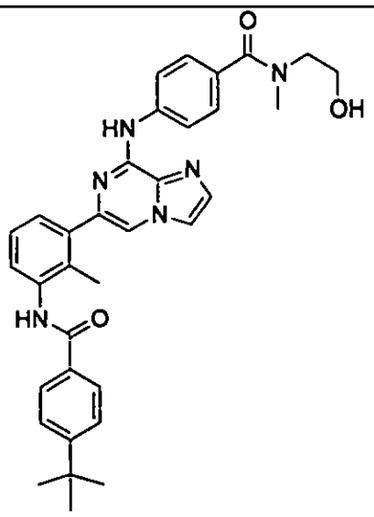
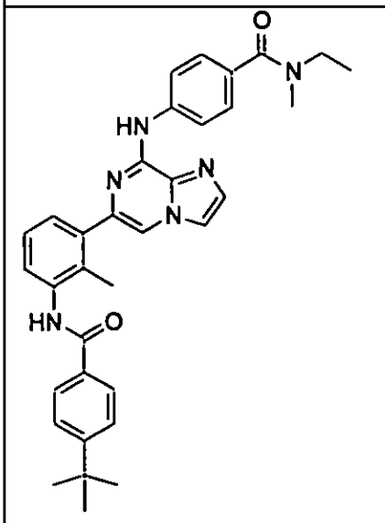
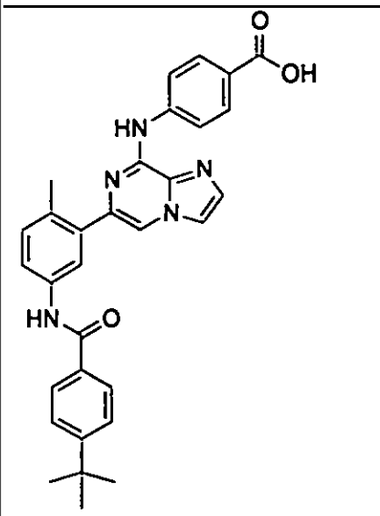
	4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Mol. Wt.: 615.77	616.3
	(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid $C_{32}H_{31}N_5O_3$ Mol. Wt.: 533.62	534.2

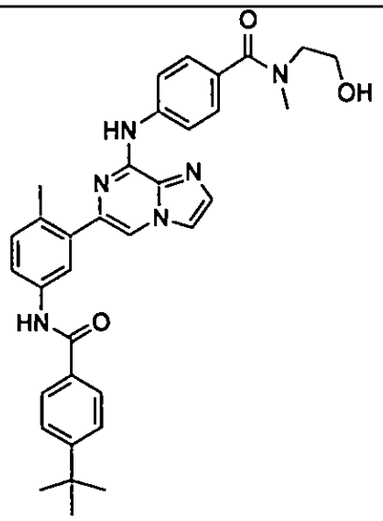
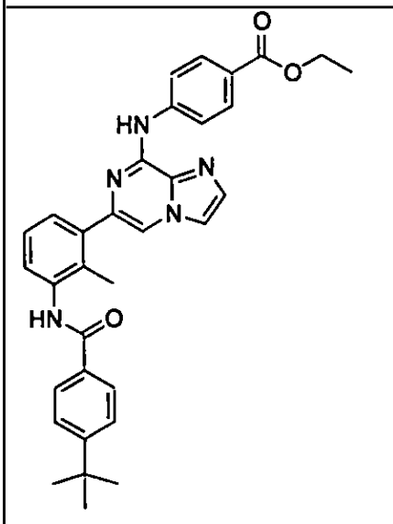
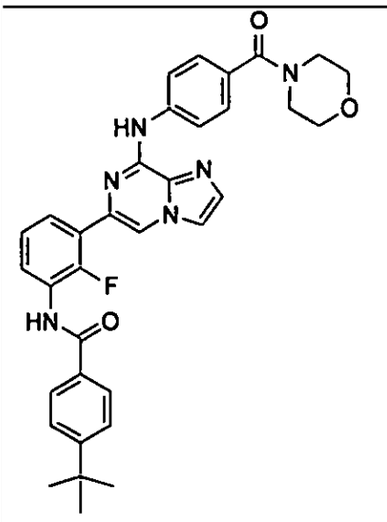
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{36}H_{38}N_6O_3$ Mol. Wt.: 602.73	603.3
	4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Mol. Wt.: 615.77	616.3

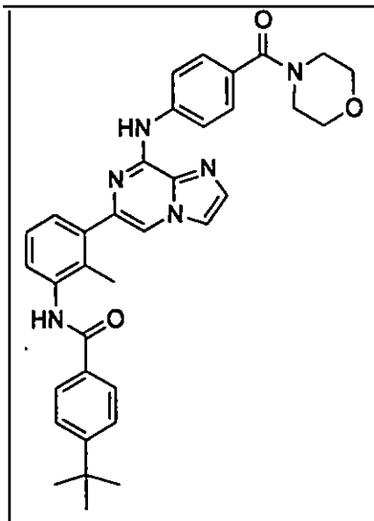
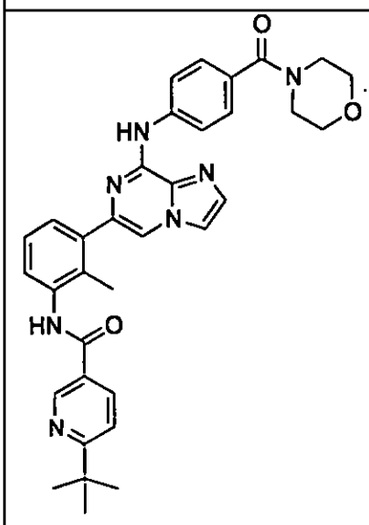
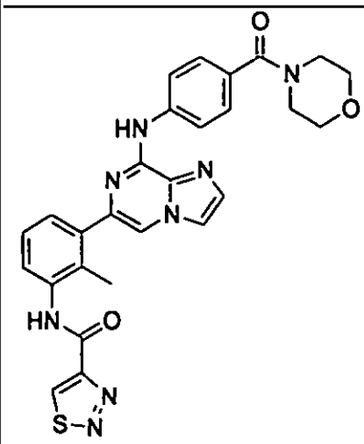
	4-tert-Butyl-N-{5-[8-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Mol. Wt.: 560.69	561.3
	2-(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-propionic acid $C_{33}H_{33}N_5O_3$ Mol. Wt.: 547.65	548.2

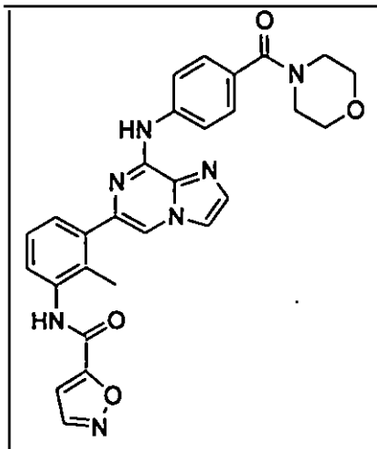
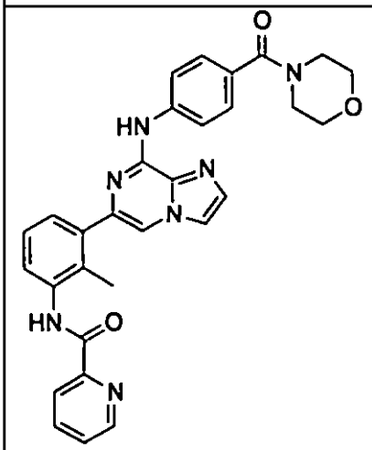
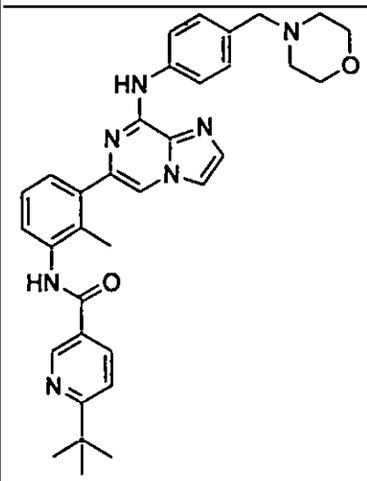
	4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methoxy-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid $C_{31}H_{29}N_5O_4$ Mol. Wt.: 535.59	536.1
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{37}H_{40}N_6O_3$ Mol. Wt.: 616.75	617.4
	4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-fluoro-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid $C_{30}H_{26}FN_5O_3$ Mol. Wt.: 523.56	522.2

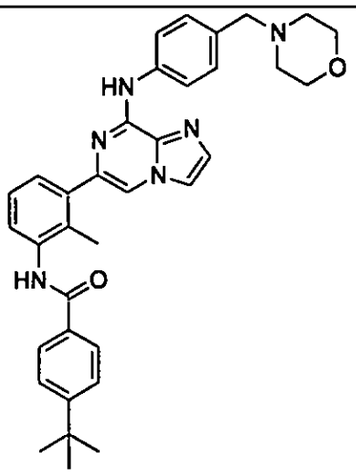
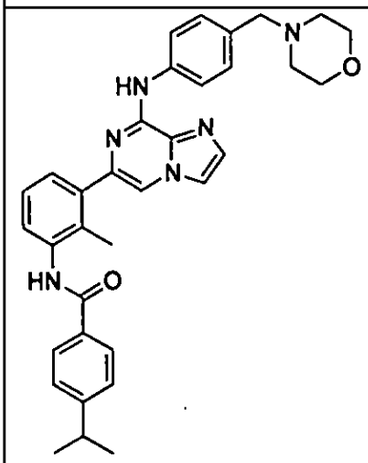
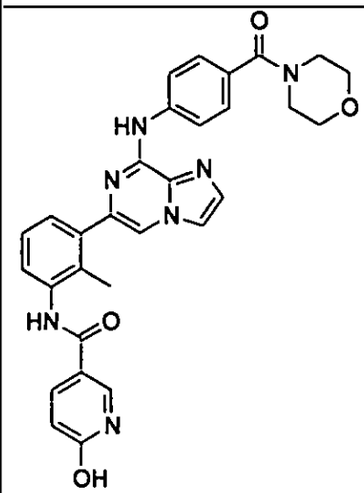
	4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Mol. Wt.: 519.59	520.2
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 588.70	589.2
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Mol. Wt.: 601.74	602.3

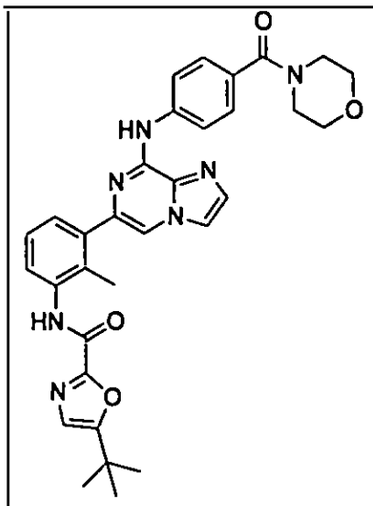
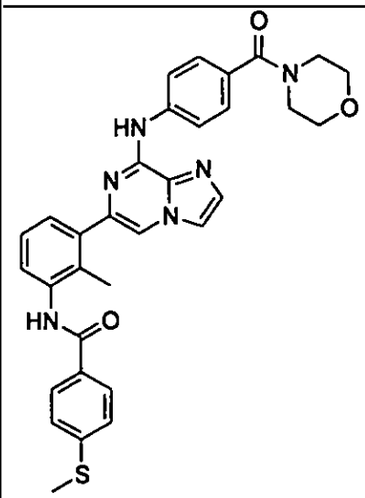
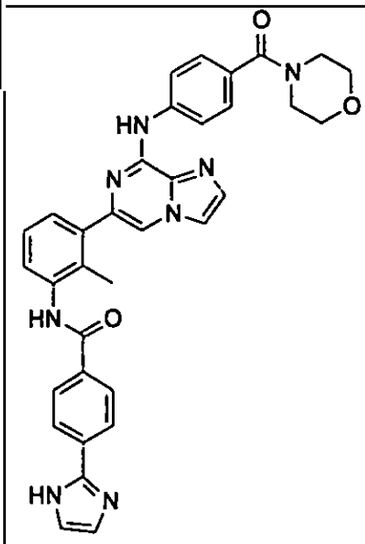
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylhydroxyethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 576.69	577.1
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Mol. Wt.: 560.69	561.3
	4-{6-[5-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Mol. Wt.: 519.59	520.1

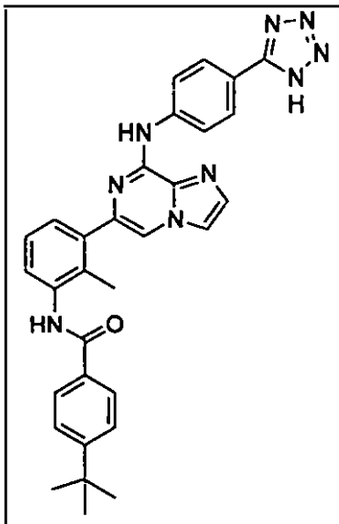
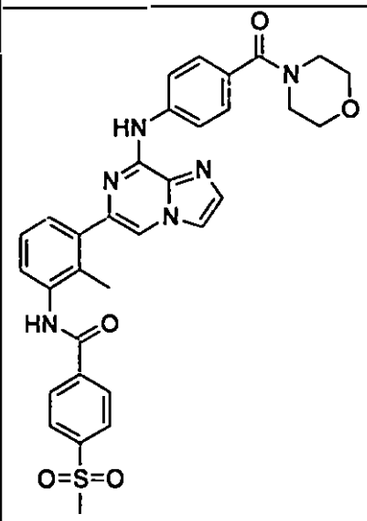
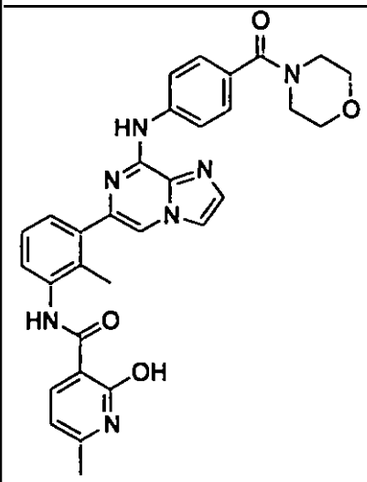
	4-tert-Butyl-N-(4-methyl-3-{8-[4-(Nmethylhydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 576.69	577.3
	4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester $C_{33}H_{33}N_5O_3$ Mol. Wt.: 547.65	548.3
	4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{33}FN_6O_3$ Mol. Wt.: 592.66	593.3

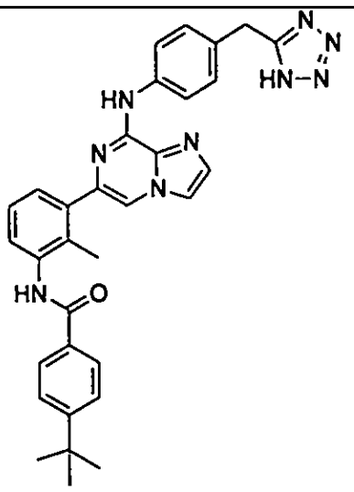
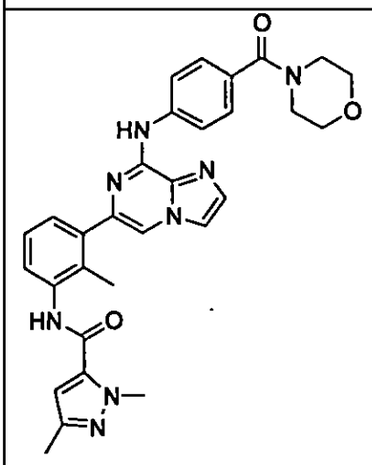
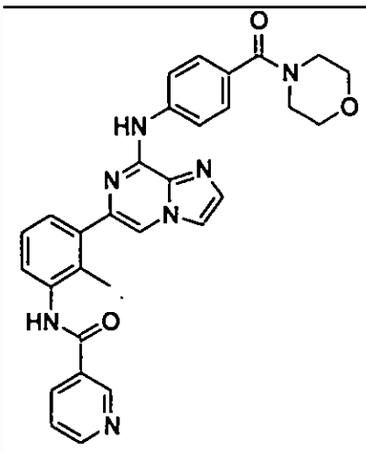
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Mol. Wt.: 588.70	534.5
	6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide $C_{34}H_{35}N_7O_3$ Mol. Wt.: 589.69	590.6
	[1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{27}H_{24}N_8O_3S$ Mol. Wt.: 540.60	541.2

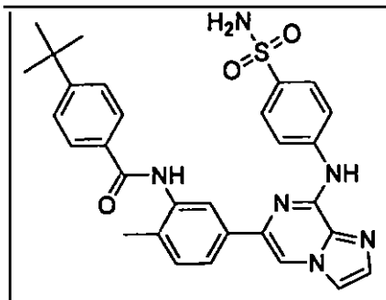
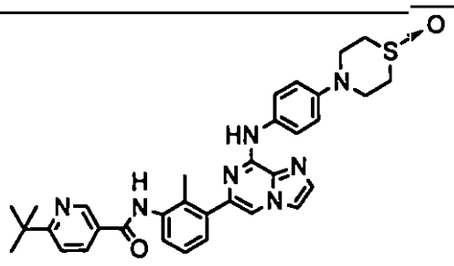
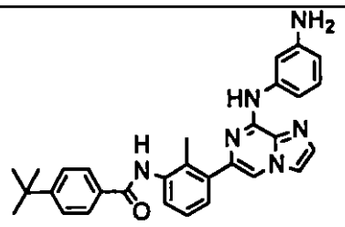
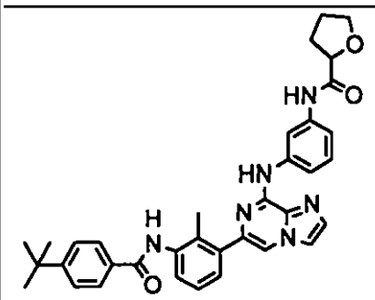
	Isoxazole-5-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{28}H_{25}N_7O_4$ Mol. Wt.: 523.54	524.2
	Pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{30}H_{27}N_7O_3$ Mol. Wt.: 533.58	534.3
	6-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide $C_{34}H_{37}N_7O_2$ Mol. Wt.: 575.70	576.4

	4-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide $C_{35}H_{38}N_6O_2$ Mol. Wt.: 574.72	575.3
	4-Isopropyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Mol. Wt.: 560.69	561.2
	6-Hydroxy-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide $C_{30}H_{27}N_7O_4$ Mol. Wt.: 549.58	550.5

	5-tert-Butyl-oxazole-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{32}H_{33}N_7O_4$ Mol. Wt.: 579.65	580.5
	N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-4-methylsulfanyl-benzamide $C_{32}H_{30}N_6O_3S$ Mol. Wt.: 578.69	579.5
	4-(1H-Imidazol-2-yl)-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{30}N_8O_3$ Mol. Wt.: 598.65	599.2

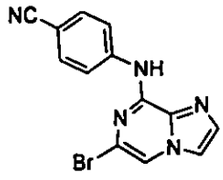
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{31}H_{29}N_9O$ Mol. Wt.: 543.62	544.2
	4-Methanesulfonyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{30}N_6O_5S$ Mol. Wt.: 610.68	611.1
	2-Hydroxy-6-methyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide $C_{31}H_{29}N_7O_4$ Mol. Wt.: 563.61	564.3

	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{31}N_9O$ Mol. Wt.: 557.65	558.4
	2,5-Dimethyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{30}H_{30}N_8O_3$ Mol. Wt.: 550.61	551.3
	N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide $C_{30}H_{27}N_7O_3$ Mol. Wt.: 533.58	

	4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-sulfamoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide $C_{30}H_{30}N_6O_3S$ Mol. Wt.: 554.66	
	6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-thiomorpholin-4-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide 593.26	594.30 (MH+)
	N-{3-[8-(3-Amino-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-4-tert-butyl-benzamide 490.25	490.35
	Tetrahydro-furan-2-carboxylic acid (3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-amide 588.28	588.28

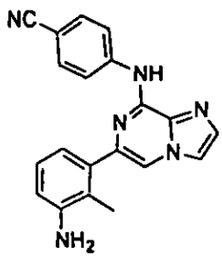
Example 5

Synthesis of 4-*tert*-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide



STEP 1 4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzonitrile

[00219] A mixture of 4-aminobenzonitrile (220mg; 1.89mmol) and 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pyrazine (500mg; 1.81mmol) is slurried in DMF (1mL) and heated to 140°C for 20 minutes. The reaction is allowed to cool, and when the bath reaches 75°C, ethyl acetate (40mL) is added and the slurry is stirred to break up large solid lumps into fine powder. The powdered 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzonitrile is filtered, washed with diethyl ether (2 x 50mL) and dried under vacuum to a fine orange/tan solid (600mg).

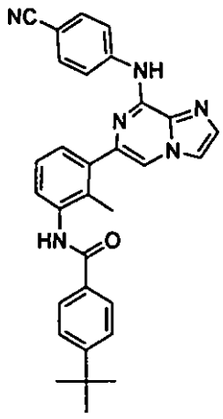


STEP 2 4-[6-(3-Amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-benzonitrile

[00220] A solution of 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino)-benzonitrile (1.02g; 3.27mmol) is slurried in ethylene glycol, dimethyl ether (DME; 60mL) and nitrogen gas bubbled through the reaction for 15 minutes with stirring at rt.

[00221] 3-(5,5-Dimethyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-methyl-phenylamine (950mg; 3.63mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (500mg; 0.43mmol) are added and nitrogen is bubbled through the reaction slurry for an additional 10 minutes at rt. 20 mL of a 1.0N solution of sodium carbonate is added and the biphasic

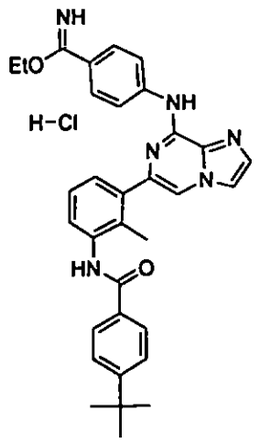
mixture is heated to 95°C for 16hrs with vigorous stirring under nitrogen. The mixture is partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (100mL) and the water layer extracted with ethyl acetate (2 x 50mL). The organic layers are pooled, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The filtrate is then concentrated *in vacuo* and the crude oil dissolved in a minimum volume of CH_2Cl_2. Diethyl ether is added and the resulting precipitate is filtered and washed with diethyl ether to provide 4-[6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-benzonitrile as a pale tan solid (650mg).



STEP 3 4-*tert*-Butyl-N-{3-[8-(4-cyano-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide

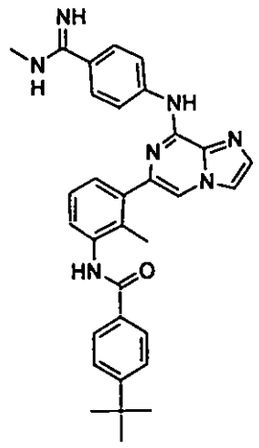
[00222] A solution of 4-[6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-benzonitrile (380mg; 1.12 mmol) and diisopropylethylamine (187mg; 1.45mmol) in anhydrous THF (25mL) is stirred under nitrogen at rt. A solution of 4-*tert*-Butyl-benzoyl chloride (230mg; 1.17mmol) in 5mL anhydrous THF is then added dropwise to the stirring reaction solution. After 30 minutes, the mixture is partitioned between ethyl acetate (75mL) and water (75mL) and the water layer extracted with ethyl acetate (2 x 50mL). The organic layers are pooled, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The filtrate is then concentrated *in vacuo* and the crude oil dissolved in a minimum volume of CH_2Cl_2. Diethyl ether is added and the resulting precipitate is filtered and washed with diethyl ether to provide 4-*tert*-butyl-

N-{3-[8-(4-cyano-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide as a light orange solid (450mg)



STEP 4 4-{6-[3-(4-*tert*-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzimidic acid ethyl ester hydrochloride

[00223] 4-*tert*-Butyl-N-{3-[8-(4-cyano-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide is slurried in 200mL ethanol (200 proof) and the reaction cooled to 0°C in an ice bath. The reaction is then saturated with hydrogen chloride gas and allowed to gradually warm to room temperature over 16hrs with stirring. The solvent is removed *in vacuo* and the resulting tan solid 4-{6-[3-(4-*tert*-butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzimidic acid ethyl ester hydrochloride (500mg) is used without further purification.



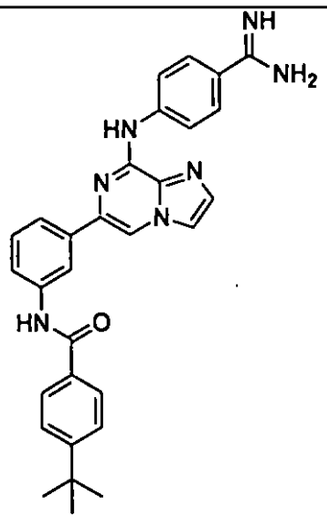
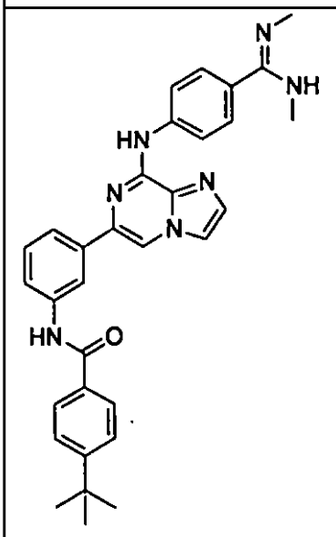
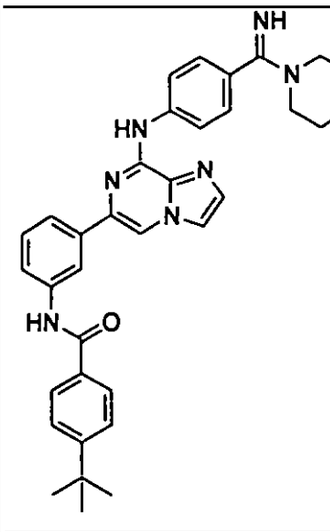
STEP 5 4-*tert*-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide

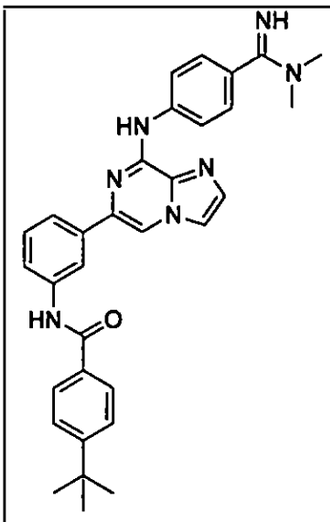
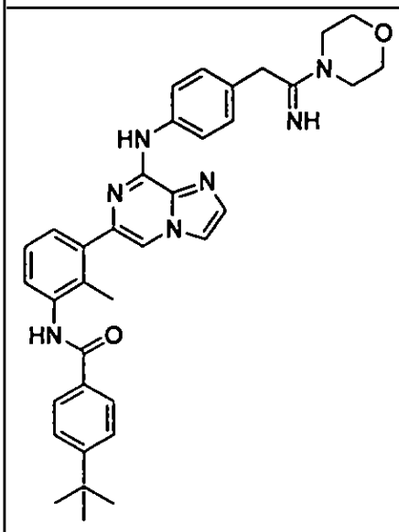
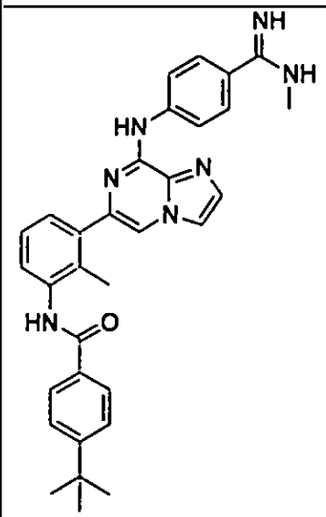
[00224] 4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzimidic acid ethyl ester hydrochloride (150mg; 0.26mmol) is dissolved in methanol (1mL) in a glass pressure reaction vessel, and a solution of methylamine in THF added (2.0N; 2mL). The reaction is heated to 50°C for 2hr then concentrated *in vacuo*. The oil is dissolved in 2 mL CH_2Cl_2 and diethyl ether (20mL) is added to precipitate out 4-*tert*-butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide as a clean light tan solid (140mg).

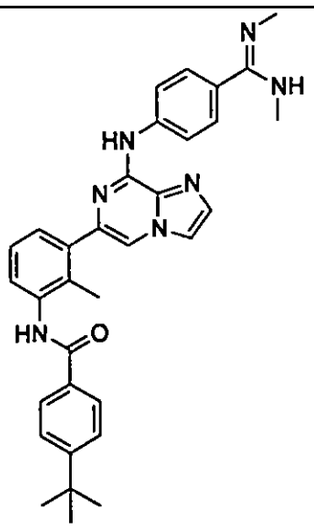
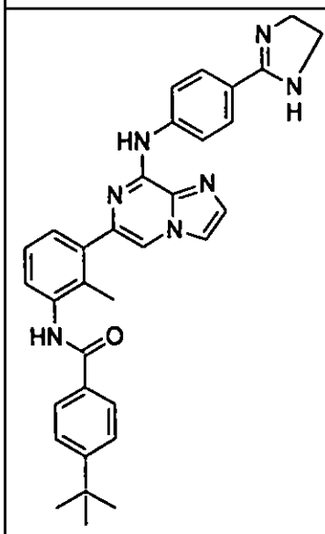
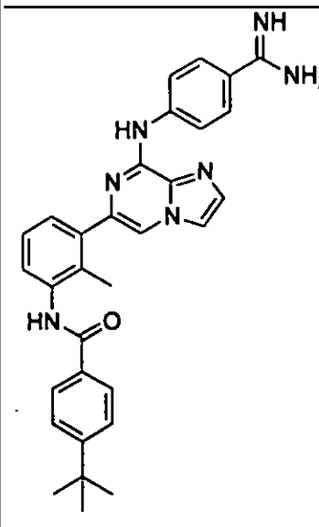
Example 6

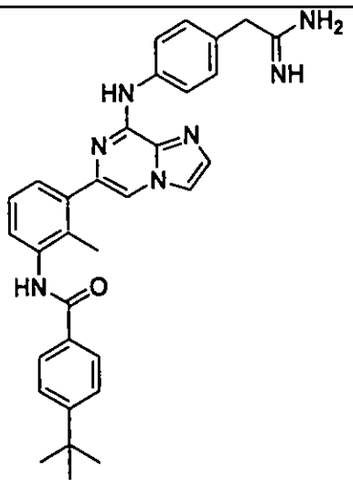
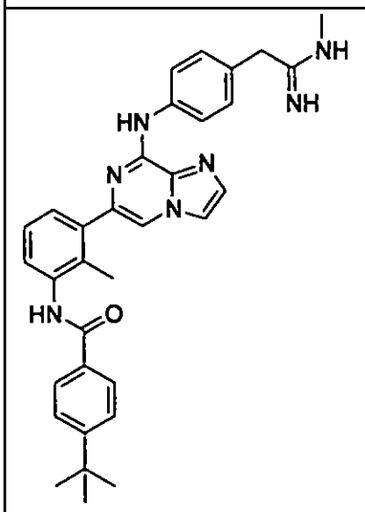
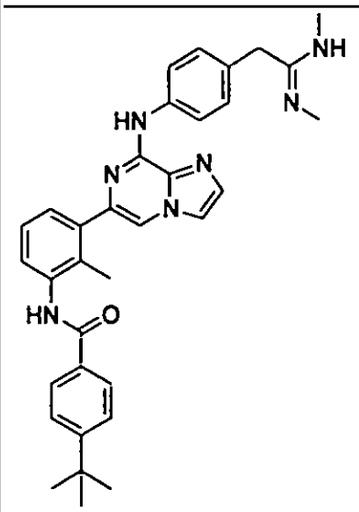
The following compounds were prepared using procedures similar to those described above in Example 5.

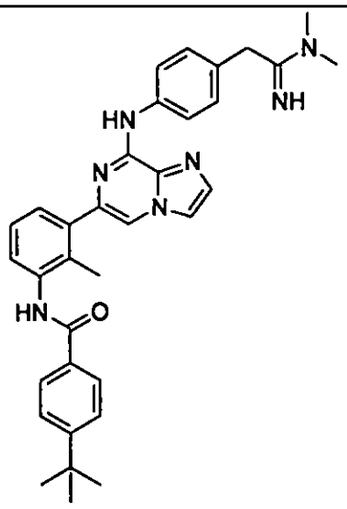
Structure	Name MW	M+

	4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide $C_{30}H_{29}N_7O$ Mol. Wt.: 503.60	504.3
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{33}N_7O$ Mol. Wt.: 531.65	532.31
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(imino-morpholin-4-yl-methyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{35}N_7O_2$ Mol. Wt.: 573.69	574.35

	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{33}N_7O$ Mol. Wt.: 531.65	533.34
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Mol. Wt.: 601.74	602.22
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{32}H_{33}N_7O$ Mol. Wt.: 531.65	532.23

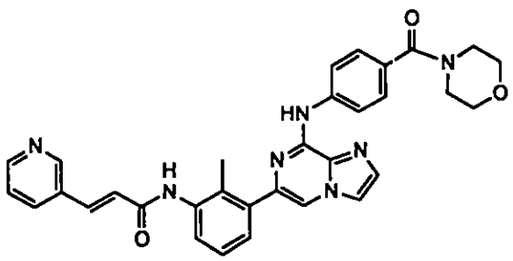
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{33}H_{35}N_7O$ Mol. Wt.: 545.68	546.19
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{33}H_{33}N_7O$ Mol. Wt.: 543.66	544.22
	4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide $C_{31}H_{31}N_7O$ Mol. Wt.: 517.62	518.06

	4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide $C_{32}H_{33}N_7O$ Mol. Wt.: 531.65	532.1
	4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide $C_{33}H_{35}N_7O$ Mol. Wt.: 545.68	546.1
	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{37}N_7O$ Mol. Wt.: 559.70	560.05

	4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide $C_{34}H_{37}N_7O$ Mol. Wt.: 559.70	560.05

Example 7

Synthesis of N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide

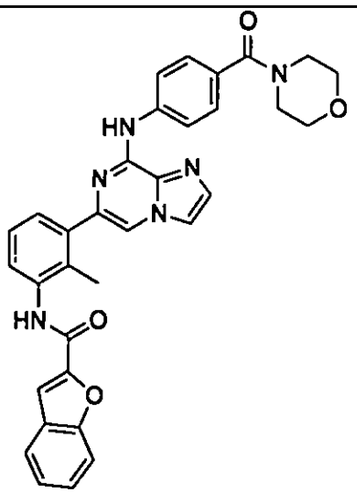
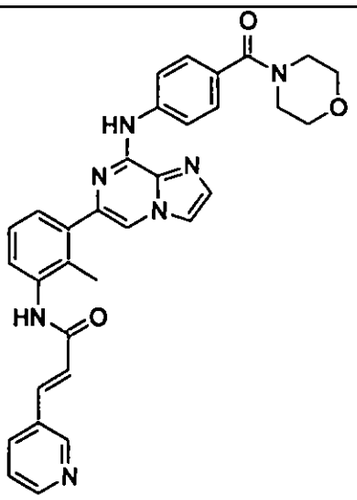


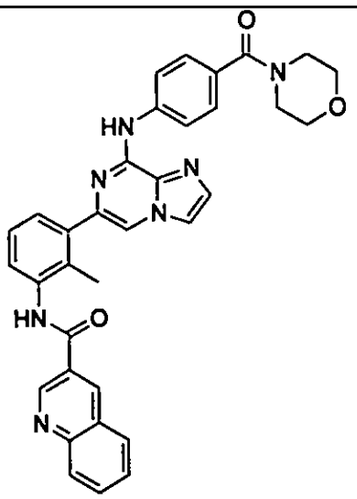
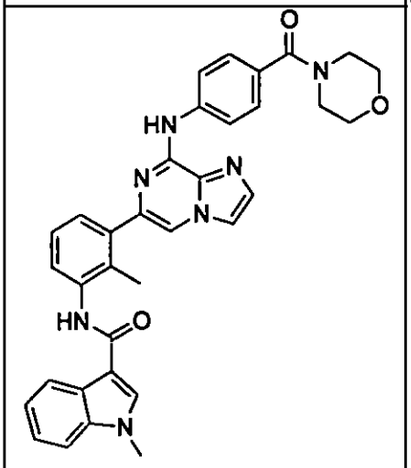
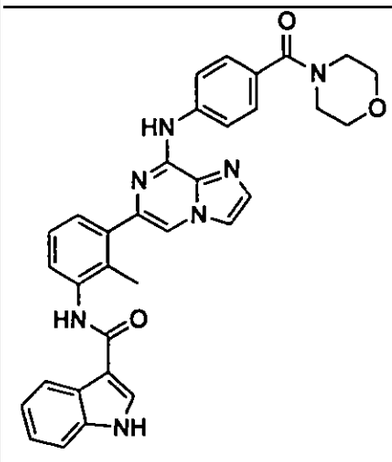
[00225] A mixture of 3-pyridin-3-ylacrylic acid (31mg; 0.21mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (100mg; 0.23mmol), diisopropylethylamine (0.11mL; 0.63mmol), and DMF (3mL) is stirred at room temperature for 30min. {4-[6-(3-amino-2-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone (90mg; 0.21mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16hr.

[00226] Water (10mL) is added and the mixture is filtered to give N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide as a pale brown solid (50mg)

Example 8

The following compounds were prepared using procedures similar to those described above in Example 7.

Structure	Name MW	M+
	Benzofuran-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{33}H_{28}N_6O_4$ Mol. Wt.: 572.61	573.33
	N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide $C_{32}H_{29}N_7O_3$ Mol. Wt.: 559.62	560.3

	Quinoline-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{34}H_{29}N_7O_3$ Mol. Wt.: 583.64	584.34
	1-Methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{34}H_{31}N_7O_3$ Mol. Wt.: 585.66	586.28
	1H-Indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide $C_{33}H_{29}N_7O_3$ Mol. Wt.: 571.63	572.24

Example 9

Biochemical Btk Assay

[00227] A generalized procedure for one standard biochemical Btk Kinase Assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00228] A master mix minus Btk enzyme is prepared containing 1X Cell Signaling kinase buffer (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM beta-glycerophosphate, 2 mM dithiothreitol, 0.1 mM Na_3VO_4, 10 mM $MgCl_2$), 0.5 µM Promega PTK Biotinylated peptide substrate 2, and 0.01% BSA. A master mix plus Btk enzyme is prepared containing 1X Cell Signaling kinase buffer, 0.5 µM PTK Biotinylated peptide substrate 2, 0.01% BSA, and 50 ng/well Btk enzyme. Btk enzyme is prepared as follows: full length human wildtype Btk (accession number NM-000061) with a C-terminal V5 and 6x His tag was subcloned into pFastBac vector for making baculovirus carrying this epitope-tagged Btk. Generation of baculovirus was done based on Invitrogen's instructions detailed in its published protocol "Bac-toBac Baculovirus Expression Systems" (Cat. Nos. 10359-016 and 10608-016). Passage 3 virus was used to infect Sf9 cells to overexpress the recombinant Btk protein. The Btk protein was then purified to homogeneity using Ni-NTA column. The purity of the final protein preparation was greater than 95% based on the sensitive Sypro-Ruby staining. A solution of 5 mM ATP is prepared in water from a 50 mM Stock that was adjusted to pH7.4 with 1N NaOH. A quantity of 1.25 µL of compounds in 5%DMSO is transferred to a 96-well ½ area Costar polystyrene plate. Compounds are tested singly and with an 11-point dose-responsive curve (starting concentration is 10 µM; 1:2 dilution). A quantity of 18.75 µL of master mix minus enzyme (as a negative control) and master mix plus enzyme is transferred to appropriate wells in 96-well ½ area costar polystyrene plate. 5 µL of 5 mM ATP is added to that mixture in the 96-well ½ area Costar polystyrene plate for final ATP concentration of 1 mM. The reaction is allowed to incubate for 1 hour at room temperature. The reaction is stopped with Perkin Elmer 1X detection buffer containing 30 mM EDTA, 20 nM SA-APC, and 1 nM PT66 Ab. The plate is read using time-resolved fluorescence with a Perkin Elmer Envision using excitation filter 330 nm, emission filter 665 nm, and 2nd emission filter 615 nm. IC_{50} values are subsequently calculated.

Example 10

Ramos Cell Btk Assay

[00229] A generalized procedure for a standard cellular Btk Kinase Assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00230] Ramos cells are incubated at a density of $0.5x10^7$ cells/ml in the presence of test compound for 1 hr at 37 °C. Cells are then stimulated by incubating with 10 µg/ml anti-human IgM $F(ab)_2$ for 5 minutes at 37 °C. Cells are pelleted, lysed, and a protein assay is performed on the cleared lysate. Equal protein amounts of each sample are subject to SDS-PAGE and western blotting with either anti-phosphoBtk(Tyr223) antibody (Cell Signaling Technology #3531) to assess Btk autophosphorylation or an anti-Btk antibody (BD Transduction Labs #611116) to control for total amounts of Btk in each lysate.

Example 11

B-Cell Proliferation Assay

[00231] A generalized procedure for a standard cellular B-cell proliferation assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00232] B-cells are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice using a B-cell isolation kit (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Testing compounds are diluted in 0.25% DMSO and incubated with 2.5×10^5 purified mouse splenic B-cells for 30 min prior to addition of 10µg/ml of an anti-mouse IgM antibody (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-01) in a final volume of 100 µl. Following 24 hr incubation, 1 µCi ^{3}H-thymidine is added and plates are incubated an additional 36 hr prior to harvest using the manufacturer's protocol for SPA[^{3}H] thymidine uptake assay system (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). SPA-bead based fluorescence is counted in a microbeta counter (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Example 12

T Cell Proliferation Assay

[00233] A generalized procedure for a standard T cell proliferation assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00234] T cells are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice using a Pan T cell isolation kit (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Testing compounds

are diluted in 0.25% DMSO and incubated with 2.5 x 10^5 purified mouse splenic T cells in a final volume of 100 µl in flat clear bottom plates precoated for 90 min at 37°C with 10 µg/ml each of anti-CD3 (BD # 553057) and anti-CD28 (BD # 553294) antibodies. Following 24 hr incubation, 1 µCi ^{3}H-thymidine is added and plates incubated an additional 36 hr prior to harvest using the manufacturer's protocol for SPA[^{3}H] thymidine uptake assay system (Amersham Biosciences # RPNQ 0130).. SPA-bead based fluorescence was counted in a microbeta counter (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Example 13

CD86 Inhibition Assay

[00235] A generalized procedure for a standard assay for the inhibition of B cell activity that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00236] Total mouse splenocytes are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice by red blood cell lysis (BD Pharmingen #555899). Testing compounds are diluted to 0.5% DMSO and incubated with 1.25 x 10^6 splenocytes in a final volume of 200 µl in flat clear bottom plates (Falcon 353072) for 60 min at 37°C. Cells are then stimulated with the addition of 15 µg/ml IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), and incubated for 24 hr at 37°C, 5% CO_2. Following the 24 hr incubation, cells are transferred to conical bottom clear 96-well plates and pelleted by centrifugation at 1200 x g x 5 min. Cells are preblocked by CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), followed by triple staining with CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD86-PE (BD Pharmingen #553692), and 7AAD (BD Pharmingen #51-68981E). Cells are sorted on a BD FACSCalibur and gated on the $CD19^+/7AAD^-$ population. The levels of CD86 surface expression on the gated population is measured versus test compound concentration.

Example 14

B-ALL Cell Survival Assay

[00237] The following is a procedure for a standard B-ALL cell survival study using an XTT readout to measure the number of viable cells. This assay can be used

to test compounds disclosed in this applicationfor their ability to inhibit the survival of B-ALL cells in culture. One human B-cell acute lymphoblastic leukemia line that can be used is SUP-B15, a human Pre-B-cell ALL line that is available from the ATCC.

[00238] SUP-B15 pre-B-ALL cells are plated in multiple 96-well microtiter plates in 100 µl of Iscove's media + 20% FBS at a concentration of 5 x 10^5 cells/ml. Test compounds are then added with a final conc. of 0.4% DMSO. Cells are incubated at 37°C with 5% CO_2 for up to 3 days. After 3 days cells are split 1:3 into fresh 96-well plates containing the test compound and allowed to grow up to an additional 3 days. After each 24h period, 50 ul of an XTT solution (Roche) is added to one of the replicate 96-well plates and absorbance readings are taken at 2, 4 and 20 hours following manufacturer's directions. The reading taken with an OD for DMSO only treated cells within the linear range of the assay (0.5- 1.5) is then taken and the percentage of viable cells in the compound treated wells are measured versus the DMSO only treated cells.

Example 15

[00239] The compounds disclosed in synthetic Examples 1 to 8 are tested in the Btk biochemical assay described herein (Example 9) and exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 0.1 micromolar.

[00240] Some of the compounds disclosed in synthetic Examples 1 to 8 are tested in the B-cell proliferation assay (as described in Example 11) and exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 500 nM in this assay.

[00241] Certain of those compounds exhibiting an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar do not inhibit T-cell proliferation and have IC_{50} values greater than or equal to 5 micromolar when assayed under conditions described herein (as described in Example 12).

[00242] Certain compounds disclosed in Examples 1 to 8 exhibit IC_{50} values for

inhibition of T-cell proliferation that were at least 3-fold, and in some instances 5-fold, or even 10-fold greater than the IC_{50} values of those compounds for inhibition of B-cell proliferation.

[00243] Some of the compounds disclosed in Examples 1 to 8 are tested in an assay for inhibition of B cell activity (under the conditions described in Example 13), and exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 500 nM in this assay.

[00244] Some of the compounds disclosed in Examples 1 to 8 are tested in a B-cell leukemia cell survival assay (under the conditions described in Example 14), and exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar.

[00245] Some of the compounds disclosed in Examples 1 to 8 exhibit both biochemical and cell-based activity. For example, some of the compounds disclosed in Examples 1 to 8 exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 9) and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14). Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 9) and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14). Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 0.1 micromolar and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14).

[00246] Certain of those compounds exhibiting both biochemical and cell-based activity do not inhibit T-cell proliferation. For example, some of the compounds disclosed in Examples 1 to 8 exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 9), an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14) and an IC_{50} value for inhibition of T-cell proliferation at least 3-fold greater than the IC_{50} value for inhibition of B-cell proliferation. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value

less than or equal to 1 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 9), an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14), and an IC_{50} value for inhibition of T-cell proliferation at least 5-fold greater than the IC_{50} value for inhibition of B-cell proliferation. Certain of those compounds exhibit an IC_{50} value less than or equal to 0.1 micromolar, an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Example 10, 11, 13, or 14), and an IC_{50} value for inhibition of T-cell proliferation at least 10-fold greater than the IC_{50} value for inhibition of B-cell proliferation.

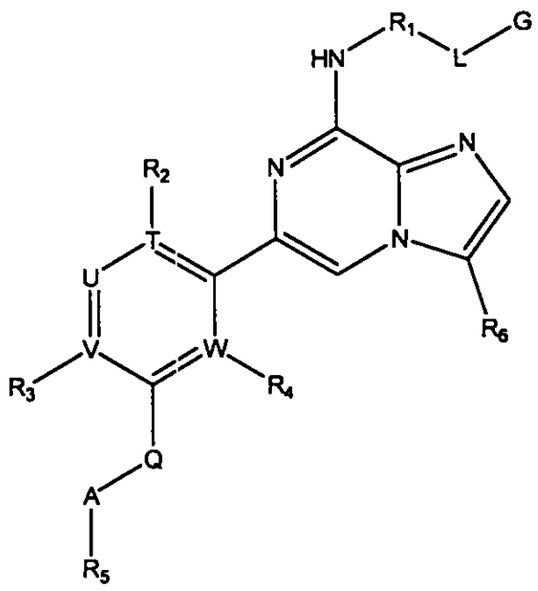
[00247] While some embodiments have been shown and described, various modifications and substitutions may be made thereto without departing from the spirit and scope of the invention. For example, for claim construction purposes, it is not intended that the claims set forth hereinafter be construed in any way narrower than the literal language thereof, and it is thus not intended that exemplary embodiments from the specification be read into the claims. Accordingly, it is to be understood that the present invention has been described by way of illustration and not limitations on the scope of the claims.

120

120

What is claimed is:

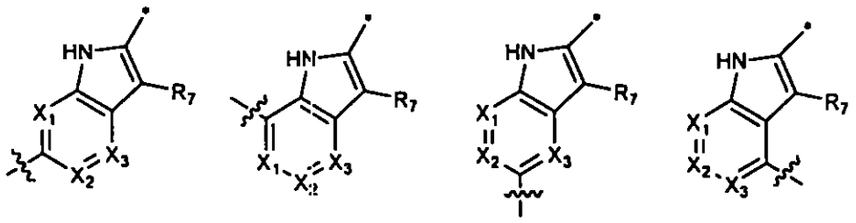
1. At least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1:

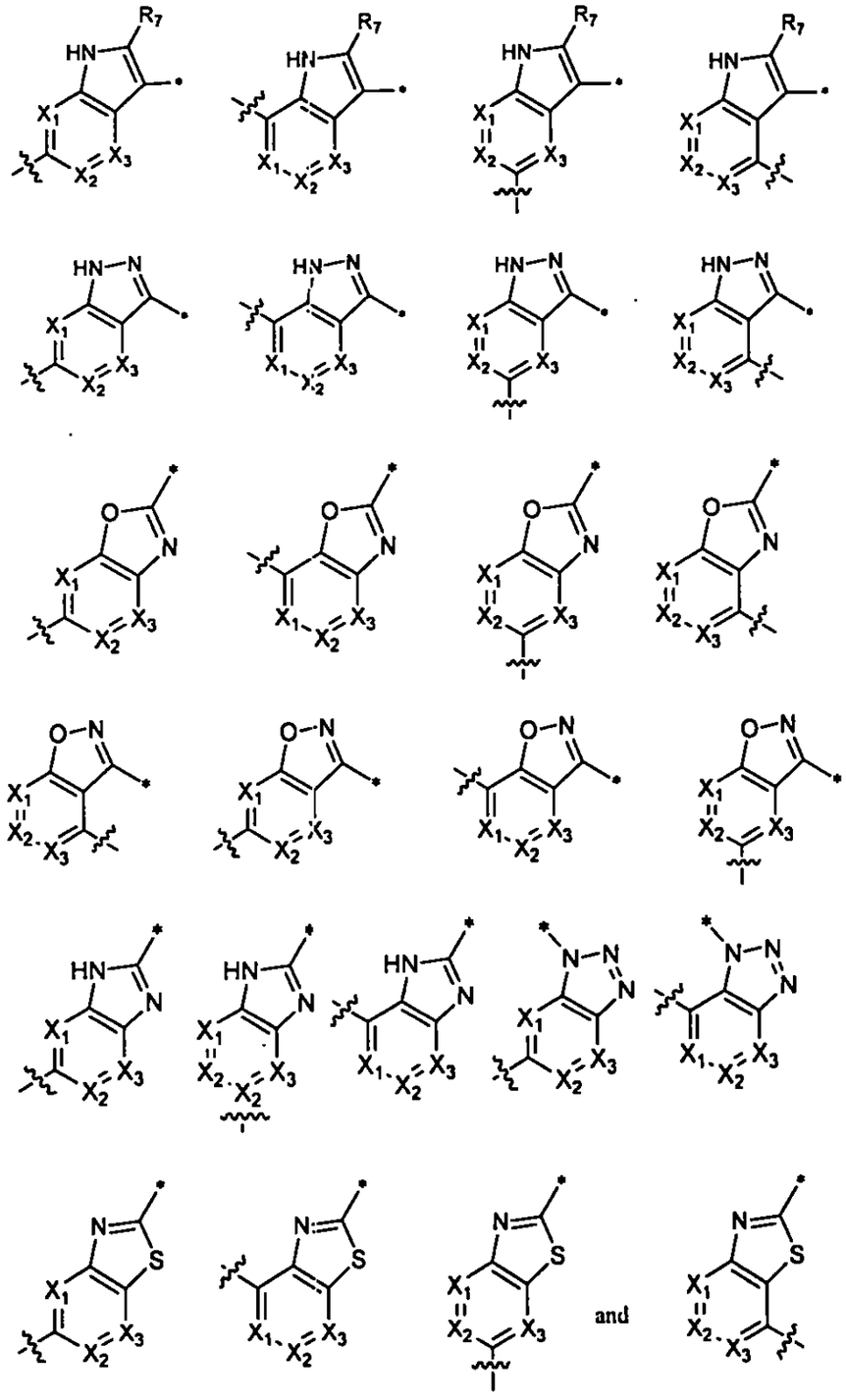


(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R_1 is chosen from optionally substituted phenylene, optionally substituted pyridylidene, optionally 2-oxo-1,2-dihydropyridinyl,





and

wherein * indicates the point of attachment to the group –L-G and the broken bond indicates the point of attachment to the amino group; and wherein

X_1 is chosen from N and CR_7; X_2 is chosen from N and CR_7; and X_3 is chosen from N and CR_7; wherein no more than one of X_1, X_2, and X_3 is N and wherein R_7 is chosen from hydrogen, hydroxy, cyano, halo, optionally substituted lower alkyl, and optionally substituted lower alkoxy;

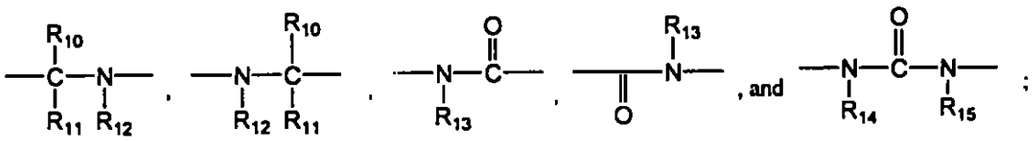
L is chosen from a covalent bond, optionally substituted C_1-C_4alkylene, -O-, -O-(optionally substituted C_1-C_4alkylene)-, -(C=O)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=O)-, (SO)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO)-; (SO_2)-, -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)- wherein R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, -$NR_{16}R_{17}$, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl wherein R_{16} and R_{17} are independently chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; or when L is chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9) then -R_9 and R_{16}, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S and R_{17} is chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

T, V, and W are chosen from C and N and U is chosen from –CH and N, provided that at most one of T, U, V and W is N;

R_2, R_3, and R_4 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy, provided that at least one of R_2, R_3, and R_4 is not hydrogen when A is a covalent bond, G is -$NR_{16}R_{17}$ and L is not chosen from -(C=NR_9)- and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)-, and R_2, R_3, or R_4 is absent when the respective T, V, or W to which it is bound, is N;

Q is chosen from



wherein

R_{10} and R_{11} are independently chosen from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 haloalkyl; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently chosen from hydrogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

phenyl,

substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl),

heteroaryl, and

substituted heteroaryl chosen from mono-, di-, and tri-substituted heteroaryl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6 alkyloxy)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkoxy, mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, di(C_1-C_6 alkyl)amino, and amino(C_1-C_6 alkyl);

A is chosen from a covalent bond and -(CH=CH)-;

R_5 is chosen from optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, and heterocycloalkyl.

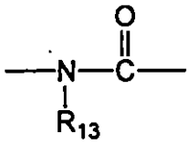
2. At least one chemical entity of claim 1 wherein A is a covalent bond.

3. At least one chemical entity of claim 1 wherein A is -(CH=CH)-.

4. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 3 wherein R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are independently chosen from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, and phenyl.

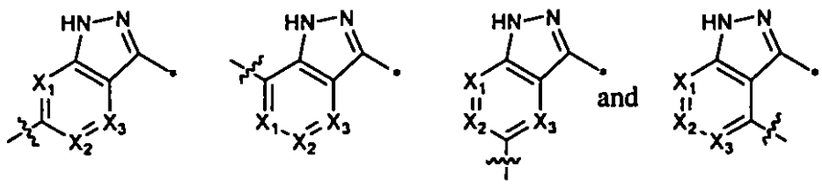
5. At least one chemical entity of claim 4 wherein R_{13} is chosen from hydrogen and C_1-C_6 alkyl.

6. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 3 wherein Q is



wherein R_{13} is chosen from hydrogen and C_1-C_6 alkyl.

7. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 6 wherein R_1 is chosen from ortho-phenylene, meta-phenylene, para-phenylene, ortho-pyridylidene, meta-pyridylidene, para-pyridylidene,

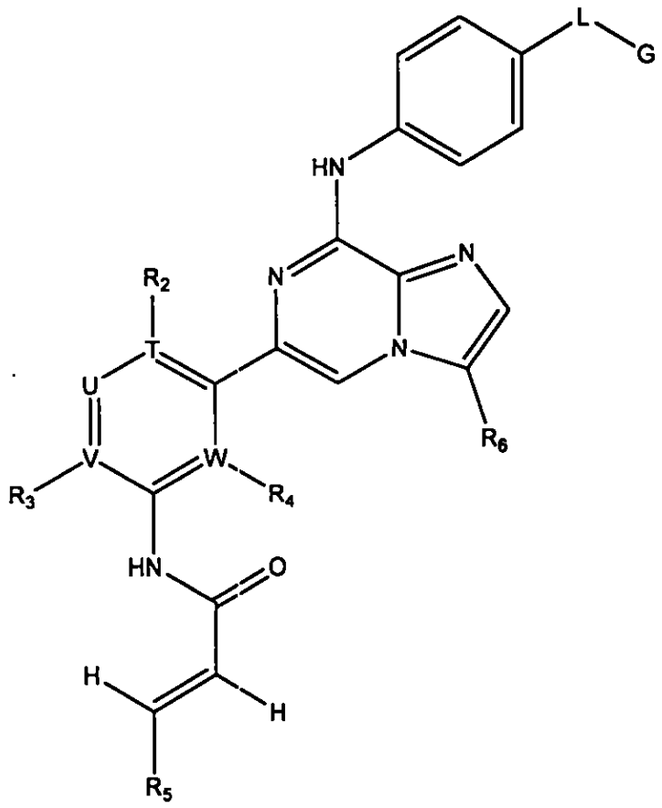


8. At least one chemical entity of claim 7 wherein R_1 is chosen from ortho-phenylene, meta-phenylene, para-phenylene, ortho-pyridylidene, meta-pyridylidene, and para-pyridylidene.

9. At least one chemical entity of claim 8 wherein R_1 is chosen from para-phenylene and meta-phenylene.

10. At least one chemical entity of claim 9 wherein R_1 is para-phenylene.

11. At least one chemical entity of claim 1 wherein the compounds of Formula 1 are chosen from compounds of Formula 2:



(Formula 2).

12. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 11 wherein R_5 is chosen

from

phenyl,

substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl,

pyridyl,

substituted pyridyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyrimidinyl,

substituted pyrimidinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyrazinyl,

substituted pyrazinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

pyridazinyl,

substituted pyridazinyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

oxazol-2-yl,

substituted oxazol-2-yl l chosen from mono-, di-, and tri-substituted oxazol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

2H-pyrazol-3-yl,

substituted 2H-pyrazol-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 2H-pyrazol-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

[1,2,3]thiadiazol-4-yl,

substituted [1,2,3]thiadiazol-4-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted [1,2,3]thiadiazol-4-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

isoxazol-5-yl,

substituted isoxazol-5-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted isoxazol-5-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl,

substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

1H-indol-2-yl,

substituted 1H-indol-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 1H-indol-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

1H-indol-3-yl,

substituted 1H-indol-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 1H-indol-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl and wherein the amine nitrogen of the indole ring is optionally substituted with an optionally substituted lower alkyl group,

benzofuran-2-yl,

substituted benzofuran-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted benzofuran-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl,

benzo[b]thiophen-2-yl,

substituted benzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted benzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl;

quinolin-3-yl, and

substituted quinolin-3-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted quinolin-3-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

13. At least one chemical entity of claim 12 wherein R_5 is chosen from phenyl and substituted phenyl wherein substituted phenyl is chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl.

14. At least one chemical entity of claim 13 wherein R_5 is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

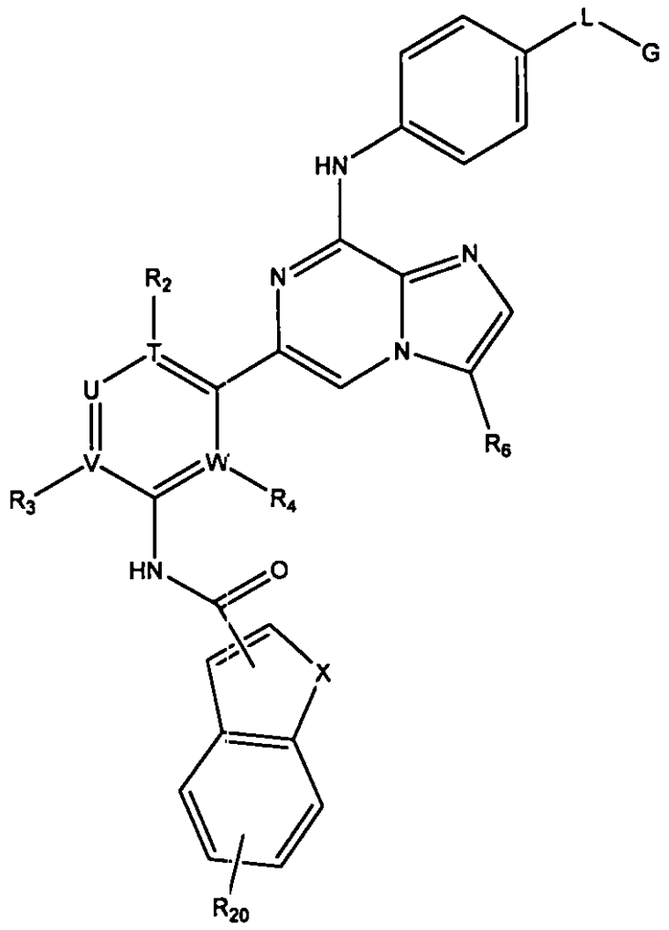
15. At least one chemical entity of claim 14 wherein R_5 is 4-lower alkyl-phenyl-.

16. At least one chemical entity of claim 15 wherein R_5 is 4-*tert*-butyl-phenyl.

17. At least one chemical entity of claim 12 wherein R_5 is chosen from pyridyl and substituted pyridyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyridyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

18. At least one chemical entity of claim 17 wherein R_5 is pyrid-3-yl.

19. At least one chemical entity of claim 1 wherein the compounds of Formula 1 are chosen from compounds of Formula 3



(Formula 3)

wherein

X is chosen from O, S, NR_{18}, -CH=N-, and –N=CH-;

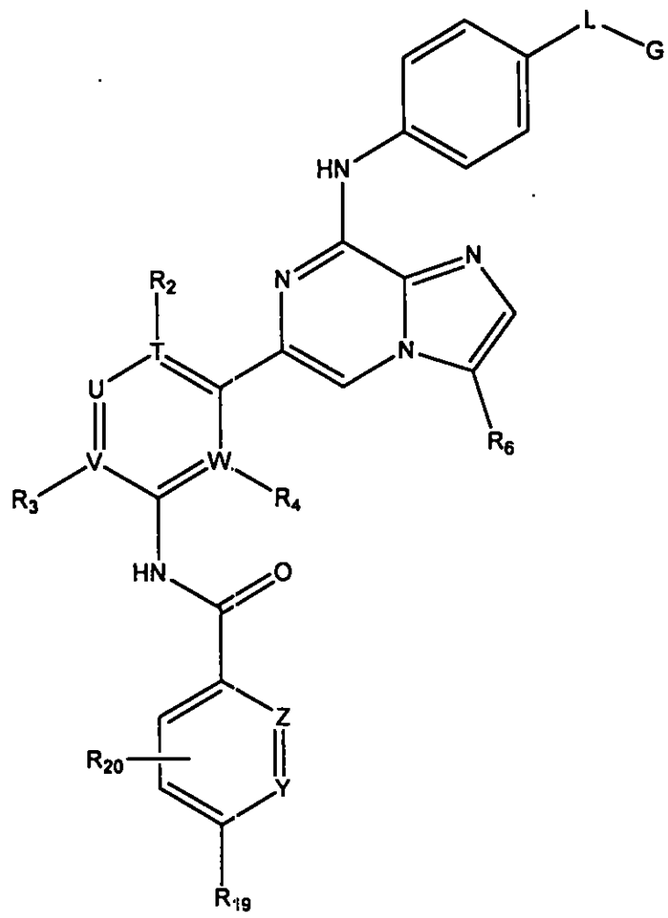
R_{18} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R_{20} represents 0 to 3 substituents independently chosen from hydroxy, nitro, cyano, amino, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_2 haloalkyl, C_1-C_2 haloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, mono-(C_1-C_4 alkyl)amino, di-(C_1-C_4 alkyl)amino, and amino(C_1-C_4 alkyl).

20. At least one chemical entity of claim 19 wherein X is chosen from O, NR_{18}, -CH=N-, and –N=CH.

21. At least one chemical entity of claim 20 wherein X is chosen from O and NR_{18}.

22. At least one chemical entity of claim 1 wherein the compounds of Formula I are chosen from compounds of Formula 4:



(Formula 4)

wherein

Y and Z are independently chosen from CH and N;

R_{19} is chosen from hydrogen, hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower

alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, and heteroaryl; and

R_{20} is chosen from hydrogen, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and hydroxy.

23. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 22 wherein L is chosen from a covalent bond, -(C=O)-, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2(C=O)-, -$CH(CH_3)$(C=O)-, -CH_2CH_2(C=O)-, -(C=NR_9)-, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)(C=NR_9)-.

24. At least one chemical entity of claim 23 wherein L is chosen from -(C=O)-, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2(C=O)-, and -$CH(CH_3)$(C=O)-.

25. At least one chemical entity of claim 24 wherein L is -(C=O)-.

26. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 25 wherein G is chosen from

hydrogen,
hydroxy,
-$NR_{16}R_{17}$,
optionally substituted heterocycloalkyl,
optionally substituted 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl,
lower alkoxy, and
1H-tetrazol-5-yl.

27. At least one chemical entity of claim 26 wherein G is chosen from

hydrogen,
hydroxy,
N-methylethanolamino,
optionally substituted 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl,
optionally substituted morpholin-4-yl,
optionally substituted piperazin-1-yl, and
optionally substituted homopiperazin1-yl.

28. At least one chemical entity of claim 27 wherein G is chosen from
hydrogen,
morpholin-4-yl,
4-acyl-piperazin-1-yl,
4-lower alkyl-piperazin-1-yl,
3-oxo-piperazin-1-yl,
homopiperazin-1-yl, and
4-lower alkyl-homopiperazin-1-yl.

29. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 25 wherein G is chosen from $-NR_{16}R_{17}$, and optionally substituted heterocycloalkyl.

30. At least one chemical entity of claim 29 wherein G is chosen from optionally substituted morpholin-4-yl and optionally substituted piperazin-1-yl.

31. At least one chemical entity of claim 30 wherein G is morpholin-4-yl.

32. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 22 wherein L is chosen from $-(C=NR_9)-$, and -(optionally substituted C_1-C_4alkylene)$(C=NR_9)-$ and G is $-NR_{16}R_{17}$.

33. At least one chemical entity of claim 32 wherein R_9 is chosen from hydrogen and lower alkyl.

34. At least one chemical entity of claim 33 wherein R_9 is chosen from hydrogen and methyl.

35. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 34 wherein R_6 is hydrogen.

36. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 35 wherein R_2 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy,

difluoromethoxy, and fluoro.

37. At least one chemical entity of claim 36 wherein R_2 is methyl.

38. At least one chemical entity of claim 36 or 37 wherein R_3 and R_4 are hydrogen.

39. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 35 wherein R_3 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro.

40. At least one chemical entity of claim 39 wherein R_3 is methyl.

41. At least one chemical entity of claim 39 or 40 wherein R_2 and R_4 are hydrogen.

42. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 35 wherein R_4 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro.

43. At least one chemical entity of claim 42 wherein R_4 is methyl.

44. At least one chemical entity of claim 42 or 43 wherein R_2 and R_3 are hydrogen.

45. At least one chemical entity of any one of claims 22 to 44 wherein Y and Z are CH.

46. At least one chemical entity of any of claims 22 to 45 wherein R_{19} is chosen from hydrogen and lower alkyl.

47. At least one chemical entity of claim 46 wherein R_{19} is chosen from hydrogen,

iso-propyl, and *tert*-butyl.

48. At least one chemical entity of claim 47 wherein R_{19} is *tert*-butyl.

49. At least one chemical entity of any one of claims 19 to 48 wherein R_{20} is absent.

50. At leat one chemical entity of any one of claims 1 to 49 wherein T, V, and W are C and U is -CH.

51. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 50, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

52. At least one chemical entity of claim 51, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 1 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

53. At least one chemical entity of claim 52, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 0.1 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

54. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 53 wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

55. At least one chemical entity of claim 54 wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 1 micromolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

56. At least one chemical entity of claim 55 wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 500 nanomolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

57. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 56, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 3-fold greater than an IC_{50} value that the at least one chemical entity exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

58. At least one chemical entity of claim 57, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 5-fold greater than an IC_{50} value that the at least one chemical entity exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

59. At least one chemical entity of claim 58, wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 10-fold greater than an IC_{50} value that the at least one chemical entity exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

60. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 59 wherein the at least one chemical entity exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in a B-ALL cell survival assay.

61. At least one chemical entity of claim 1 wherein the compound of Formula 1 is chosen from

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-hydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(NNdimethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(N-methyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(amide)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(5-{8-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(5-{8-[4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

(4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{5-[8-(4-{[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide;

(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-acetic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-[2-methyl-5-(8-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenylamino}-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-phenyl]-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{5-[8-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

2-(3-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-propionic acid;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-methoxy-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-{8-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-4-fluoro-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylhydroxyethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylethyl-1-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[5-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid;

4-tert-Butyl-N-(4-methyl-3-{8-[4-(Nmethylhydroxyethyl-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-{6-[3-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-benzoic acid ethyl ester;

4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

[1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

Isoxazole-5-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

Pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

6-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-Isopropyl-N-{2-methyl-3-[8-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

6-Hydroxy-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

5-tert-Butyl-oxazole-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-4-methylsulfanyl-benzamide;

4-(1H-Imidazol-2-yl)-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-Methanesulfonyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

2-Hydroxy-6-methyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

2,5-Dimethyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-5-[8-(4-sulfamoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(imino-morpholin-4-yl-methyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{3-[8-(4-carbamimidoylmethyl-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(N-methylcarbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-{8-[4-(N,N-dimethyl-carbamimidoylmethyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-2-methyl-phenyl)-benzamide;

Benzofuran-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

N-(2-Methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide;

Quinoline-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

1-Methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

1H-Indole-3-carboxylic acid (2-methyl-3-{8-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-amide;

6-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-thiomorpholin-4-yl)-phenylamino]-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-phenyl)-nicotinamide;

N-{3-[8-(3-Amino-phenylamino)-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2-methyl-phenyl}-4-tert-butyl-benzamide; and

Tetrahydro-furan-2-carboxylic acid (3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoylamino)-2-methyl-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ylamino}-phenyl)-amide.

62. A pharmaceutical composition, comprising at least one chemical entity of any one of claims 1 to 61, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

63. A pharmaceutical composition of claim 62 wherein the composition is formulated in a form chosen from injectable fluids, aerosols, creams, gels, tablets, pills, capsules, syrups, ophthalmic solutions, and transdermal patches.

64. A packaged pharmaceutical composition, comprising

a pharmaceutical composition of claim 62 or 63; and

instructions for using the composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity.

65. The packaged pharmaceutical composition of claim 64 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is cancer.

66. The packaged pharmaceutical composition of claim 65 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is chosen from allergic disorders, autoimmune diseases, inflammatory diseases, and acute inflammatory reactions.

67. A method for treating a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity of any of claims 1 to 61 or a pharmaceutical composition of claim 62 or 63.

68. The method of claim 67 wherein the patient is a human.

69. The method of claim 67 wherein the patient is chosen from cats and dogs.

70. The method of any one of claims 67 to 69 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is cancer.

71. The method of claim 70 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is B-cell lymphoma and leukemia.

72. The method of any one of claims 67 to 71 wherein an effective amount of said at least one chemical entity is administered by a method chosen from intravenously, intramuscularly, and parenterally.

73. The method of any of claims 67 to 71 wherein an effective amount of said at least one chemical entity is administered orally.

74. A method for treating a patient having a disease chosen from cancer, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity of any of claims 1 to 61 or a pharmaceutical composition of claim 62 or 63.

75. The method of claim 74 wherein the patient is a human.

76. The method of claim 74 wherein the patient is chosen from cats and dogs.

77. The method of any one of claims 74 to 76 wherein an effective amount of said at least one chemical entity is administered by a method chosen from intravenously, intramuscularly, and parenterally.

78. The method of any of claims 74 to 76 wherein an effective amount of said at least one chemical entity is administered orally.

79. A method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy with a chemotherapeutic agent an amount of at least one chemical entity of any of claims 1 to 61 or a pharmaceutical composition of claim 62 or 63, sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent.

80. A method of reducing medication error and enhancing therapeutic compliance of a patient being treated for a disease responsive to inhibition of Btk activity, the method comprising providing a packaged pharmaceutical preparation of claim 64 wherein the instructions additionally include contraindication and adverse reaction information pertaining to the packaged pharmaceutical composition.

81. A method for inhibiting ATP hydrolysis, the method comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity of any one of claims 1 to 61 in an amount sufficient to detectably decrease the level of ATP hydrolysis *in vitro*.

82. The method of claim 81 wherein the cells are present in a mammal.

83. The method of claim 82 wherein the mammal is a human.

84. The method of claim 82 wherein the mammal is chosen from cats and dogs.

85. A method for determining the presence of Btk in a sample, comprising contacting the sample with at least one chemical entity of any one of claims 1 to 61 under conditions that permit detection of Btk activity, detecting a level of Btk activity in the sample, and therefrom determining the presence or absence of Btk in the sample.

86. A method for inhibiting B-cell activity comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity, of any one of claims 1 to 61, in an amount sufficient to detectably decrease B-cell activity *in vitro*.

87. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 61 wherein the at least one chemical entity is either directly or indirectly labeled with a label which provides a detectable signal.

88. At least one chemical entity of claim 87 wherein the label is chosen from radioisotopes, fluorescent tags, enzymes, antibodies, particles, chemiluminescent tags, and specific binding molecules.

89. The use of at least one chemical entity for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, wherein the at least one chemical entity is a chemical entity of any one of claims 1 to 61.

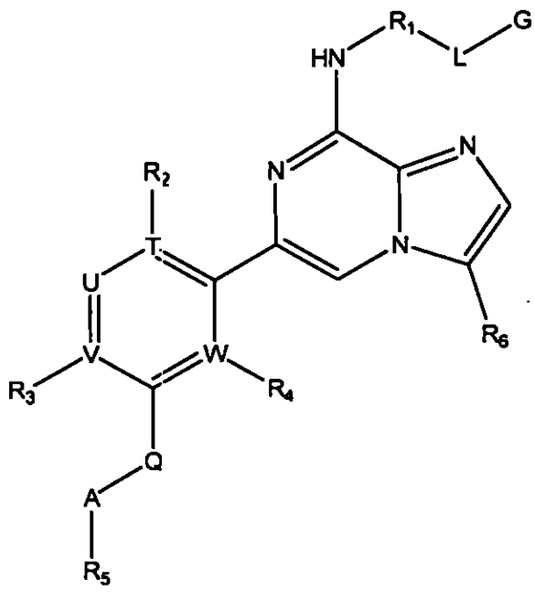
90. The use of claim 89, wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is chosen from cancer, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders.

91. A method for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising including in said medicament at least one chemical entity of any one of claims 1 to 61.

92. The method of claim 91 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is chosen from cancer, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders.

ABSTRACT

Chemical entities chosen from compounds of Formula 1



(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystal forms, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, are described herein.

Pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity of Formula 1, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers adjuvants, and excipients, are described.

Methods of treating patients suffering from certain diseases responsive to inhibition of Btk activity and/ or B-cell proliferation are described. Methods for determining the presence of Btk in a sample are described.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/040730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P35/00 A61P37/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/089434 A2 (CELLULAR GENOMICS, INC., USA) 30 October 2003 (2003-10-30) claims; examples	1-11, 23-60, 62-92
X	WO 2004/022562 A1 (CELLULAR GENOMICS, INC., USA) 18 March 2004 (2004-03-18) claims	1-11, 23-60, 62-92

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
8 March 2006

Date of mailing of the international search report
08. 02. 2007

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Bosma, Peter

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/040730

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 67-79 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-11,23-60,62-92 (all partially)

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2005/ 040730

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11, 23-60, 62-92 (all partially)

   Compounds of Formula 1, in which R5 represents (substituted) cycloalkyl.

---

2. claims: 1-11, 23-60, 62-92 (all partially)

   Compounds of Formula 1, in which R5 represents (substituted) heterocycloalkyl.

---

3. claims: 1-12*, 13-16, 22-92*

   Compounds of Formula 1, in which R5 represents (substituted) aryl, and in which claims * means partially.

---

4. claims: 1-12*, 17-21, 22-92*

   Compounds of Formula 1, in which R5 represents (substituted) heteroaryl, and in which claims * means partially.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/040730

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03089434 A2	30-10-2003	AU 2003221731 A1	03-11-2003
		BR 0309398 A	01-02-2005
		CA 2482991 A1	30-10-2003
		CN 1668619 A	14-09-2005
		EP 1509526 A2	02-03-2005
		JP 2005530739 T	13-10-2005
		MX PA04010288 A	17-05-2005
WO 2004022562 A1	18-03-2004	AU 2003270489 A1	29-03-2004

DETERMINADAS IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de los EEUU Nº 10/985023, presentada el 10 de Noviembre de 2004; la Solicitud Nº 60/630860, presentada el 24 de Noviembre de 2004; la Solicitud Nº 60/630645, presentada el 24 de Noviembre de 2004; y la Solicitud Nº 60/630861, presentada el 24 de Noviembre de 2004, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia.

[0002] En la presente documentación se proporcionan determinadas imidazo[1,2-a]pirazinilaminas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden estos compuestos, y métodos para usarlas.

[0003] Las protein quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarca más de 500 proteínas. La tirosin quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia de las tirosin quinasas Tec, y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, y también de la activación, la señalización y la supervivencia de las células B maduras.

[0004] La señalización de las células B a través del receptor de las células B (BCR) conduce a un amplio rango de respuestas biológicas, que a su vez dependen del estado de desarrollo de las células B. La magnitud y la duración de las señales BCR deben ser reguladas con precisión. Una señalización mediada por BCR aberrante puede provocar una activación desregulada de las células B, y/o la formación de auto-anticuerpos patogénicos que producen múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. En los seres humanos, la mutación de Btk resulta en agammaglobulinemia unida a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de las células B, la producción reducida de inmunoglobulina, las respuestas inmunes independientes de células T comprometidas y la atenuación marcada de la señalización de calcio sostenida ante una estimulación de BCR.

[0005] Las evidencias de la participación de Btk en trastornos alérgicos,

enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias han sido establecidas en modelos de ratones con deficiencias de Btk. Por ejemplo, en modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE) se ha demostrado que la deficiencia de Btk resulta en una mejora marcada de la progresión de la enfermedad. Más aún, los ratones con deficiencia de Btk también son resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno, y son menos susceptibles a la artritis inducida por estafilococos.

[0006] Hay una gran cantidad de evidencia que apoya la participación de las células B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para eliminar las células B representan un abordaje importante para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido a la participación de Btk en la activación de las células B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por las células B (tal como la producción de auto-anticuerpos).

[0007] Btk también se expresa en los mastocitos y los monocitos, y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada con la activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en los seres humanos está asociada con una producción de TNF-alfa muy reducida por los monocitos activados.

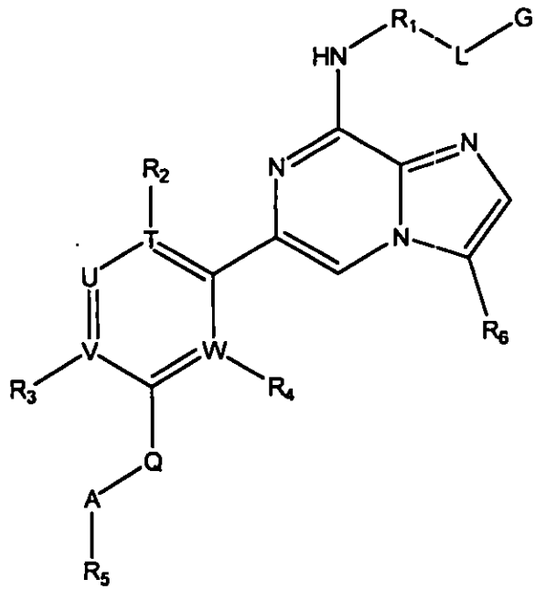
[0008] Por consiguiente; la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluyendo, sin limitaciones, el SLE, la artritis reumática, los vasculitidos múltiples, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), la miastenia grave, la rinitis alérgica, la esclerosis múltiple (MS), el rechazo de transplantes, la diabetes tipo I, la nefritis membranosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la anemia hemolítica autoinmune, la tiroiditis autoinmune, las enfermedades de aglutinina con frío y calor, el síndrome de

Evan, el síndrome urémico hemolítico/la púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), la sarcoidosis, el síndrome de Sjogren, las neuropatías periféricas (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barre), el pénfigo vulgar, y el asma.

[0009] Además, se ha informado que Btk participa en el control de la supervivencia de las células B en determinados cánceres de las células B. Por ejemplo, se ha demostrado que Btk es importante para la supervivencia de las células de leucemia linfoblástica aguda, las células B positivas para BCR-Abl. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma y la leucemia de células B.

[0010] En la presente documentación se proporcionan moduladores de la actividad de quinasa que en general pueden describirse como imidazo[1,2-a]pirazinilaminas.

[0011] Se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1:

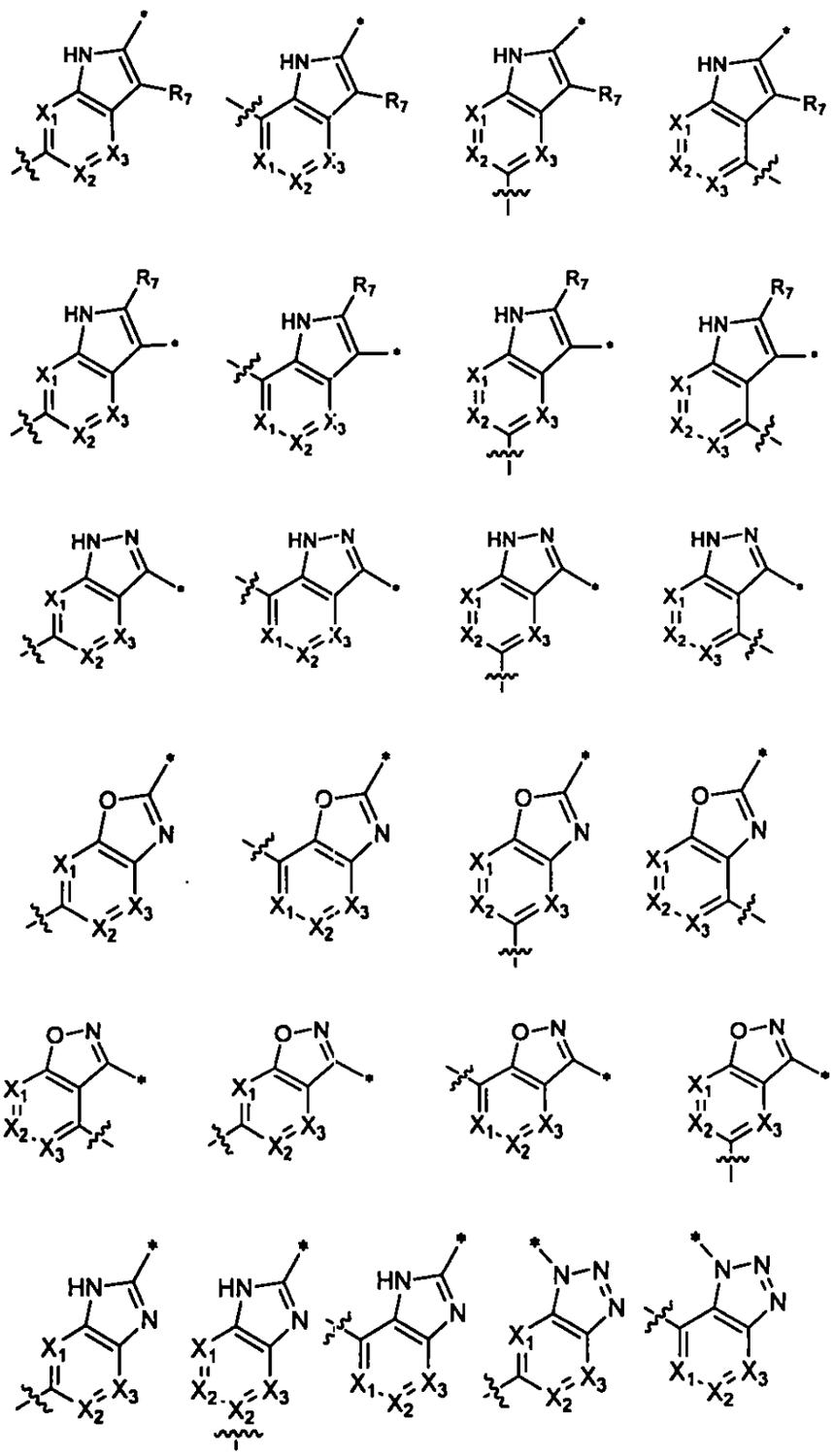


(Fórmula 1)

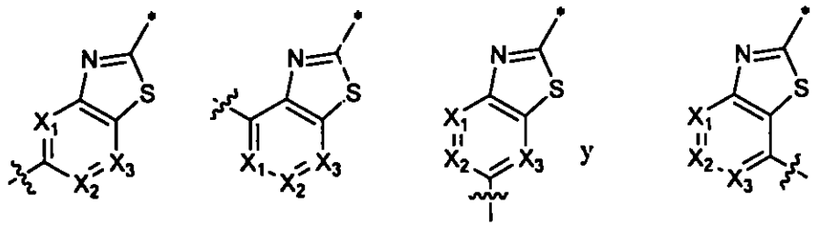
y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde

R_1 se selecciona entre fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente

sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,



5



en donde * indica el punto de unión al grupo –L-G y enlace abierto indica el punto de unión al grupo amino; y en donde X_1 se selecciona entre N y CR_7; X_2 se selecciona entre N y CR_7; y X_3 se selecciona entre N y CR_7; en donde no más de uno de X_1, X_2, y X_3 es N y en donde R_7 se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre un enlace covalente, C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-, -O-(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)-, -(C=O)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=O)-, (SO)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO)-; (SO_2)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, y -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=NR_9)- en donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

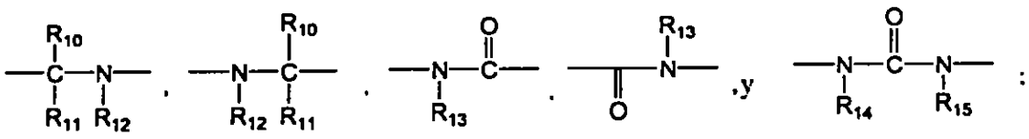
G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, -$NR_{16}R_{17}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido en donde R_{16} y R_{17} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o cuando L se selecciona entre -(C=NR_9)- y -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=NR_9) luego-R_9 y R_{16}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con contenido de nitrógeno que además incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y

S y R_{17} se selecciona entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

T, V, y W se seleccionan entre C y N y U se selecciona entre –CH y N, con la salvedad de que como máximo uno de T, U, V y W es N;

R_2, R_3, y R_4 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi, con la salvedad de que al menos uno de R_2, R_3, y R_4 no es hidrógeno cuando A es un enlace covalente, G es $-NR_{16}R_{17}$ y L no se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)$-, y R_2, R_3, o R_4 está ausente cuando los respectivos T, V o W a los cuales está unido, es N;

Q se selecciona entre



en donde

R_{10} y R_{11} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 haloalquilo; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} se seleccionan cada uno en forma independiente entre

hidrógeno,

C_1-C_6 alquilo,

C_1-C_6 haloalquilo,

fenilo,

fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6

alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo),

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido seleccionado entre heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6 alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo);

A se selecciona entre un enlace covalente y -(CH=CH)-;

R_5 se selecciona entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

[0012] También se provee una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según se describe en la presente, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes, y excipientes.

[0013] También se provee una composición farmacéutica envasada, que comprende

una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según se describe en la presente, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes, y excipientes; y

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente afectado por una

enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk.

[0014] También se provee un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química según se describe en la presente.

[0015] También se provee un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad seleccionada entre cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química según se describe en la presente.

[0016] También se provee a método para aumentar la sensibilidad de células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente bajo quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de al menos una entidad química según se describe en la presente, suficiente para aumentar la sensibilidad de células cancerosas al agente quimioterapéutico.

[0017] También se provee un método para reducir el error de medicación y mejorar el cumplimiento terapéutico de un paciente bajo tratamiento por una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, donde el método comprende proveer una preparación farmacéutica envasada según se describe en la presente en donde las instrucciones también incluyen información sobre contraindicaciones y reacciones adversas relacionadas con la composición farmacéutica envasada.

[0018] También se provee un método para inhibir la hidrólisis de ATP, donde el método comprende poner en contacto células que expresan la Btk con al menos una entidad química según se describe en la presente en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable el nivel de Hidrólidis de ATP in vitro.

[0019] También se provee un método para determinar la presencia de Btk en una

muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química según se describe en la presente bajo condiciones que permiten la detección de la actividad de la Btk, detectar un nivel de actividad de la Btk en la muestra, y sobre esa base determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.

[0020] También se provee un método para inhibir la actividad de las células B que comprende poner en contacto células que expresan la Btk con al menos una entidad química según se describe en la presente, en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable La actividad in vitro de las células B.

[0021] También se provee el uso de al menos una entidad química según se describe en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk.

[0022] También se provee un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende incluir en dicho medicamento al menos una entidad química según se describe en la presente.

[0023] Según se utiliza en la presente, cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada caso es independiente de sus definición en los otros casos. De acuerdo con el significado usual de "un /una" y "el/la" en las patentes, cuando se hace referencia, por ejemplo, a "una" quinasa o "la" quinasa se incluyen una o más quinasas.

[0024] La Fórmula 1 incluye todas sus susbfórmulas. Por ejemplo la Fórmula 1 incluye los compuestos de Fórmulas 1 a 4.

[0025] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

[0026] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia

descrito a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias donde no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto a "alquilo" como a "alquilo sustituido" según se define más adelante. Aquellos con experiencia en el arte comprenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos son se dan para introducir ninguna sustitución ni patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, no factibles desde el punto de vista de la síntesis ni/o que sean inherentemente inestables.

[0027] "Alquilo" abarca cadena lineal y cadena ramificada con el número indicado de átomos de carbono, usualmente entre 1 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 8 átomos de carbono, como por ejemplo entre 1 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C_1-C_6 abarca alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, etcétera. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero con dos puntos de unión. Los grupos alquileno usualmente tendrán entre 2 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 2 y 8 átomos de carbono, como por ejemplo entre 2 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C_0 indica un enlace covalente y alquileno C_1 es un grupo metileno. Cuando se nombra un residuo alquilo con a número de carbonos específico, la intención es abarcar todos los isómeros geométricos con dicho número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, el significado de "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere un grupos alquilo con entre uno y cuatro carbonos.

[0028] "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena ramificada o lineal con al menos una doble unión carbono-carbono que se obtiene por eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno de origen. El

grupo puede estar en cualquiera de las conformaciones *cis* o *trans* alrededor de la(s) doble(s) unión(es). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin carácter taxativo, 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, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; *etcétera. En algunas formas de realización, un grupo* alquenilo tiene entre 2 y 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, entre 2 y 6 átomos de carbono.

[0029] "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena ramificada o lineal con al menos una triple unión carbono-carbono que se obtiene por eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino de origen. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin carácter taxativo, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; etcétera. En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, entre 3 y 6 átomos de carbono.

[0030] "Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, usualmente con entre 3 y *7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede ser saturado o puede tener* una o más dobles uniones carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, así como grupos de anillos saturados con uniones puente y formando jaulas tales como el norbornano.

[0031] "Alcoxi" significa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de una unión puente oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, etcétera. Los grupos alcoxi usualmente tendrán entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a través de la unión

puente oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere un grupos alcoxi con entre uno y cuatro carbonos.

[0032] "Mono- y di-alquilcarboxamida" abarca un grupo de la fórmula $-(C=O)NR_aR_b$ donde R_a y R_b se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y grupos alquilo con el número indicado de átomos de carbono, con la salvedad de que R_a y R_b no son ambos hidrógeno.

[0033] "Alquiltio" significa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de una unión puente disulfuro.

[0034] "Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura de origen a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son según se describen aquí. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, donde el carbono del grupo ceto está incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo con la fórmula $CH_3(C=O)$-.

[0035] "Alcoxicarbonilo" significa un grupo éster con la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector carbonilo.

[0036] "Amino" significa el grupo $-NH_2$.

[0037] "Mono- y di-(alquil)amino" abarca grupos alquilamino secundarios y terciarios, donde los grupos alquilo son según se definió antes y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino es sobre el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino, y metil-propil-amino.

[0038] "Mono- y di-(alquil)aminoalquilo" abarca mono- y di-(alquil)amino según se

definió antes unido a un grupo alquilo.

[0039] "Amino(alquilo)" significa un grupo amino unido a un grupo alquilo con el número indicado de carbonos. De manera similar "hidroxialquilo" es un grupo hidroxi unido a un grupo alquilo.

[0040] El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CONR^bR^c$, donde

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de entre 5 y 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo sustituido está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo C_1-C_4, arilo, heteroarilo, aril- alquilo C_1-C_4 -, heteroaril-alquilo C_1-C_4-, haloalquilo C_1-C_4-, -Oalquilo C_1-C_4, -Oalquilfenilo C_1-C_4, -alquilo C_1-C_4-OH, -Ohaloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_1-C_4-NH_2, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)Oalquilo C_1-C_4, -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, $-SO_2$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$(fenilo), y $-NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4).

[0041] "Arilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistema de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano, y tetralina; y

sistema de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fundidos a un anillo cicloalquilo de entre 5 y 7 miembros o a un heterocicloalquilo anillo de entre 5 y 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos que se seleccionan entre N, O, y S. Para dichos sistema de anillos bicíclicos fundidos en donde solo uno de los anillos es un anillo carbocíclico aromático, el punto de unión puede ser al anillo carbocíclico aromático o al otro anillo. Los radicales bivalentes que se forman a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen libres las valencias de los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituido. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarburo policíclico univalente cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átorno de carbono con la valencia libre se denominan agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define más adelante de manera independiente. de esa manera si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos están fundidos con un anillo heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillos que se obtiene como resultado es heteroarilo, y no arilo, según se define aquí.

[0042] El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

[0043] El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0044] "Haloalquilo" indica alquilo según se definió antes con el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el máximo número permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo

incluyen, pero sin carácter taxativo, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, y pentafluoroetilo.

[0045] "Heteroarilo" abarca:

anillos aromáticos monocíclicos de entre 5 y 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, entre 1 y 4, o en ciertas formas de realización, entre 1 y 3, heteroátomos que se seleccionan entre N, O, y S, donde el resto de los átomos del anillo son de carbono; y

anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, entre 1 y 4, o en ciertas formas de realización, entre 1 y 3, heteroátomos que se seleccionan entre N, O, y S, donde el resto de los átomos del anillo son de carbono y en donde hay presente al menos un heteroátomo en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye a un anillo aromático heterocicloalquilo de entre 5 y 7 miembros, fundido a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de entre 5 y 7 miembros. Para dicho sistema de anillos heteroarilo bicíclicos fundidos en donde solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera a 1, dichos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En algunas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin carácter taxativo, (según se numeran desde la posición de la conexión a la que se le asigna la numerados de manera que al oxígeno se le asigna la prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo, y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales

bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se denominan agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, según se definen aquí

[0046] Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O⁻), como por ejemplo N-óxidos de piridinilo.

[0047] En el término "heteroaralquilo", heteroarilo y alquilo son según se definen aquí, y el punto de unión está sobre el grupo alquilo. Este término abarca, pero no se limita a, piridilmetilo, tiofenilmetilo, y (pirrolil)1-etilo.

[0048] "Heterocicloalquilo" significa un anillo único, no aromático, usualmente con entre 3 y 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos. El anillo puede ser saturado o puede tener una o más dobles uniones carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo apropiados incluyen, por ejemplo (según se numeran desde la posición de la conexión a la que se le asigna la numerados de manera que al oxígeno se le asigna la prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperdilo, y 2,5-piperzinilo. También se contemplan los grupos morfolinilo, incluso 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados de manera que al oxígeno se le asigna la numerados de manera que al oxígeno se le asigna la prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O-), como por ejemplo piperidinilo N-óxido, morfolinilo-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

[0049] "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en

donde un anillo no aromático, usualmente con entre 3 y 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos; y donde el otro anillo, usualmente con entre 3 y 7 átomos en el anillo, opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno y no es aromático.

[0050] Según se utiliza en la presente, "modulación" se refiere a un cambio de la actividad quinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de Fórmula 1, con relación a la actividad de la quinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento de actividad o una disminución de actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la quinasa, o debido a la interacción del compuesto con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad quinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede aumentar o disminuir la actividad quinasa uniéndose directamente a la quinasa, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor aumente o disminuya la actividad quinasa, o haciendo (directa o indirectamente) que aumente o disminuya la cantidad de quinasa presente en la célula u organismo.

[0051] El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-(alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido), y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). De esa manera, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C1-C6.

[0052] El término "sulfinilo" incluye los grupos: -S(O)-(alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

[0053] El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O2)-(alquilo (C1-C6)

opcionalmente sustituido), -S(O2)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O2)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O2)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido),-S(O2)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O2)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O2)-heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O2)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido); y -S(O2)-(amino opcionalmente sustituido).

[0054] Según se utiliza en la presente, el término "sustituido", indica que uno o más de cualquiera de los hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza por uno que se selecciona entre el grupo indicado, con la salvedad de que no se debe exceder la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermediarios útiles para la síntesis. Un compuesto estable o estructura estable se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para resistir la aislación desde una mezcla de reacción, y la subsiguiente formulación como un agente al menos con utilidad práctica. a no ser que se especifique otra cosa, los sustituyentes se denominan en base al núcleo de su estructura. Por ejemplo, se debe entender que cuando se menciona al (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente al núcleo de la estructura es en la porción alquilo.

[0055] Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo "sustituido", salvo que se defina expresamente de otro modo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de

cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1$-C_4 alquilo, $-OC_1$-C_4 alquilfenilo, $-C_1$-C_4 alquil-OH, $-OC_1$-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alquil-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alquilo, $-CON(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilo), $-CONH(C_1$-C_4 alquilo), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), $-N(C_1$-C_4 alquil$)C(O)(C_1$-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil$)C(O)$(fenilo), $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C(O)C_1$-C_4 fenilo, $-C(O)C_1$-C_4 haloalquilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-SO_2(C_1$-C_4 alquilo), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2(C_1$-C_4 haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_4 alquilo), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2(C_1$-C_4 alquilo), $-NHSO_2$(fenilo), y $-NHSO_2(C_1$-C_4 haloalquilo).

[0056] El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-

C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en donde el grupo esta unido a la estructura madre a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituido, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

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

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alquil$)(C_1-C_4$ alquilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilo),

-N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo), y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo).

[0057] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el componen alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en donde "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

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

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo), y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" o -O-(alquileno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -$OCH_2CH_2OCH_3$, y residuos de glicoléteres tal como polietilenglicol, y -$O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, donde x es un entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o -$OCH_2(CH_2)_yOH$, donde y es un entero de 1-10, tal como 1-4.

[0058] El término "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en donde el grupo esta unido a la estructura madre a través de la funcionalidad carbonilo y en donde sustituido se refiere a alquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alquil)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con

un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1$-C_4 alquilo, $-OC_1$-C_4 alquilfenilo, $-C_1$-C_4 alquil-OH, $-OC_1$-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alquil-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alquilo, $-CON(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-CONH(C_1$-C_4 alquilo), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), $-N(C_1$-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil)C(O)(fenilo), $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C(O)C_1$-C_4 fenilo, $-C(O)C_1$-C_4 haloalquilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-SO_2(C_1$-C_4 alquilo), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2(C_1$-C_4 haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_4 alquilo), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2(C_1$-C_4 alquilo), $-NHSO_2$(fenilo), y $-NHSO_2(C_1$-C_4 haloalquilo).

[0059] El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^e$ en

donde R^d se selecciona entre: hidroxi, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, y en donde R^e se selecciona entre: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

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

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido

en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, $-SO_2$(C_1-C_4 alquilo), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(C_1-C_4 haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(C_1-C_4 alquilo), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), $-NHSO_2$(fenilo), y $-NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo); y

en donde acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo son tal como se define en la presente.

[0060] El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos –NHR^d, y NR^dR^d cada uno según se ha descrito. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. Los especialistas estarán familiarizados con las condiciones de reacción para conducir la N-oxidación.

[0061] "Carbamimidoilo" se refiere al grupo $-C(=NH)-NH_2$.

[0062] "Sustituido carbamimidoilo" se refiere al grupo $-C(=NR^e)-NR^fR^g$ donde R^e, R^f, y R^g se selecciona en forma independiente entre: hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que al menos uno de R^e, R^f, y R^g no es hidrógeno y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente

a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

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

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

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

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

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

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alquil$)(C_1-C_4$ alquilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilo), $-N(C_1-C_4$ alquil$)(C_1-C_4$ alquilfenilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquilo, $-CON(C_1-C_4$ alquil$)(C_1-C_4$ alquilo), $-CONH(C_1-C_4$ alquilo), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquilo), $-NHC(O)$(fenilo), $-N(C_1-C_4$ alquil$)C(O)(C_1-C_4$ alquilo),

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

[0063] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen, pero sin carácter taxativo, isómeros ópticos de compuestos de Fórmula 1, racematos, y otras mezclas de los mismos. En esos casos, los únicos enantiómeros o diasterómeros, es decir, formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede conseguir, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, los compuestos de Fórmula 1 incluyen las formas Z- y E- (o formas *cis- y trans-*) de compuestos con dobles uniones carbono-carbono. Donde los compuestos de Fórmula 1 existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto.

[0064] Las entidades químicas de la presente invención incluyen, pero sin carácter taxativo compuestos de Fórmula 1 y todas las formas de los mismos aceptables para uso farmacéutico. Las formas aceptables para uso farmacéutico de los compuestos que se citan aquí incluyen las sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas (incluso polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, los compuestos que se describen en la presente se encuentran en la forma de sales aceptables para uso farmacéutico. De esa manera, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan a las sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas.

[0065] Las "sales aceptables para uso farmacéutico" incluyen, pero sin carácter

taxativo, sales con ácidos inorgánicos, como por ejemplo clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales de ese tipo; así como sales con un ácido orgánico, como por ejemplo malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanoato tales como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4, y sales de ese tipo. De manera similar, los cationes aceptable para uso farmacéutico incluyen, pero sin carácter taxativo sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, y amonio.

[0066] Además, si el compuesto de Fórmula 1 se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener llevando a pH básico una solución de la sal ácida. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, en particular una sal de adición aceptable para uso farmacéutico, se puede producir disolviendo la base libre en un solvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Aquellos con experiencia en el arte reconocerán diversos metodologías de síntesis que se pueden utilizar para preparar sales de adición no tóxicas aceptables para uso farmacéutico.

[0067] Según se hizo notar anteriormente, las prodrogas también entran dentro del alcance de las entidades químicas, por ejemplo derivados éster o amida de los compuestos de Fórmula 1. El término "prodrogas" incluye a todos los compuestos que se convierten en compuestos de Fórmula 1 cuando se administran a un paciente, por ejemplo, después de someter a la prodroga a los procesos metabólicos. Los ejemplos de prodrogas incluyen, pero sin carácter taxativo, acetato, formiato, y benzoato y derivados de ese tipo de grupos funcionales (tales como grupos alcohol o amina) en los compuestos de Fórmula 1.

[0068] El término "solvato" se refiere a la entidad química formada por interacción de un solvente y un compuesto. Los solvatos apropiados son los solvatos aceptables

para uso farmacéutico, como por ejemplo hidratos, que incluyen monohidratos y hemi-hidratos.

[0069] El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación entre un compuesto y un ión de metal en dos (o más) puntos.

[0070] El término "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otras moléculas en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y las moléculas. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, uniones por puente hidrógeno, e interacciones electrostáticas (que también se denominan unión iónica).

[0071] El término "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas formas de realización, un "agente activo" es un compuesto con utilidad farmacéutica. Por ejemplo un agente activo puede ser un terapéutico anti-cáncer.

[0072] El término "cantidad efectiva para uso terapéutico" de una entidad química de la presente invención significa una cantidad que, cuando se administra a un paciente humano o no humano es efectiva, para proveer un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, hacer más lento el progreso de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, por ejemplo, una cantidad efectiva para uso terapéutico puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de Btk. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva para uso terapéutico es una cantidad suficiente para reducir los síntomas de 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 efectiva para uso terapéutico es una cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, hacer detectablemente más lento, o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva para uso terapéutico es una cantidad suficiente para contraer un tumor

canceroso. En ciertas circunstancias un paciente que padece de cáncer puede no presentar síntomas de estar siendo afectado. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva para uso terapéutico de una entidad química es una cantidad suficiente para impedir 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 los métodos que se describen en la presente para tratar trastornos alérgicos y/o autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad efectiva para uso terapéutico también puede ser una cantidad suficiente para que, cuando se administra a un paciente, haga detectablemente más lento el progreso de la enfermedad, o impida que el paciente a quien se suministra la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o respuesta inflamatoria aguda. En ciertos métodos para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas que se describen en la presente, una cantidad efectiva para uso terapéutico 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. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad efectiva para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química según se describe en la presente, que es suficiente para disminuir significativamente la actividad de las células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad efectiva para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química según se describe en la presente, que es suficiente para disminuir significativamente el número de células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad efectiva para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química según se describe en la presente, que es suficiente para disminuir el nivel del anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre del paciente con la enfermedad miastenia gravis.

[0073] El término "inhibición" indica una disminución significativa de la línea de

base de actividad de una actividad biológica o proceso. "Inhibición de la actividad de la Btk" se refiere a una disminución de la actividad de Btk como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química según se describe en la presente, con relación a la actividad de Btk en ausencia de la al menos una entidad química. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk, o a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) que se describe(n) en la presente con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad de la Btk. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede disminuir la actividad de Btk uniéndose directamente a la Btk, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor disminuya la actividad de Btk, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de Btk presente en la célula u organismo.

[0074] La inhibición de la actividad de la Btk también se refiere a una inhibición observable de la actividad de la Btk en un ensayo bioquímico estándar de actividad de Btk, como por ejemplo el ensayo de hidrólisis de ATP que se describe más adelante. En algunas realizaciones, la entidad química que se describe en la presente tiene un valor IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 0,1 micromolar.

[0075] "Inhibición de la actividad de células B" se refiere a una disminución de la actividad de las células B como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química según se describe en la presente, con relación 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 Btk o con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad de las células B.

[0076] La inhibición de la actividad de células B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar tal como el ensayo que se describe más adelante. En algunas realizaciones, la entidad química según se describe

en la presente tiene un valor IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 500 nanomolar.

[0077] "Actividad de las células B" también incluye activación, redistribución, reorganización, o finalización de uno o más receptores diferentes en la membrana de las células B, o inmunoglobulinas unidas a membrana, como por ejemplo, IgM, IgG, y IgD. La mayoría de las células B también tienen receptores en la membrana para la porción Fc de la IgG en la forma ya sea de complejos antígeno-anticuerpo o bien de IgG agregada. Las células B también llevan receptores en la membrana para los componentes de complementos activados, por ejemplo, C3b, C3d, C4, y Clq. Dichos diversos receptores en la membrana e inmunoglobulinas unidas a membrana tienen una movilidad en la membrana y pueden sufrir una redistribución y finalización que puede iniciar la transducción de una señal.

[0078] La actividad de las células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las células de la serie B sintetizan las inmunoglobulinas y tienen características estructurales y unidades estructurales en común. Se reconocen cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD, y IgE, sobre la base de las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas que inclusive la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena de polipeptídica. Los anticuerpos para un determinado antígeno se pueden detectar en todas las clases de inmunoglobulinas o en varias o se pueden restringir a una única clase o subclase de inmunoglobulina. De la misma manera, los auto-anticuerpos o anticuerpos autoinmunes pueden pertenecer a una o varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos a IgG) más frecuentemente se reconocen como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

[0079] Además, se considera que la actividad de las células B también incluye

una serie de eventos que llevan a la expansión clonal de las células B (proliferación) a partir de los linfocitos precursores B y diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos que sucede en conjunto con señales de unión a antígeno y citoquinas de otras células.

[0080] "Inhibición de la proliferación de células B" se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anormales, como por ejemplo células B cancerosas, por ejemplo linfoma de células B y/o inhibición de células B normales, no enfermas. El término "inhibición de la proliferación de células B" indica cualquier disminución significativa del número de células B, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Por lo tanto, la inhibición de la proliferación de células B *in vitro* podría ser cualquier disminución significativa del número de células B en una muestra *in vitro* que se pone en contacto con al menos una entidad química según se describe en la presente en comparación con una muestra de comparación que no se pone en contacto con la(s) entidad(es) química(s).

[0081] La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a una inhibición observable de la proliferación de células B en un ensayo de incorporación de timidina estándar para la proliferación de células B, como por ejemplo el ensayo según se describe en la presente. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 500 nanomolar.

[0082] Una "alergia" o "trastorno alérgico " se refiere a una hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alergeno). Las condiciones alérgicas incluyen eccema, rinitis alérgica o rinitis, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria y alergias a alimentos, y otras condiciones atópicas.

[0083] "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 se asocia frecuentemente, aunque

no exclusivamente, con síntomas atópicos o alérgicos.

[0084] "Significativo" significa cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significancia estadística tal como la prueba T de Student, donde $p < 0,05$.

[0085] Una "enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk" es una enfermedad donde la inhibición de la quinasa Btk provee un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, una disminución del progreso de la enfermedad, prevención o retardo del principio de la enfermedad, o inhibición de la actividad aberrante de ciertas tipos celulares (monocitos, células B, y mastocitos).

[0086] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluso:

a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;

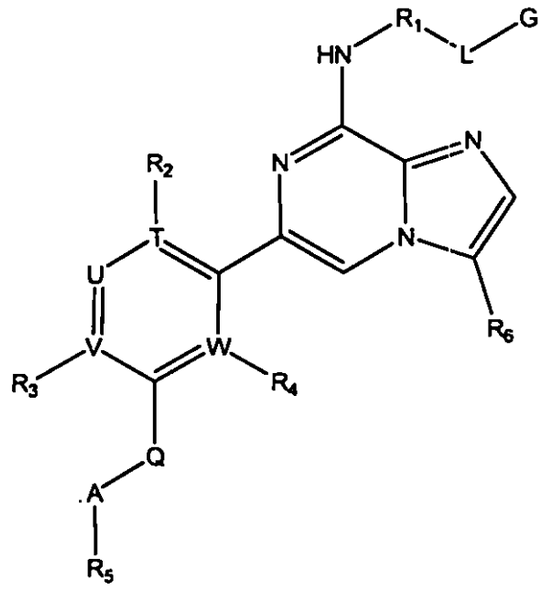
b) inhibir la enfermedad;

c) hacer más lento o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o

d) aliviar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos remitan.

[0087] "Paciente" se refiere a un animal, como por ejemplo un a mamífero, que ha sido el objeto de un tratamiento, observación o experimento, o que lo será. Los métodos de la invención pueden ser útiles tanto en terapia en humanos 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 selecciona entre gatos y perros.

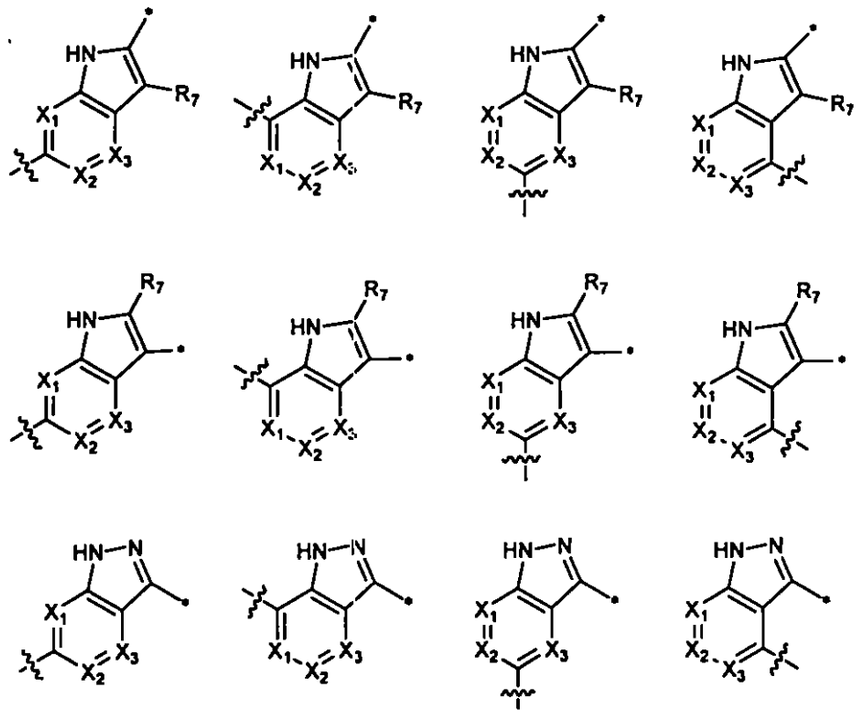
[0088] En algunas realizaciones, la invención provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1:

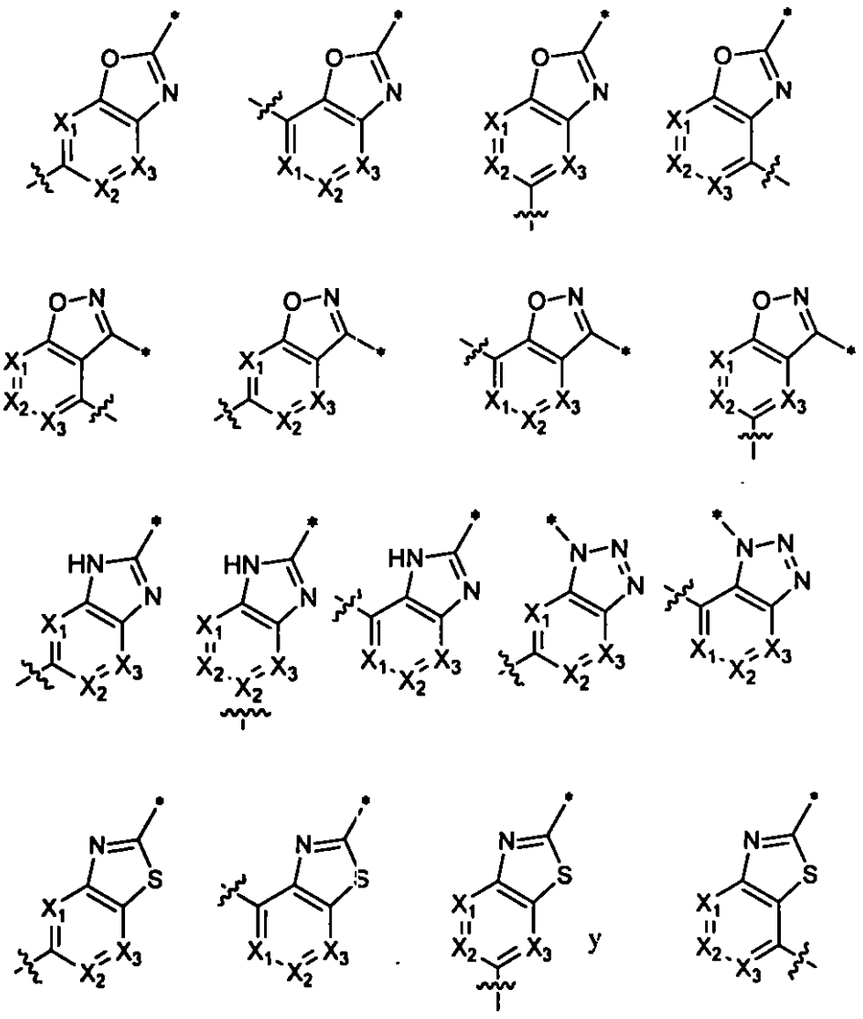


(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde

R_1 se selecciona entre fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,





y

en donde * indica el punto de unión al grupo –L-G y enlace abierto indica el punto de unión al grupo amino; y en donde X_1 se selecciona entre N y CR_7; X_2 se selecciona entre N y CR_7; y X_3 se selecciona entre N y CR_7; en donde no más de uno de X_1, X_2, y X_3 es N y en donde R_7 se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre un enlace covalente, C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-, -O-(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)-, -(C=O)-, -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=O)-, (SO)-, -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO)-; (SO_2)-, -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=NR_9)- en donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

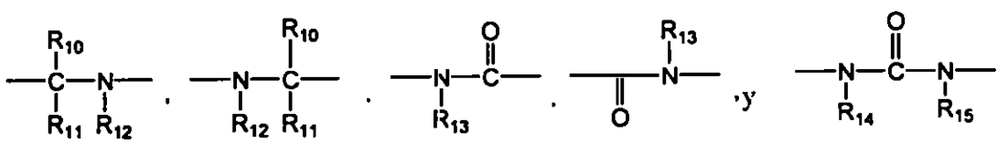
sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, $-NR_{16}R_{17}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido en donde R_{16} y R_{17} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o cuando L se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y $-(C_1$-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)$ luego-R_9 y R_{16}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con contenido de nitrógeno que además incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S y R_{17} se selecciona entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

T, V, y W se seleccionan entre C y N y U se selecciona entre –CH y N, con la salvedad de que como máximo uno de T, U, V y W es N;

R_2, R_3, y R_4 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi, con la salvedad de que al menos uno de R_2, R_3, y R_4 no es hidrógeno cuando A es un enlace covalente, G es $-NR_{16}R_{17}$ y L no se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y $-(C_1$-C_4alquileno opcionalmente sustituido$)(C=NR_9)-$, y R_2, R_3, o R_4 está ausente cuando los respectivos T, V o W a los cuales está unido, es N;

Q se selecciona entre



en donde

R_{10} y R_{11} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 haloalquilo; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} se seleccionan cada uno en forma independiente entre

hidrógeno,

C_1-C_6 alquilo,

C_1-C_6 haloalquilo,

fenilo,

fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6 alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo),

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido seleccionado entre heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6 alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo);

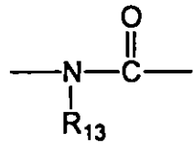
A se selecciona entre un enlace covalente y -(CH=CH)-;

R_5 se selecciona entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

[0089] En algunas realizaciones, A es un enlace covalente. En algunas realizaciones, A es -(CH=CH)-.

[0090] En algunas realizaciones, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, y fenilo. en algunas realizaciones, R_{13} se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_6 alquilo.

[0091] En algunas realizaciones, Q es  en donde R_{13} se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_6 alquilo.

[0092] En algunas realizaciones, R_5 se selecciona entre

fenilo,

fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo,

piridilo,

piridilo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirimidinilo,

pirimidilo sustuido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirazinilo,

pirazininlo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

piridazinilo,

piridazinilo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

oxazol-2-ilo,

oxazol-2-ilo sustituido seleccionado entre oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

2H-pirazol-3-ilo,

2H-pirazol-3-ilo sustituido seleccionado entre 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido seleccionado entre [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

isoxazol-5-ilo,

isoxazol-5-ilo sustituido seleccionado entre isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo

inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

1H-indol-2-ilo,

1H-indol-2-ilo sustituido seleccionado entre 1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

1H-indol-3-ilo,

1H-indol-3-ilo sustituido seleccionado entre 1H-indol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

benzofuran-2-ilo,

benzofuran-2-ilo sustituido seleccionado entre benzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

benzo[b]tiofen-2-ilo,

benzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo;

quinolin-3-ilo, y

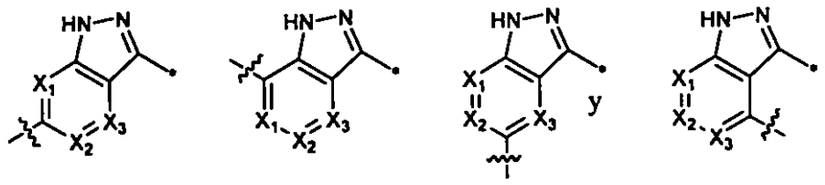
quinolin-3-ilo sustituido seleccionado entre quinolin-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

[0093] En algunas realizaciones, R_5 se selecciona entre fenilo y sustituido fenilo en donde sustituido fenilo se selecciona entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo.

[0094] En algunas realizaciones, R_5 es fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo. en algunas realizaciones, R_5 es 4-alquilo inferior-fenil-. en algunas realizaciones, R_5 es 4-*tert*-butil-fenilo.

[0095] En algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre orto-fenileno, meta-

fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, para-piridilideno,



En algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre orto-fenileno, meta-fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, y para-piridilideno. en algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre para-fenileno y meta-fenileno. en algunas realizaciones, R_1 es para-fenileno.

[0096] En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace covalente, -(C=O)-, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2(C=O)-$, $-CH(CH_3)(C=O)-$, $-CH_2CH_2(C=O)-$, $-(C=NR_9)-$, y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)$-. en algunas realizaciones, L se selecciona entre -(C=O)-, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2(C=O)-$, y $-CH(CH_3)(C=O)-$. en algunas realizaciones, L es -(C=O)-.

[0097] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

$-NR_{16}R_{17}$,

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo,

alcoxi inferior, y

1H-tetrazol-5-ilo.

[0098] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

N-metiletanolamino,

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido;

morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido,

piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, y

homopiperazin1-ilo opcionalmente sustituido.

[0099] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,

3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo inferior-homopiperazin-1-ilo.

[00100] En algunas realizaciones, G se selecciona entre $-NR_{16}R_{17}$, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G se selecciona entre opcionalmente sustituido morfolin-4-ilo y opcionalmente sustituido piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, G es morfolin-4-ilo.

[00101] En algunas realizaciones, L se selecciona entre $-(C=NR_9)-$, y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)-$ y G es $-NR_{16}R_{17}$.

[00102] En algunas realizaciones, R_{16} y R_{17} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando L se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)$ luego-R_9 y R_{16}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con contenido de nitrógeno que adernás incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S y R_{17} se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

[00103] En algunas realizaciones, R_9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. en algunas realizaciones, R_9 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

[00104] En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno.

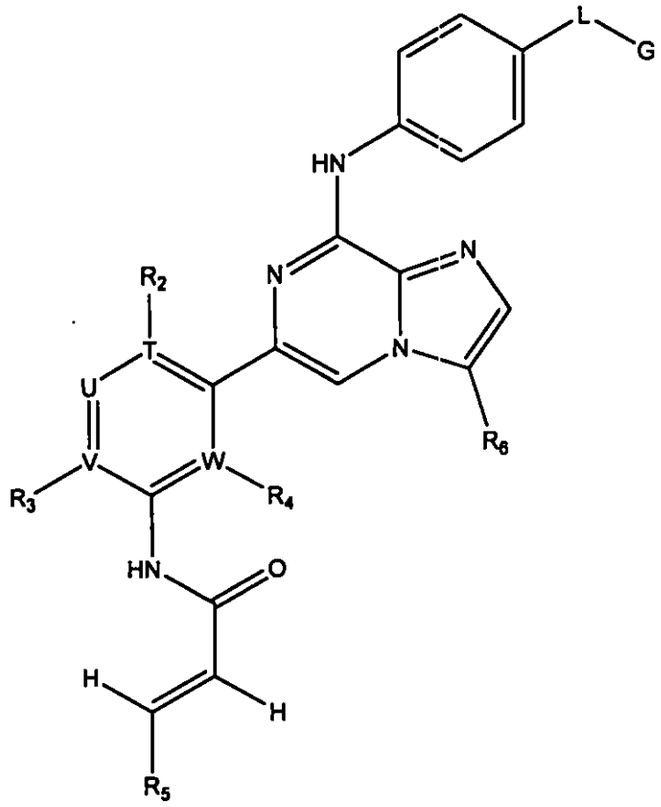
[00105] En algunas realizaciones, R_2 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro. en algunas realizaciones, R_2 es metilo. en algunas realizaciones, R_3 y R_4 son hidrógeno.

[00106] En algunas realizaciones, R_3 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro. en algunas realizaciones, R_3 es metilo. en algunas realizaciones, R_2 y R_4 son hidrógeno.

[00107] En algunas realizaciones, R_4 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro. en algunas realizaciones, R_4 es metilo. en algunas realizaciones, R_2 y R_3 son hidrógeno.

[00108] En algunas realizaciones, T, V, y W son C y U es -CH.

[00109] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 2:

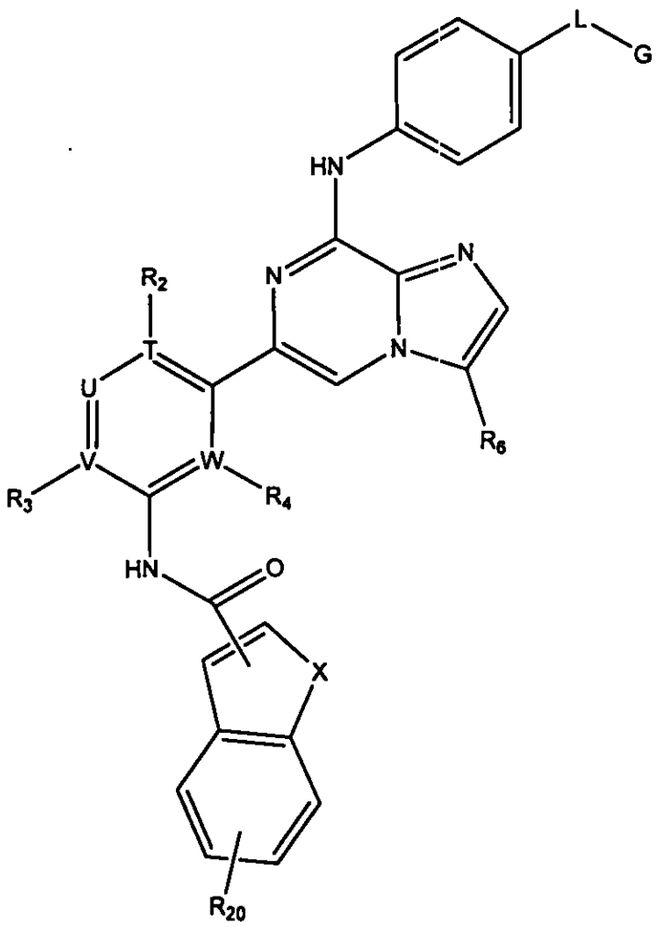


(Fórmula 2).

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos,

complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde R_5, R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, y G tienen los valores que se describen para compuestos de Fórmula 1.

[00110] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 3:



(Fórmula 3)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, y G tienen los valores que se describen para compuestos de Fórmula 1; y en donde

X se selecciona entre O, S, NR_{18}, -CH=N-, y –N=CH-;

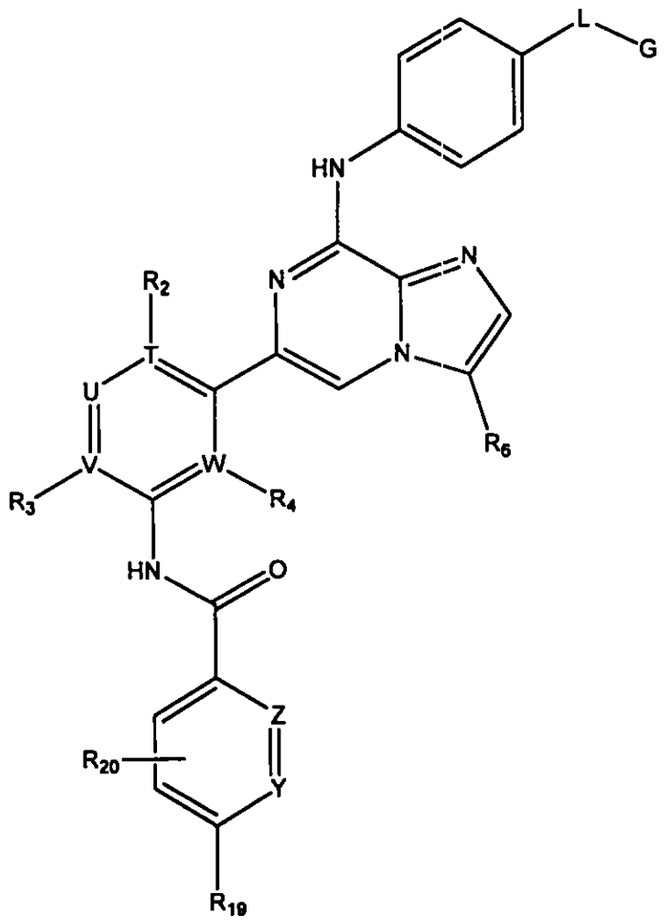
R_{18} se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{20} representa entre 0 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_2 haloalquilo, C_1-C_2 haloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, mono-(C_1-C_4 alquil)amino, di-(C_1-C_4 alquil)amino, y amino(C_1-C_4 alquilo).

[00111] En algunas realizaciones, X se selecciona entre O, NR_{18}, -CH=N-, y –N=CH. en algunas realizaciones, X se selecciona entre O y NR_{18}.

[00112] En algunas realizaciones, R_{20} está ausente.

[00113] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 4:



(Fórmula 4)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde R_2, R_3, R_4, T, U, V, W, R_6, L, y G tienen los valores que se describen para compuestos de Fórmula 1;

y en donde

Y y Z se seleccionan en forma independiente entre CH y N;

R_{19} se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo; y

R_{20} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, y hidroxi.

[00114] En algunas realizaciones, Y y Z son CH.

[00115] En algunas realizaciones, R_{19} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. en algunas realizaciones, R_{19} se selecciona entre hidrógeno, *iso*-propilo, y *tert*-butilo. En algunas realizaciones, R_{19} es *tert*-butilo.

[00116] En algunas realizaciones, R_{20} está ausente.

[00117] En algunas realizaciones, al menos una entidad química se selecciona entre ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-hidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(NNdimetil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(amida)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{2-metil-5-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(5-{8-[4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

ácido (4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{5-[8-(4-{[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-[2-metil-5-(8-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida;

ácido (3-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-[2-metil-5-(8-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-

imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida;

4-tert-Butil-N-{5-[8-(3-dimetilcarbamoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

ácido 2-(3-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-propiónico;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metoxi-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilhidroxietil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metiletil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido 4-{6-[5-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(4-metil-3-{8-[4-(Nmetilhidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

6-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida [1,2,3]Tiadiazol-4-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Isoxazol-5-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Piridin-2-carboxílico;

6-tert-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida;

4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-Isopropil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

6-Hidroxi-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 5-tert-Butil-oxazol-2-carboxílico;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;

4-(1H-Imidazol-2-il)-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-

fenil)-benzamida;

4-Metanosulfonil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

2-Hidroxi-6-metil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinarnida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;

4-tert-Butil-N-{2-metil-5-[8-(4-sulfamoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Benzofuran-2-carboxílico;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3-piridin-3-il-acrilamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Quinolin-3-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 1H-Indol-3-carboxílico,

6-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

N-{3-[8-(3-Amino-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-4-tert-butil-benzamida; y

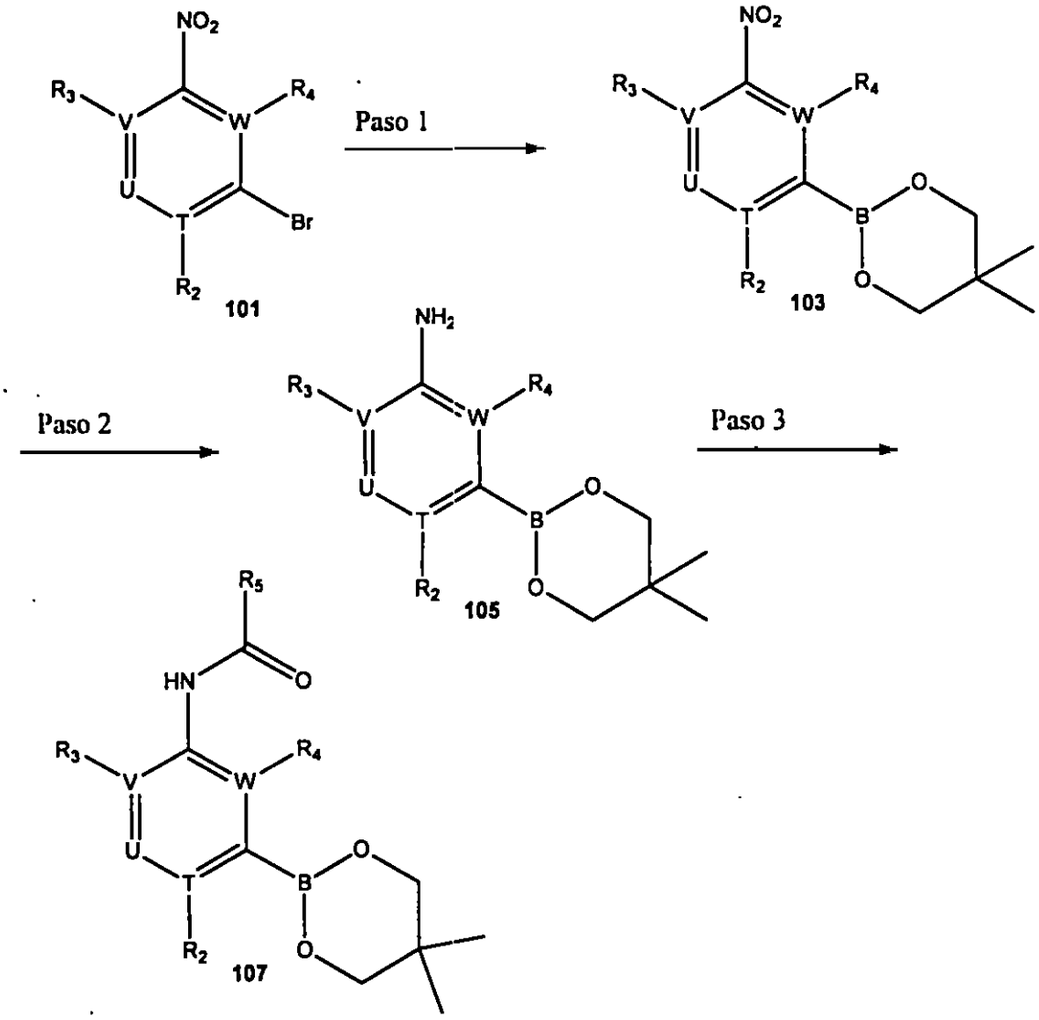
ácido (3-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-

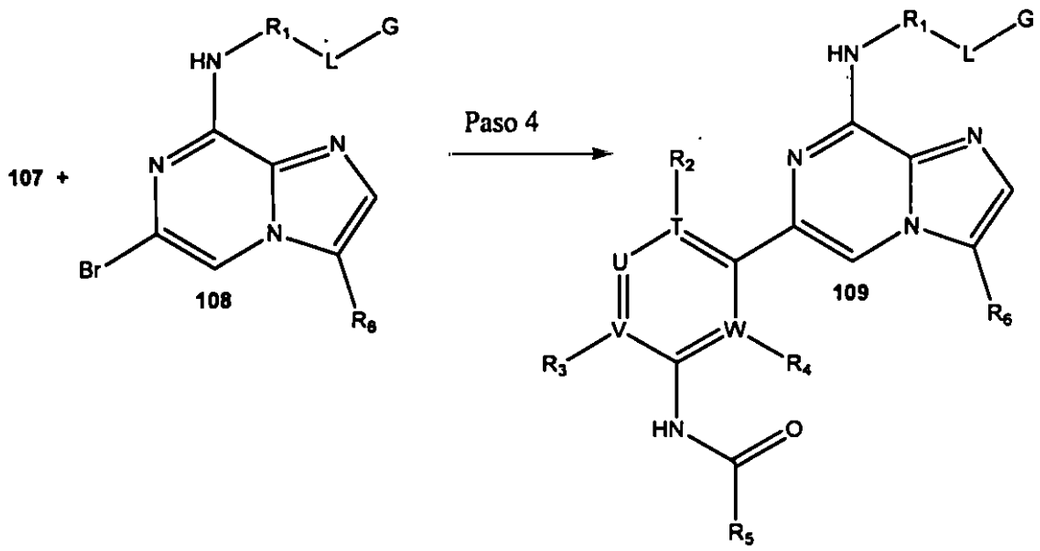
fenil)-amida Tetrahidro-furan-2-carboxílico,

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos.

[00118] Los métodos para obtener los nuevos compuestos según se describen en la presente serán evidentes para los especialistas con conocimientos normales del arte, y a continuación se describen procedimientos adecuados, a modo de ejemplo, y en las referencia que se citan en la presente. Véanse también PCT/US04/18227; y PCT/US04/025884.

Esquema de Reacción 1





[00119] Con respecto al Esquema de Reacción 1, Paso 1, una mezcla de un compuesto de Fórmula 101; un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de bis(neopentilo glicolato)diboro; y aproximadamente 0.3 equivalente de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio, complejo 1:1 con diclorometano; y una base tal como acetato de potasio en un solvente inerte tal como dioxano se calienta a reflujo durante aproximadamente 3h. El producto, un compuesto de Fórmula 103, es aislado y opcionalmente purificado.

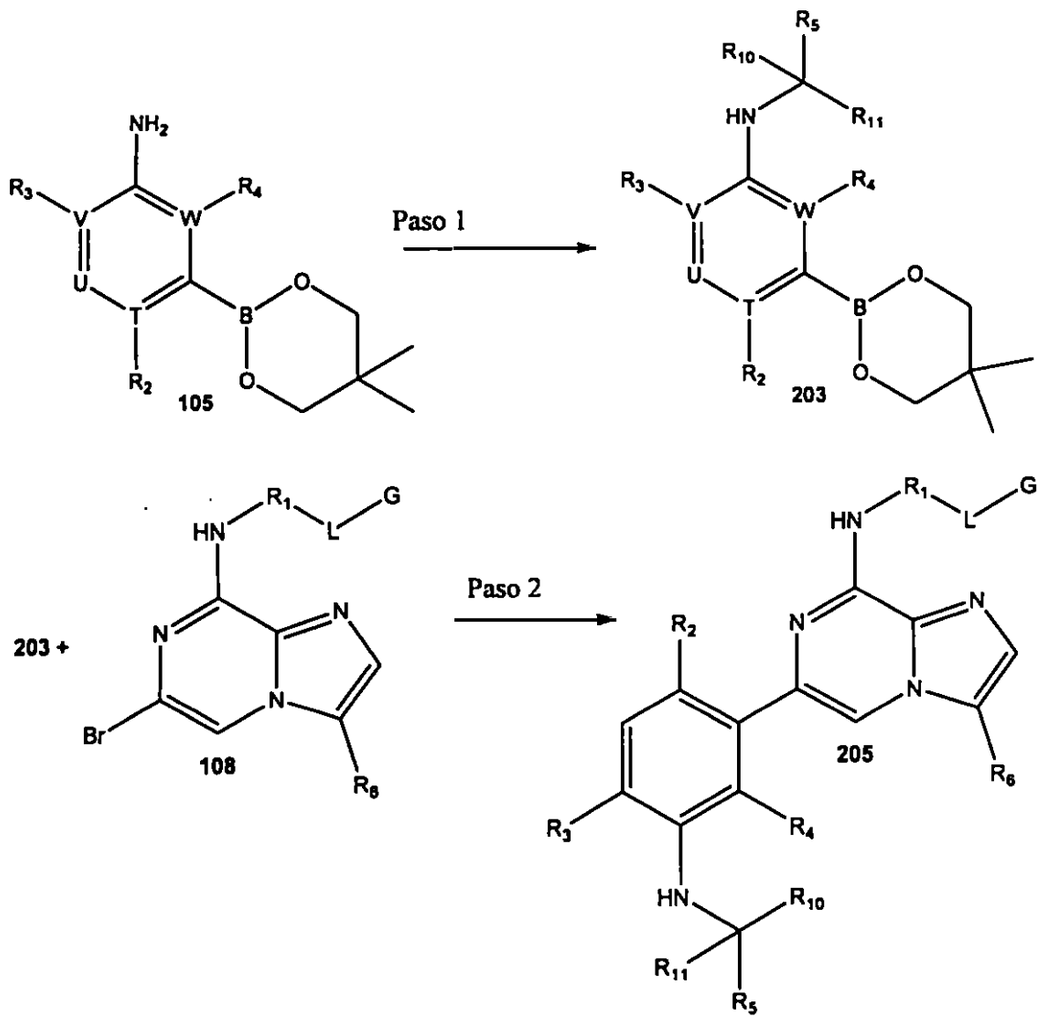
[00120] Con respecto al Esquema de Reacción 1, Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 103 y 10% paladio sobre carbón en un solvente inerte tal como acetato de etilo metanol se trata con 40psi de hidrógeno por aproximadamente 2h a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de Fórmula 105, es aislado y opcionalmente purificado.

[00121] Con respecto al Esquema de Reacción 1, Paso 3, una solución de un compuesto de Fórmula 105 y una base, tal como trietilamina en un solvente inerte tal como THF se trata por goteo con aproximadamente un equivalente de un cloruro ácido de la fórmula $R_5C(O)Cl$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. El producto, un compuesto de Fórmula 107, es aislado y opcionalmente purificado.

[00122] Con respecto al Esquema de Reacción 1, Paso 4, una mezcla de un

compuesto de Fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 107, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio en base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1N y un solvente inerte tal como DME se calienta a aproximadamente 95 °C en un tubo sellado por aproximadamente 16h. El producto, un compuesto de fórmula 109, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 2



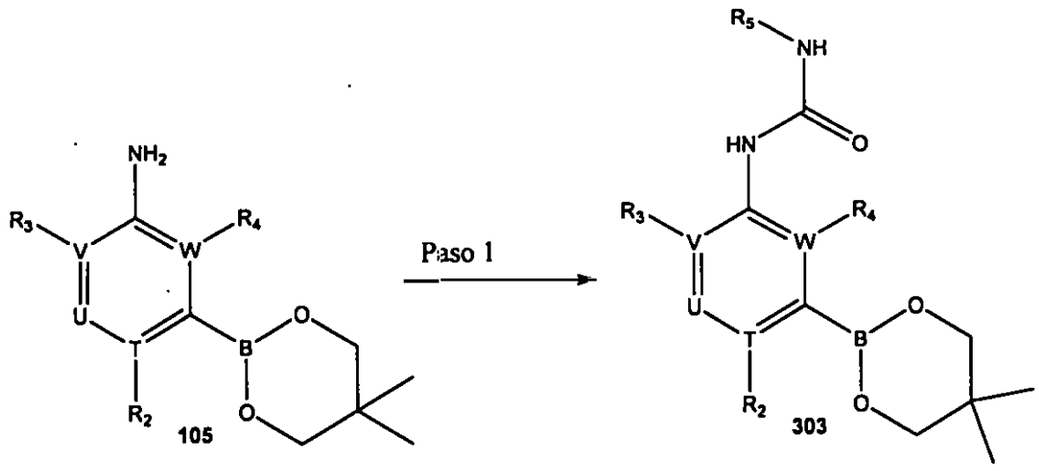
[00123] Con respecto al Esquema de Reacción 2 a una solución de un compuesto de Fórmula 105 y una base amina tal como diisopropiletilamina en un solvente aprótico polar tal como diclorometano se agrega un compuesto que tiene la fórmula X-$C(R_{10})(R_{11})$-R_5 donde R_5 es según se ha descrito y X es un grupo saliente (tal como un haluro). La solución resultante se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente o con

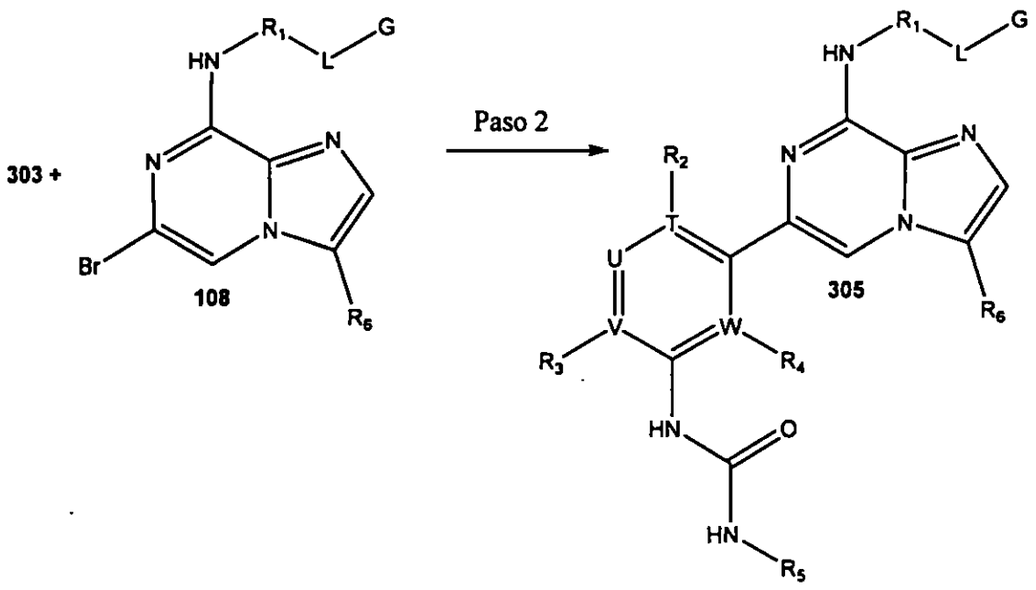
calor por varias horas. El producto, un compuesto de Fórmula 203, es aislado y purificado.

[00124] Como alternativa, a una solución de un compuesto de Fórmula 105 en un solvente inerte (tal como tolueno) se agrega un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un aldehído de fórmula X-C(O)-R_5 donde R_5 es según se ha descrito, y un exceso de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla resultante se agita bajo nitrógeno con calor (tal como a aproximadamente 65°C) por varias horas. El producto, un compuesto de Fórmula 203, es aislado y purificado.

[00125] Con respecto al Esquema de Reacción 2 Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 203, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio en base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1N y un solvente inerte tal como DME se calienta a aproximadamente 95 °C en un tubo sellado por aproximadamente 16h. El producto, un compuesto de Fórmula 205, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 3

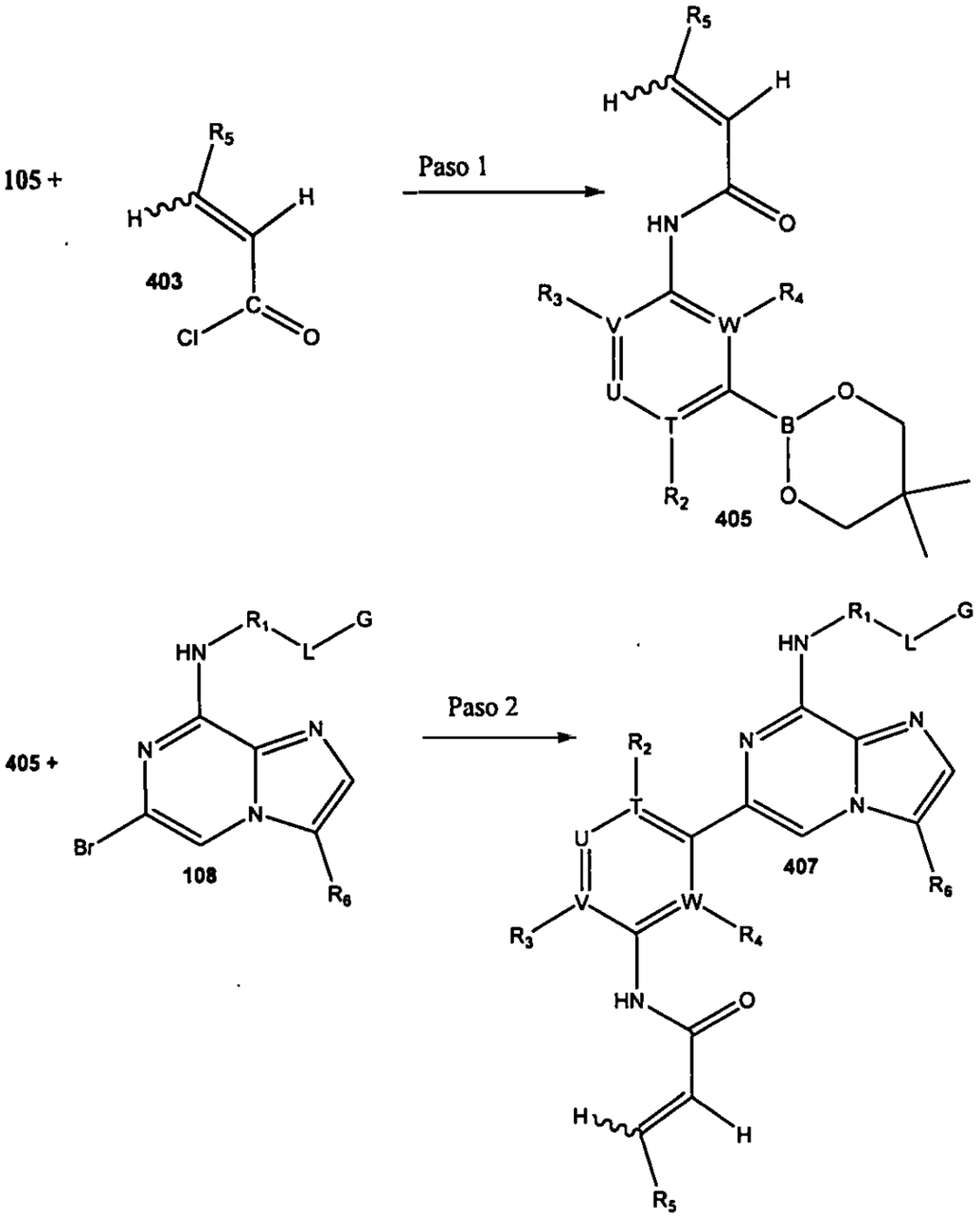




[00126] Con respecto al Esquema de Reacción 3, Paso 1, un compuesto de Fórmula 105 se trata con un ligero exceso de un isocianato R_5-N=C=O en presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente aprótico, no polar, tal como diclorometano. El producto, un compuesto de Fórmula 303, es aislado y purificado.

[00127] Con respecto al Esquema de Reacción 3, Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 303, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio en base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1N y un solvente inerte tal como DME se calienta a aproximadamente 95 °C en un tubo sellado por aproximadamente 16h. El producto, un compuesto de Fórmula 305, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 4

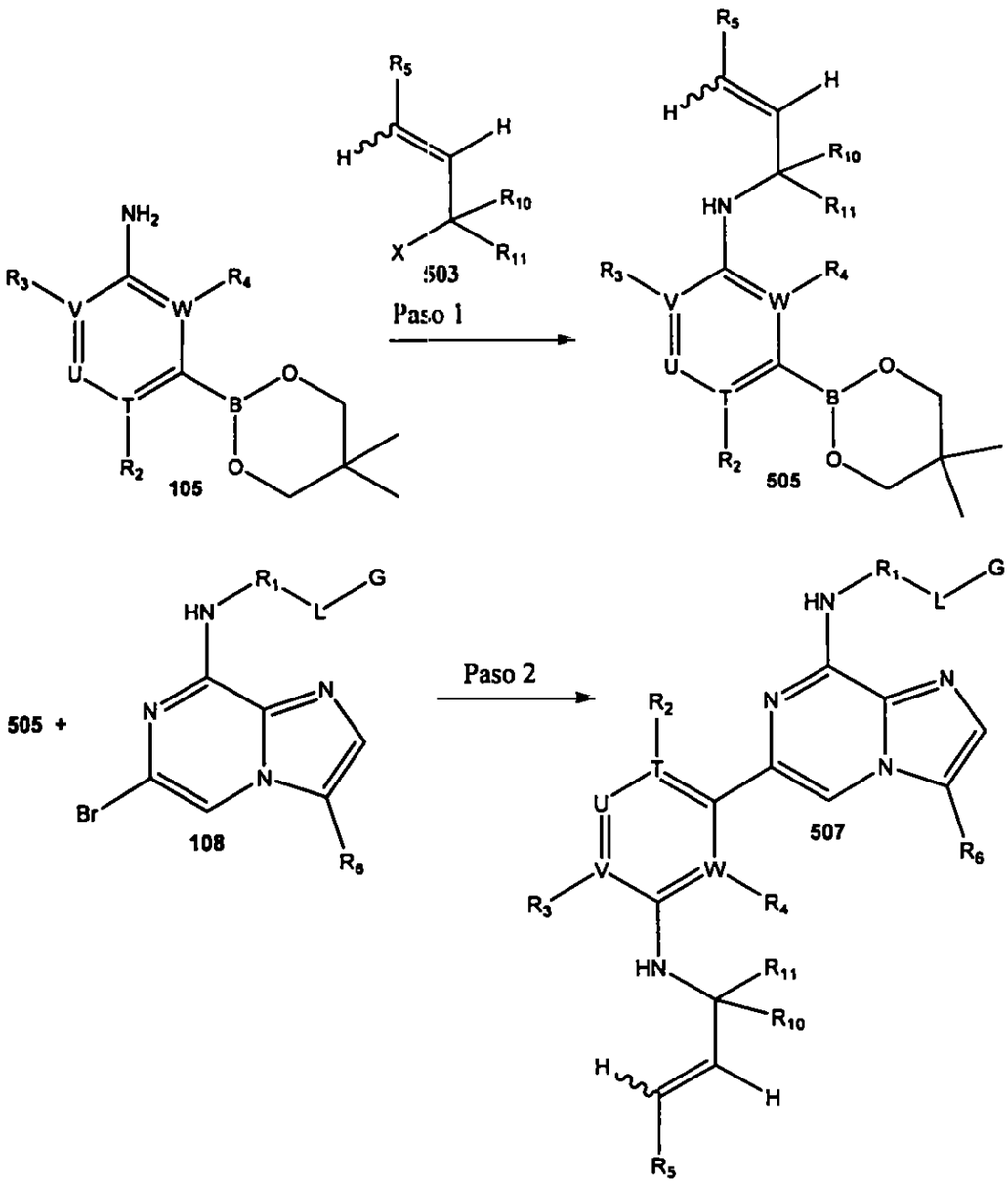


[00128] Con respecto al Esquema de Reacción 4, Paso 1, una solución de un compuesto de Fórmula 105 y una base, tal como trietilamina en un solvente inerte tal como THF se trata por goteo con aproximadamente un equivalente de un cloruro ácido de la fórmula 403 y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. El producto, un compuesto de Fórmula 405, es aislado y opcionalmente purificado.

[00129] Con respecto al Esquema de Reacción 4, Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes)

de un compuesto de Fórmula 405, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio en base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1N y un solvente inerte tal como DME se calienta a aproximadamente 95 °C en un tubo sellado por aproximadamente 16h. El producto, un compuesto de fórmula 407, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 5



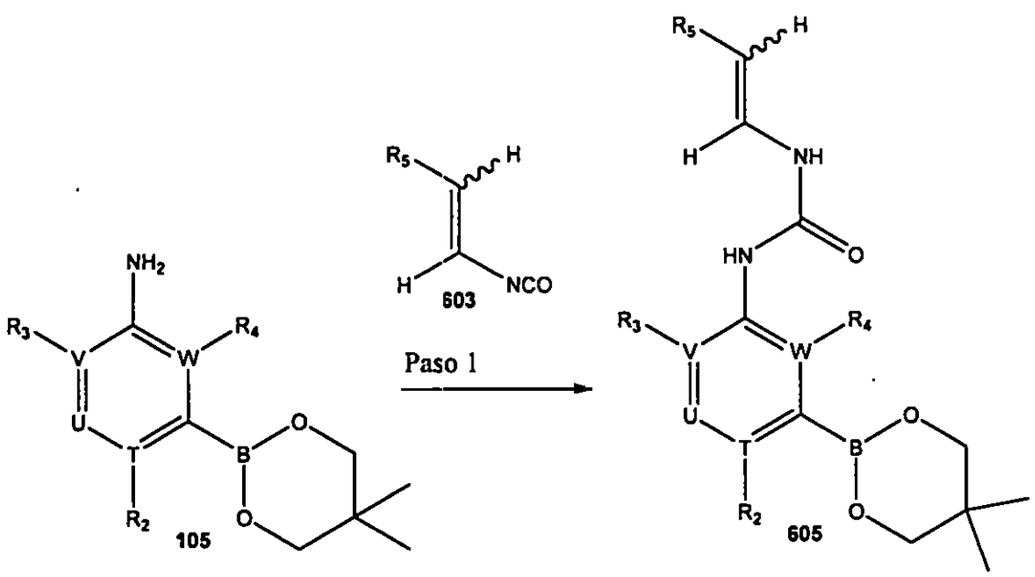
[00130] Con respecto al Esquema de Reacción 5 a una solución de un compuesto de Fórmula 105 y una base amina tal como diisopropiletilamina en un solvente aprótico

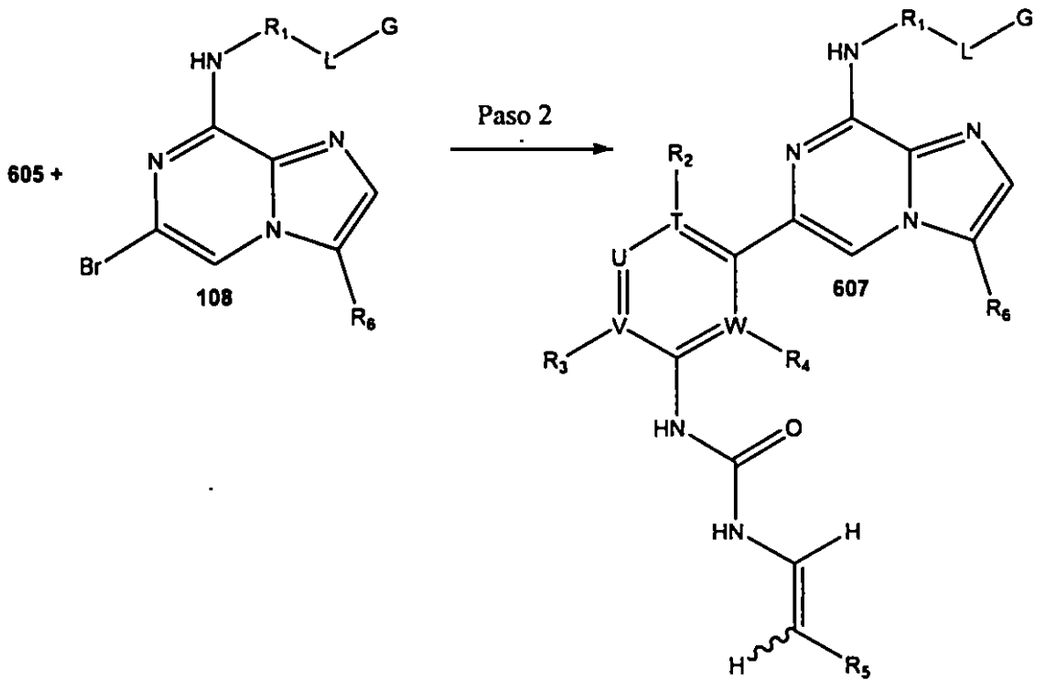
polar tal como diclorometano se agrega un compuesto de Fórmula 503 donde X es un grupo saliente (tal como un haluro). La solución resultante se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente o con calor por varias horas. El producto, un compuesto de Fórmula 505, es aislado y purificado.

[00131] Como alternativa, a una solución de un compuesto de Fórmula 105 en un solvente inerte (tal como tolueno) se agrega un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un aldehído de fórmula H-C(O)-C(H)=CH(R_5) es según se ha descrito, y un exceso de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla resultante se agita bajo nitrógeno con calor (tal como a aproximadamente 65°C) por varias horas. El producto, un compuesto de Fórmula 505, es aislado y purificado.

[00132] Con respecto al Esquema de Reacción 5 Paso 2, una mezcla de un compuesto de Fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1.2 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 505, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio en base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1N y un solvente inerte tal como DME se calienta a aproximadamente 95 °C en un tubo sellado por aproximadamente 16h. El producto, un compuesto de Fórmula 507, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 6





[00133] Con referencia al Esquema de reacción 6, Paso 1, un compuesto de fórmula 105 se trata con un ligero exceso de un isocianato de fórmula 603 en presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente aprótico no polar, tal como diclorometano. El producto, un compuesto de fórmula 605, se aísla y se purifica.

[00134] Con referencia al Esquema de reacción 6, Paso 2, una mezcla de un compuesto de fórmula 108, un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de un compuesto de fórmula 605 y un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, en una base acuosa (tal como carbonato de sodio acuoso 1 N) y un solvente inerte, tal como DME, se calienta a aproximadamente 95°C en un tubo sellado por aproximadamente 16 horas. El producto, un compuesto de fórmula 607, se aísla y se purifica.

[00135] En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 109, 205, 305, 407, 507 ó 607 se somete a una transformación adicional para proporcionar otros compuestos de fórmula 1. Por ejemplo, un compuesto de fórmula 109, donde G es alcoxilo, puede convertirse en un compuesto de fórmula 1, donde G es hidroxilo, por medio de un tratamiento con una base acuosa. Del mismo modo, un compuesto de fórmula 109, donde G es hidroxilo, puede convertirse en un compuesto de fórmula 1,

donde G es un amonio opcionalmente sustituido, por medio de un tratamiento con la amina apropiada, opcionalmente en presencia de un catalizador. Otras transformaciones, por ejemplo, reducciones, alquilaciones, acilaciones y semejantes, son bien conocidas y se hallan dentro del conocimiento de aquellos entrenados en la técnica.

[00136] En algunas realizaciones, las entidades químicas descriptas en la presente documentación se administran como una composición o una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la invención se proveen formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, junto con al menos un vehículo aceptable para el uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes y excipientes.

[00137] Los vehículos aceptables para el uso farmacéutico deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean apropiados para administrárselos al animal a tratar. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado en combinación con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración, por dosis de la entidad química.

[00138] Los ejemplos de vehículos aceptables para el uso farmacéutico, o sus componentes, son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de papa; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetil celulosa de sodio, la etil celulosa y la metil celulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; el sulfato de calcio; los aceites sintéticos; los aceites vegetales, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva y el aceite de maíz; los

polioles, tales como el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; el ácido algínico; las soluciones amortiguadoras de fosfato; los emulsionantes, tales como los TWEENS; los agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio; los agentes colorantes; los agentes saborizantes; los agentes para preparar tabletas; los estabilizadores; los antioxidantes; los preservantes; el agua libre de pirógenos; la solución salina isotónica; y las soluciones amortiguadoras de fosfato.

[00139] En una composición farmacéutica pueden incluirse agentes activos adicionales que no interfieran sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

[00140] Las concentraciones efectivas de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula 1, y sales, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, se mezclan con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico. En los casos en que la entidad química presente una solubilidad insuficiente, es posible usar métodos para solubilizar los compuestos. Estos métodos son conocidos por aquellos entrenados en la técnica, e incluyen, sin limitaciones, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de agentes tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

[00141] Al realizar la mezcla o la adición de la entidad química descripta en la presente documentación, la mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión, una emulsión, o semejantes. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores, incluyendo el modo de administración deseado y la solubilidad de la entidad química en el vehículo seleccionado. La concentración efectiva suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad a tratar puede ser determinada en forma empírica.

[00142] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o rocío, por vía sublingual, transdérmica, por administración bucal, rectal,

como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de dosificación individuales.

[00143] Las formulaciones de dosificación apropiadas para el uso oral incluyen, por ejemplo, tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones dirigidas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proporcionar preparaciones elegantes desde el punto de vista farmacéutico y palatables. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen entre 0,1 y 99% de al menos una entidad química descripta en la presente documentación. En algunas realizaciones, formulaciones orales contienen al menos 5% (% en peso) de al menos una entidad química descripta en la presente documentación. Algunas realizaciones incluyen entre 25% y 50%, o entre 5% y 75% de al menos una entidad química descripta en la presente documentación.

[00144] Las composiciones administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, jarabes, y semejantes. Los vehículos aceptables para el uso farmacéutico apropiados para la preparación de estas composiciones son bien conocidas en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener preservantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor, y agentes colorantes.

[00145] Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacraosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y los elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas

formulaciones también pueden contener un demulcente.

[00146] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Más aún, las formulaciones que contienen estas entidades químicas pueden presentarse como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo apropiado antes de usarlo. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio y grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monosoleato de sorbitan o acacia), vehículos no acuosos, que incluyen aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico), y preservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y ácido sórbico).

[00147] Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, Avicel RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los preservantes típicos incluyen metil paraben y benzoato de sodio.

[00148] Las suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos combinados con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de

etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como un sustituto de polioxietilen sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sustitutos de polietilen sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

[00149] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Es posible agregar agentes edulcorantes, tales como los descriptos con anterioridad, y agentes saborizantes, para proporcionar preparaciones orales palatables. Estas composiciones pueden preservarse agregando un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

[00150] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase acuosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de ésta. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas de ocurrencia natural, por ejemplo, la goma acacia o la goma tragacanto, fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo, la lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monoleato de sorbitan, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monoleato de polioxietilen sorbitan.

[00151] Los polvos y los gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más preservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados se hallan entre los mencionados con anterioridad.

[00152] Las tabletas típicamente comprenden coadyuvantes aceptables para el uso farmacéutico, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes, tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegradores, tales como almidón, ácido algínico y croscarmellose; lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden usarse deslizantes, tales como dióxido de silicio, para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Pueden agregarse agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para mejorar la apariencia. Los edulcorantes y los agentes saborizantes, tales como el aspartame, la sacarina, el mentol, la menta salvaje y los sabores frutales, pueden ser coadyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas (incluyendo las formulaciones de liberación demorada y liberación sostenida) típicamente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos descriptos con anterioridad. La selección de los componentes del vehículo comúnmente depende de consideraciones secundarias, tales como el sabor, el costo y la estabilidad de almacenamiento.

[00153] Estas composiciones también pueden recubrirse de acuerdo con métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o el tiempo, de modo que la entidad química sea liberada en el tracto gastrointestinal, en las cercanías del sitio de aplicación tópica deseado, o en diversos momentos, para extender la acción deseada. Estas formas de dosificación típicamente incluyen, sin limitaciones, uno o más de los siguientes componentes: acetato de ftalato de celulosa, acetato de ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, etil celulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y goma laca.

[00154] Las formulaciones de uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras, donde el ingrediente activo está mezclado en un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[00155] Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una solución o una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes, y los agentes de suspensión apropiados mencionados con anterioridad. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico aceptable para una aplicación parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse se hallan el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos comúnmente se emplean como solventes o medios de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

[00156] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intratecales, o técnicas de infusión. Dependiendo del vehículo y la concentración usada, las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, en el vehículo pueden disolverse coadyuvantes, tales como agentes anestésicos locales, preservantes y amortiguadores. En muchas composiciones para administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el vehículo para la administración parenteral se selecciona entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

[00157] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación también pueden administrarse bajo la forma de supositorios, para efectuar la administración de la droga por vía rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a las temperaturas

convencionales, pero líquido a la temperatura del recto, por lo que podrá fundirse en el recto para liberar la droga. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[00158] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden formularse para una administración local o tópica, tal como una aplicación tópica sobre la piel y las membranas mucosas, tal como sobre los ojos, bajo la forma de geles, cremas y lociones para aplicar sobre los ojos. Las composiciones tópicas pueden tomar cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, soluciones lácteas, soluciones limpiadoras, humectantes, rocíos, parches para la piel, y semejantes.

[00159] Estas soluciones pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descriptas en la presente documentación también pueden formularse para una administración transdérmica, bajo la forma de un parche transdérmico.

[00160] Las composiciones tópicas que comprenden al menos una entidad química descripta en la presente documentación pueden mezclarse con una variedad de materiales vehículo bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2, y semejantes.

[00161] Otros materiales apropiados para usar en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, solventes, humectantes, espesantes y polvos. Los ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden usarse solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[00162] Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propan-1,2-diol, butan-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilp, laurato de hexilo,

oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de araquís, aceite de castor, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; los propelentes incluyen propano, butano, isobutano, éter de dimetilo, dióxido de carbono y óxido nitroso; los solventes incluyen alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de castor, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, tetrahidrofurano; los humectantes incluyen glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y los polvos incluyen tiza, talco, tierra Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, smectitas de tetra alquil amonio, smectitas de trialquil aril amonio, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumado, polímero de carboxivinilo, carboximetil celulosa de sodio y monoestearato de etilenglicol.

[00163] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación también pueden administrarse por vía tópica, bajo la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse con una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[00164] Otras composiciones útiles para efectuar la administración sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Estas composiciones típicamente comprenden una o más sustancias de relleno solubles, tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes, tales como acacia, celulosa

microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. También pueden incluirse agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes, tales como los que se describieron con anterioridad.

[00165] Las composiciones para inhalación típicamente pueden proporcionarse bajo la forma de una solución, una suspensión o una emulsión que puede administrarse como un polvo seco, o bajo la forma de un aerosol, usando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

[00166] Opcionalmente, las composiciones de la presente invención también pueden comprender un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad puede seleccionarse entre una variedad de moléculas, las cuales mejoran de distintos modos o son independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descriptas en la presente documentación. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración de la piel y potenciadores de la absorción.

[00167] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener agentes activos adicionales, que pueden seleccionarse entre una variedad de moléculas que pueden funcionar de distintas maneras para mejorar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descripta en la presente documentación. Cuando están presentes en las composiciones de la invención, estos otros agentes activos opcionales típicamente se emplean en un nivel que varía entre 0,01% y 15%. Algunas realizaciones contienen entre 0,1% y 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen entre 0,5% y 5% en peso de la composición.

[00168] En la invención se incluyen formulaciones farmacéuticas envasadas. Estas formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, e instrucciones para usar la composición para tratar un mamífero (típicamente un paciente humano). En

algunas realizaciones, las instrucciones se relacionan con el uso de la composición farmacéutica para tratar un paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk y/o la inhibición de la proliferación de las células B. La invención puede incluir información de prescripción; por ejemplo, para el paciente o su encargado, bajo la forma de un rótulo en una formulación farmacéutica envasada. La información de prescripción puede incluir, por ejemplo, la eficacia, la dosificación y la administración, las contraindicaciones y la información de reacciones adversas relacionadas con la formulación farmacéutica.

[00169] En todos los casos anteriores, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

[00170] Por consiguiente, en la invención se incluye un método para tratar un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, que comprende administrarle al mamífero que tiene esta enfermedad una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

[00171] Siempre que la Btk esté implicada en cualquiera de los casos anteriores, el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y el tratamiento preventivo y profiláctico está dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, las entidades químicas descriptas en la presente documentación también pueden inhibir otras quinasas, de modo que el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y el tratamiento preventivo y profiláctico de condiciones asociadas con estas quinasas también está dentro del alcance de esta invención.

[00172] Los métodos de tratamiento también incluyen la inhibición de la actividad de Btk y/o la inhibición de la proliferación de las células B, mediante la inhibición in vivo de la unión o la hidrólisis del ATP por la Btk o por otro mecanismo diferente, en un

paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, y comprenden la administración de una concentración efectiva de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, para inhibir la actividad de Btk in vitro. La concentración efectiva puede evaluarse en forma experimental, por ejemplo, evaluando la concentración de la entidad química en sangre, o en forma teórica, calculando la biodisponibilidad.

[00173] En la invención se incluye un método para tratar un paciente que tiene cáncer, una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que comprende la administración de una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

[00174] En algunas realizaciones, la condición que responde a la inhibición de la actividad de Btk y/o la proliferación de las células B es cáncer, una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda.

[00175] En algunas realizaciones, las condiciones y las enfermedades que pueden verse afectadas por el uso de las entidades químicas descriptas en la presente documentación incluyen sin limitaciones: enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluyendo, sin limitaciones, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos transplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomérulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada con ANCA y otros vasculitidos), estados hemolíticos autoinmunes y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis asociada y hemorragia pulmonar), aterosclerosis, artritis reumática, púrpura trombocitopénica

idiopática (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, miastenia grave, y semejantes, reacciones inflamatorias agudas, incluyendo, sin limitaciones, quemaduras solares, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad intestinal inflamatoria, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis, y Cáncer, incluyendo, sin limitaciones, linfoma de células B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y distinto del de Hodgkin), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda, y leucemia linfocítica crónica y aguda.

[00176] La Btk es un inhibidor conocido de la apoptosis en las células B de los linfomas. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y la resistencia a las drogas de las leucemias y los linfomas humanos. Por consiguiente, adicionalmente se proporciona un método para promover o inducir la apoptosis en las células que expresan Btk, que comprende poner en contacto la célula con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

[00177] En la invención se proveen métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, es el único agente activo administrado a un paciente, y también se incluyen métodos de tratamiento en los que a un paciente se le administra al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

[00178] Por consiguiente, en una realización, en la invención se provee un método

para tratar un cáncer, una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrarle a un mamífero que la necesita una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede efectuarse antes, simultáneamente o después del tratamiento con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico. En determinadas realizaciones, se combina al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, con otro agente activo en una misma forma de dosificación. Las sustancias terapéuticas antitumorales apropiadas que pueden usarse en combinación con al menos una entidad química descripta en la presente documentación incluyen, sin limitaciones, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatina, taxol, cisplatina, paclitaxel, etopósido, doxorrubicina, o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos precedentes. También pueden usarse agentes antitumorales de radioterapia, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[00179] Las entidades químicas descriptas en la presente documentación pueden ser útiles como agentes quimiosensibilizadores, por lo que pueden ser útiles en combinación con otras drogas quimioterapéuticas, en particular, drogas que inducen la apoptosis.

[00180] En la presente documentación también se proporciona un método para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrarle al paciente sometido a quimioterapia un agente quimioterapéutico, junto con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, en una cantidad suficiente para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

[00181] Los ejemplos de otras drogas quimioterapéuticas que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descriptas en la presente documentación incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalan y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos, tales como el anticuerpo CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas).

[00182] En la presente documentación se incluyen métodos de tratamiento en los que se administra al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de éstos aceptables para el uso farmacéutico, en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitaciones, NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos para COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

[00183] Los ejemplos de NSAID incluyen, sin limitaciones, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac,

fenoprofen cálcico, quetoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetina sódica, e hidroxicloroquina. Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con una IC50 que es al menos 50 veces menor que la IC50 para COX-1), tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[00184] En otra realización, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, sin limitaciones, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, y salicilatos de colina y magnesio.

[00185] El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede seleccionarse entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, y prednisona.

[00186] Otras realizaciones del agente terapéutico antiinflamatorio incluyen un compuesto de oro, tal como tiomalato de oro y sodio, o auranofina.

[00187] En la invención también se incluyen realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico, tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato, o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomide.

[00188] Otras realizaciones de la invención se relacionan con combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

[00189] Aún otras realizaciones de la invención se relacionan con combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, tal como metotrexato, leflunomide, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetil.

[00190] Los niveles de dosificación en el orden, por ejemplo, de entre 0,1 mg y 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, pueden ser útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas con anterioridad (entre 0,5 mg y 7 g por paciente por día). La

cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped a tratar y el modo de administración particular. Las formas de dosificación individuales generalmente contienen entre 1 mg y 500 mg de un ingrediente activo. La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular a tratar. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción, la combinación de drogas y la severidad de la enfermedad particular del paciente que recibe la terapia.

[00191] Es posible usar una forma marcada de un compuesto de la invención como herramienta de diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una quinasa como las descriptas en la presente documentación. Además, los compuestos de la invención pueden usarse para convalidar, optimizar y estandarizar ensayos biológicos.

[00192] En la presente documentación, el término "marcado" indica que el compuesto está marcado directa o indirectamente con una marca que provee una señal detectable, por ejemplo, un radioisótopo, una marca fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas, tales como partículas magnéticas, una marca quimioluminiscente, o moléculas de unión específicas, etcétera. Las moléculas de unión específicas incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etcétera. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente estará marcado con una molécula que permita la detección, de acuerdo

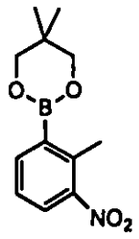
con procedimientos conocidos, como se mencionó con anterioridad. La marca puede proporcionar una señal detectable de forma directa o indirecta.

[00193] La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Síntesis de 4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

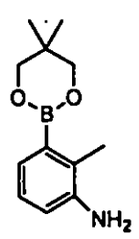
PASO 1: **2-(2-metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano**



[00194] Se calienta una mezcla de 2-bromo-6-nitrotolueno (3,2 g; 14,8 mmol), bi(neopentilglicolato)diboro (4 g; 17,7 mmol), [1,1'-bi(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaladio, complejo 1:1 con diclorometano (362 mg; 0,44 mmol), acetato de potasio (7,3 g; 73,8 mmol) y dioxano (75 ml) a reflujo durante 3h.

[00195] Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se trata con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano/EtOAc 95/5–6/1, en gradiente) para dar 2-(2-metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano como un sólido blanco (3,3 g)

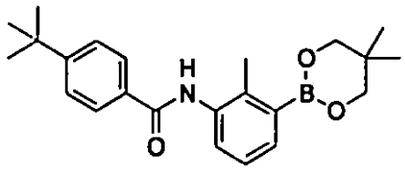
PASO 2: **3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilanilina**



[00196] Se trata una mezcla de 2-(2-metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano (6,7 g; 27,7 mmol), 10% paladio sobre carbón (670 mg), acetato de etilo (75 ml) y metanol (75 ml) con 40 psi de hidrógeno por 2h a temperatura ambiente.

[00197] La mezcla se filtra a través de Celite, lavando con DCM (2 x 100 ml) y el filtrado se concentra al vacío para dar 3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilanilina como un sólido blanco (6,0 g)

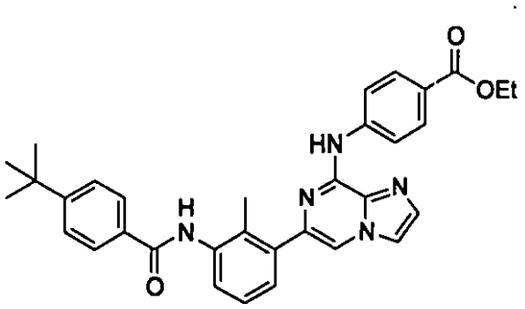
PASO 3: **4-t-butil-N-[3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida**



[00198] Se trata una solución de 3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilanilina (3,1 g; 14,2 mmol) y trietilamina (3,0 ml; 21,2 mmol) en THF (110 ml) se trata por goteo con cloruro de 4-(t-butil)benzoilo (2,6 ml; 14,2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min.

[00199] La mezcla se filtra luego a través de Celite y se lava con EtOAc, el filtrado se concentra al vacío para dar 4-t-butil-N-[3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida como un sólido blanco (4,0 g).

PASO 4: **Etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico**

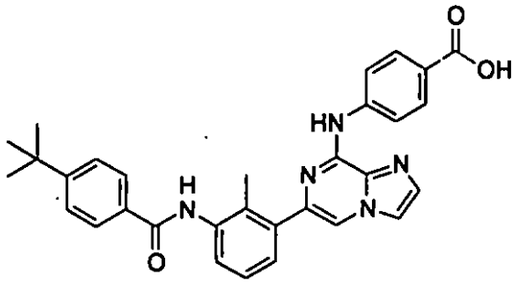


[00200] Se calienta una mezcla de etiléster de ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (687 mg; 1,9 mmol), 4-t-butil-N-[3-(5,5-

dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida (866 mg; 2,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (220 mg; 0,19 mmol), carbonato de sodio acuoso 1 N (3 ml) y DME (13 ml) a 95 oC en un tubo sellado por 16h.

[00201] Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se trata con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío. El residuo se tritura con hexano y se filtra para dar etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico como un sólido amarillo oscuro (600 mg).

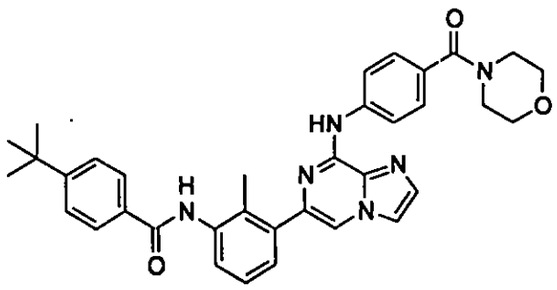
PASO 5: **Ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico**



[00202] Se calienta una mezcla de etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico (600 mg; 1,1 mmol), etanol (50 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1N (50 ml) a reflujo durante 1h.

[00203] Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se ajusta a pH 6 con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío. El residuo se tritura con acetato de etilo para dar ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico como un sólido blanco (300 mg).

PASO 6: **4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida**

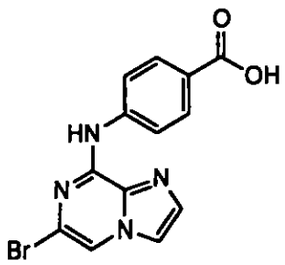


[00204] Se agita una mezcla de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico (52 mg; 0,1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (49 mg; 0,11 mmol), diisopropiletilamina (0,05 ml; 0,3 mmol) y DMF (1,7 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. Se agrega morfolina (0,04 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2h.

[00205] Luego se agrega agua (10 ml) y la mezcla se filtra para dar 4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida como un sólido blanco (40 mg).

Ejemplo 2

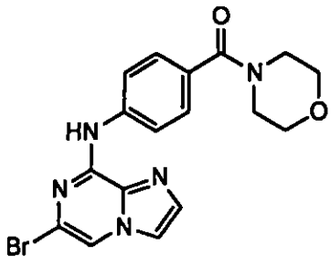
Síntesis de 6-ter-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida



PASO 1: **Ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico**

[00206] Se disuelve etiléster de ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (10,0 g; 27,7 mmol) en 200 ml de etanol (absoluto) y se agrega 100 ml de NaOH 1 N. La reacción se somete a reflujo durante 2 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra y se recolecta, luego se forma una lechada con el mismo en HCl 0,1 N (75 ml) y se extrae con CH2Cl2 (2 x 75 ml). Las

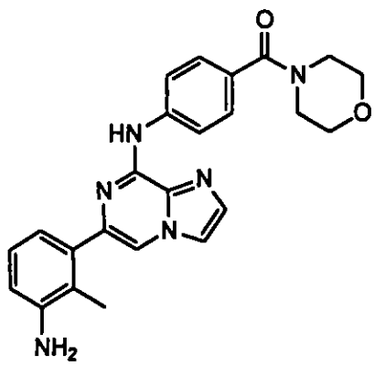
capas combinadas de CH2Cl2 se lavan con salmuera, luego se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío para dar ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico como un sólido blanco (8 g).



PASO 2: **[4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona**

[00207] Se disuelve una mezcla de ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (4,0 g, 12,0 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (6,0 g; 13,6 mmol) y diisopropiletilamina (6 ml; 34,4 mmol) en dimetilacetamida (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se agrega morfolina (5 ml; 57 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hr.

[00208] Se agrega agua (100 ml) y la mezcla se filtra para dar [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona como un sólido cremoso (2,65 g)

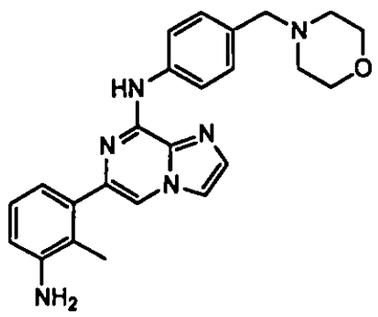


PASO 3: **{4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona**

[00209] Se calienta una mezcla de [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-

fenil]-morfolin-4-il-metanona (500 mg; 1,24 mmol), 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metil-fenilamina (340 mg; 1,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (200 mg; 0,17 mmol), carbonato de sodio 1M (10 ml) y DME (25 ml) a 95o en un tubo sellado por 16hr.

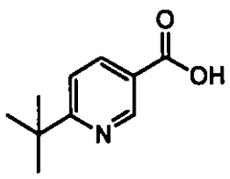
[00210] La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (75 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío. El residuo se tritura con éter y se filtra para dar {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un sólido tostado (540 mg).



PASO 4: **[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina**

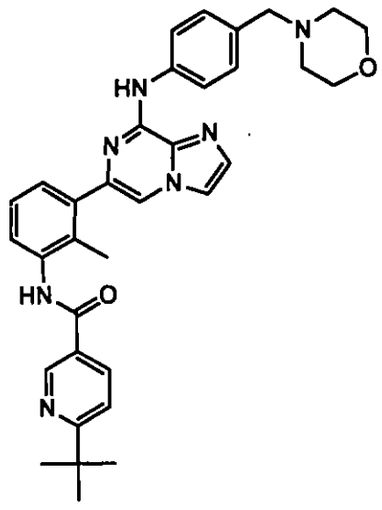
[00211] Se disuelve {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (350 mg; 0,82 mmol) en THF anhidro (50 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se agrega hidruro de aluminio y litio sólido (0,5 g) por porciones a la reacción con agitación y la reacción es sometida a reflujo bajo nitrógeno por 2 hr. La reacción se enfría 0°C en baño de hielo y se detiene cuidadosamente mediante adición por goteo de agua (0,5 ml), luego NaOH(ac) 15% (0,5 ml) y finalmente más agua (5 ml). La reacción se agita a 0°C durante 15 minutos, luego se filtra la lechada a través de Celite para eliminar las sales de aluminio. El filtrado se particiona entre agua y acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lava con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío para dar [6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-(4-

morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina como un sólido tostado (300 mg), que es suficientemente puro como para usarlo en pasos posteriores.



PASO 5: **Ácido 6-ter-butil-nicotínico**

[00212] Se disuelve ácido nicotínico (1,0 g; 7,3 mmol) en una mezcla de agua (10 ml) y H2SO4 conc. (0,5 ml) con agitación. Se agrega ácido ter-butilcarboxílico y la lechada cristalina resultante se agita bajo nitrógeno. Luego se agrega AgNO3 catalítico y persulfato de amonio (140 mg; 0,61 mmol), el recipiente se envuelve en papel de aluminio para protegerlo de la luz y la reacción se calienta a 90°C durante 3 hr. La reacción se enfría a 0°C, se alcaliniza a pH 10 y se extrae con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavan con carbonato de sodio saturado (2 x 50 ml) y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío. El aceite resultante se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar ácido 6-ter-butil-nicotínico (1,1 g) como un sólido blanco.



PASO 6: **6-ter-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida**

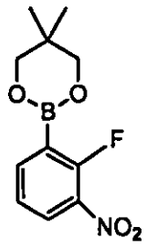
[00213] Se disuelve una mezcla de [6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-

8-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (150 mg; 0,36 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (450 mg; 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 ml; 1,7 mmol) en dimetilacetamida (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se agrega ácido 6-ter-butil-nicotínico (200 mg; 1,1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16hr.

[00214] Se agrega agua (10 ml) y la mezcla se filtra para dar 6-ter-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida como un sólido tostado crudo (120 mg). El sólido crudo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar el compuesto final como un sólido cremoso sólido (100 mg).

Ejemplo 3

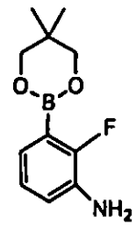
Síntesis de 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina



PASO 1: **2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano**

[00215] Se calienta una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (800 mg; 3,63 mmol), bi(neopentilglicolato)diboro (900 mg; 3,98 mmol), [1,1'-bi(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio, complejo 1:1 con diclorometano (100 mg; 0,12 mmol), acetato de potasio (1,0 g; 10,2 mmol) y dioxano (20 ml) a reflujo durante 16 hr.

[00216] La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con éter/hexano 1/2) para dar 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano como un sólido amarillo claro (350 mg).



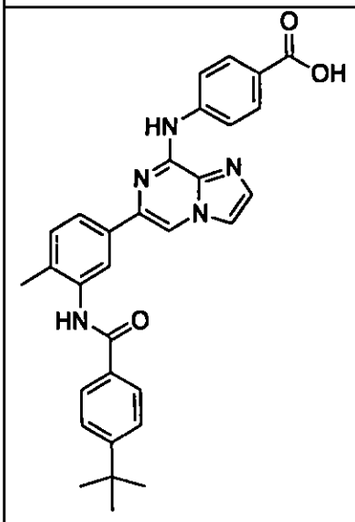
PASO 2: **3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina**

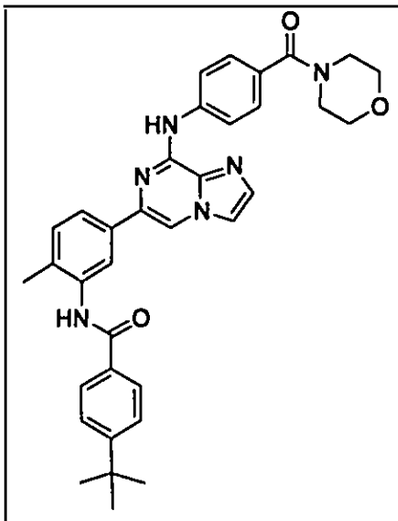
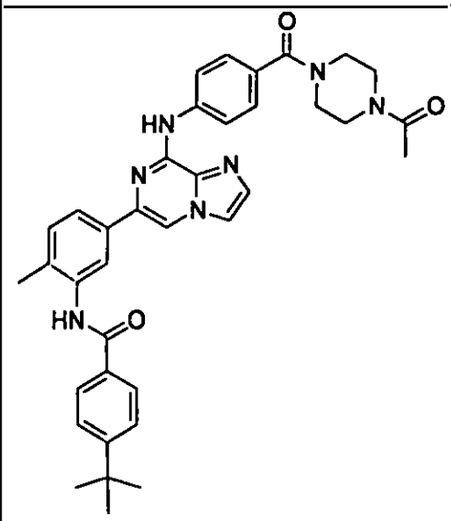
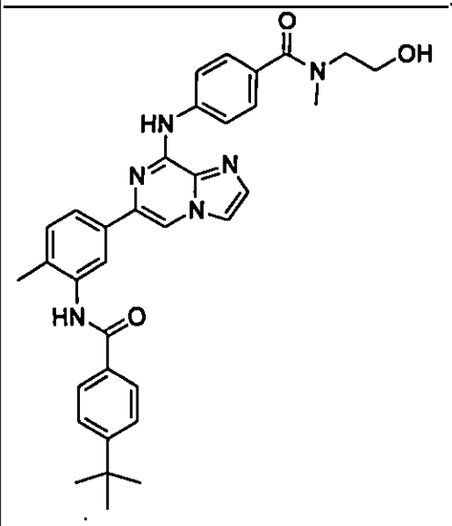
[00217] Se hidrogena una mezcla de 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (240 mg; 1,1 mmol), 10% paladio sobre carbón (100 mg) y acetato de etilo (75 ml) a temperatura ambiente y 40 psi de hidrógeno por 2hr.

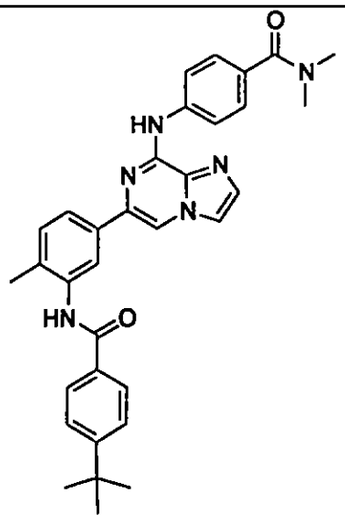
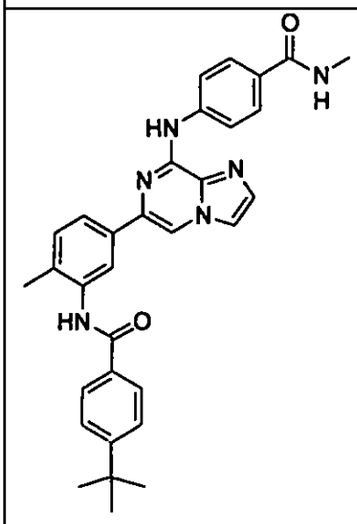
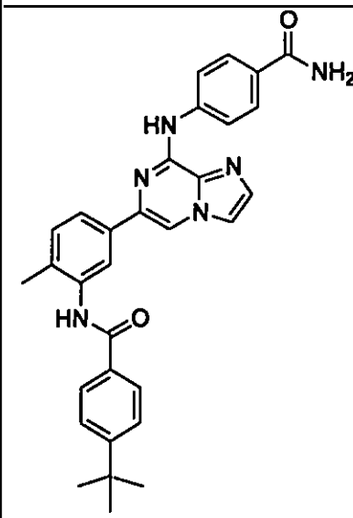
[00218] La mezcla se filtra a través de Celite, se lava con CH2Cl2 (2 x 100 ml) y el filtrado se evapora para dar 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina como un sólido tostado (200 mg)

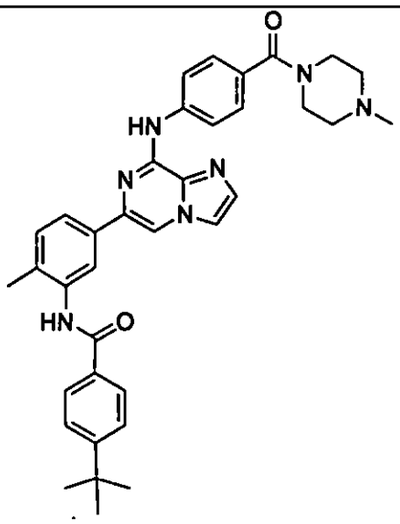
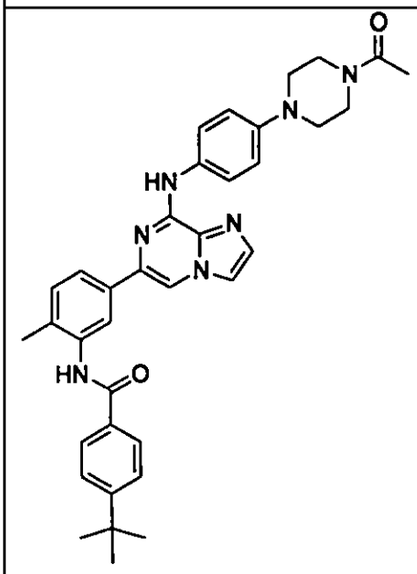
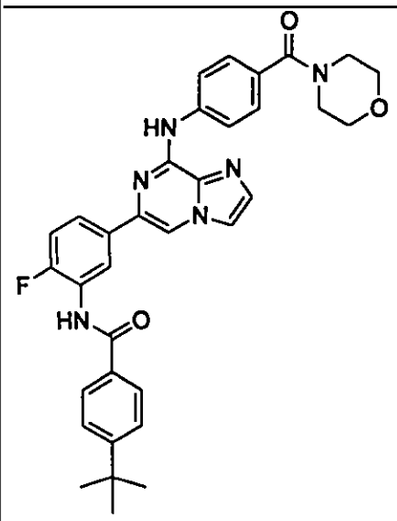
Ejemplo 4

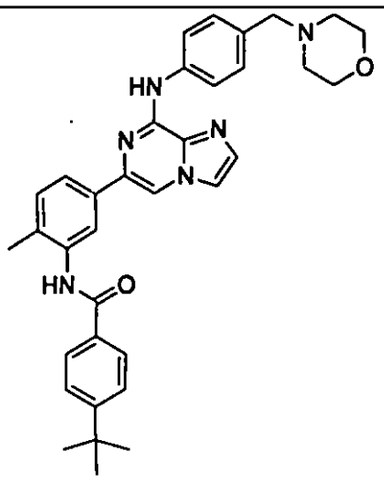
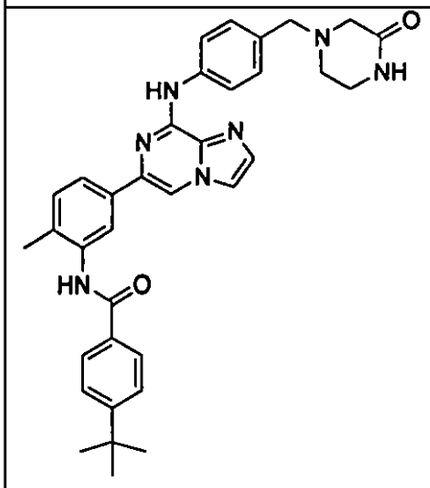
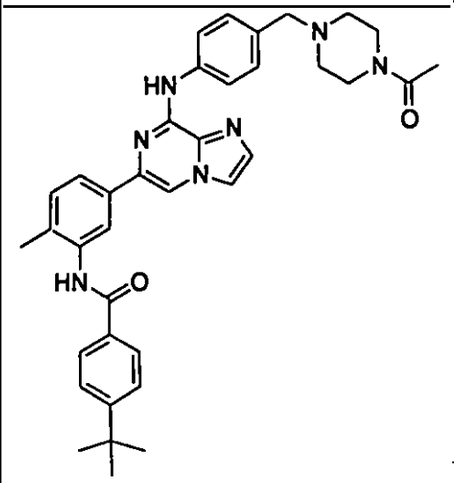
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1 a 3.

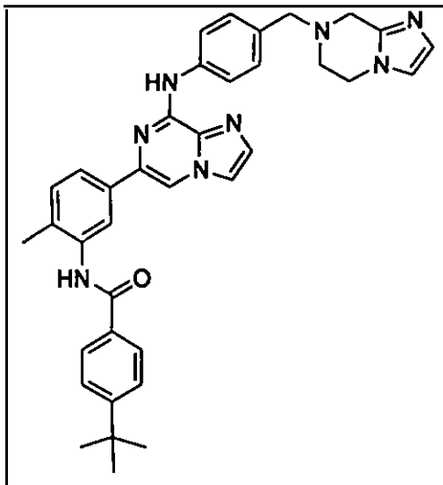
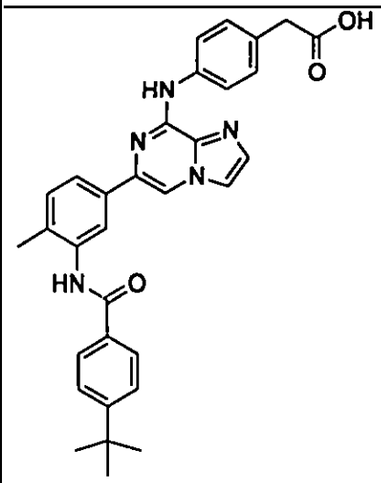
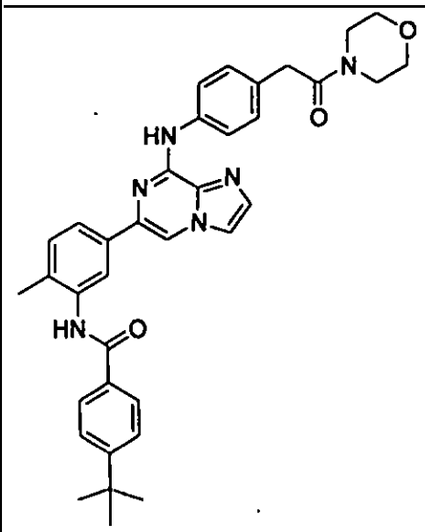
Estructura	Nombre, PM	M+
	Ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Peso mol.: 519,59	520,4

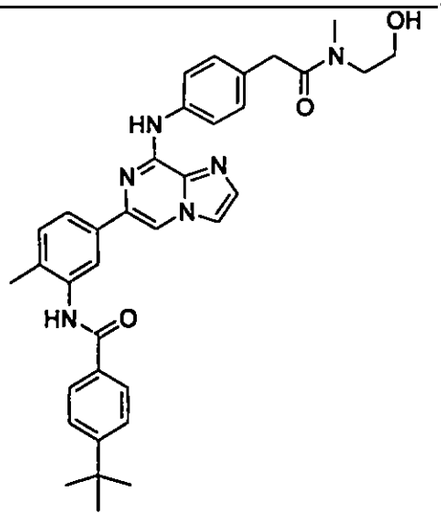
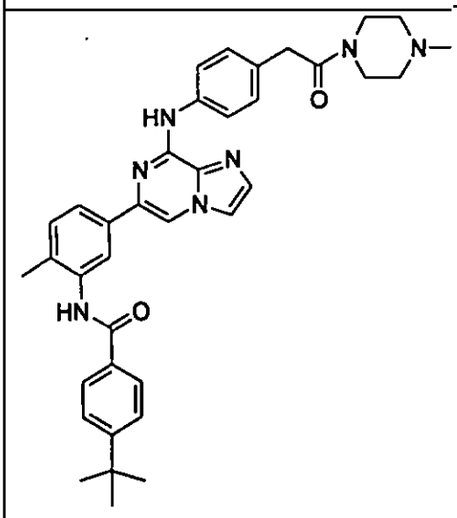
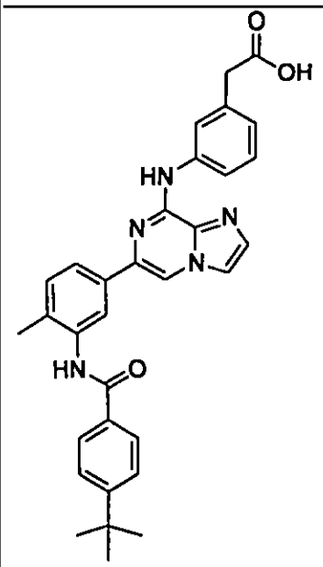
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 588,70	589,3
	N-(5-{8-[4-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-ter-butil-benzamida $C_{37}H_{39}N_7O_3$ Peso mol.: 629,75	630,3
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-hidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 576,69	577,4

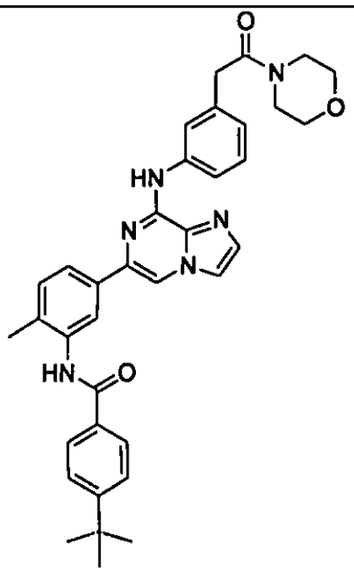
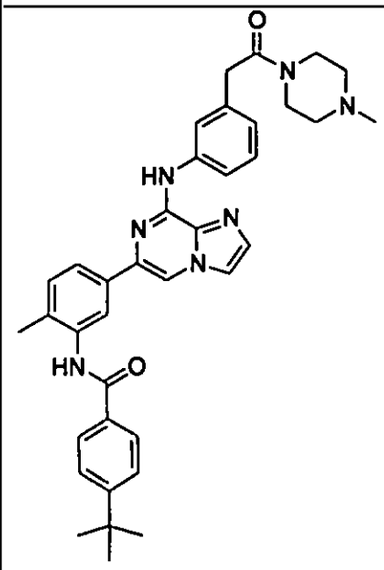
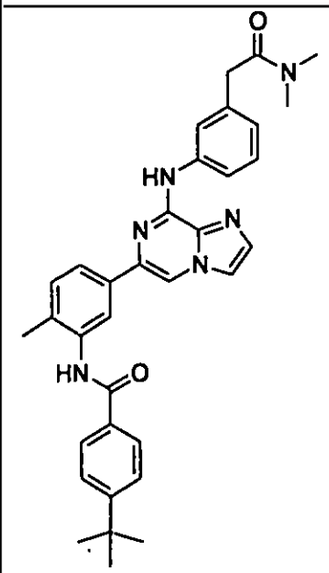
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N,N-dimetil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{33}H_{34}N_6O_2$ Peso mol.: 546,66	547,3
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{32}N_6O_2$ Peso mol.: 532,64	533,3
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(amida)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{31}H_{30}N_6O_2$ Peso mol.: 518,61	519,3

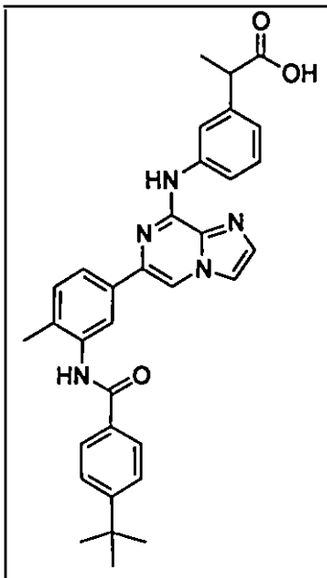
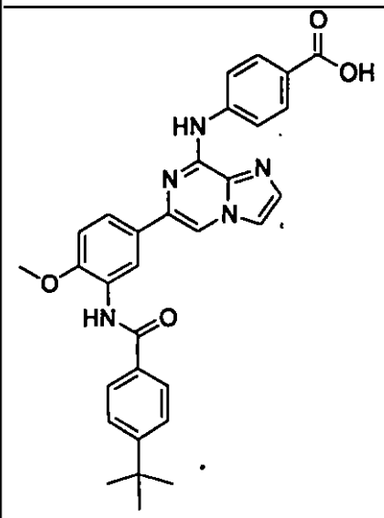
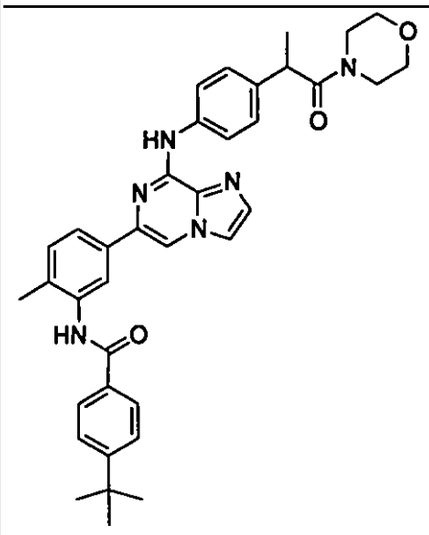
		4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Peso mol.: 601,74	602,4
		N-(5-{8-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-ter-butil-benzamida $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Peso mol.: 601,74	602,2
		4-ter-butil-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{33}FN_6O_3$ Peso mol.: 592,66	593,3

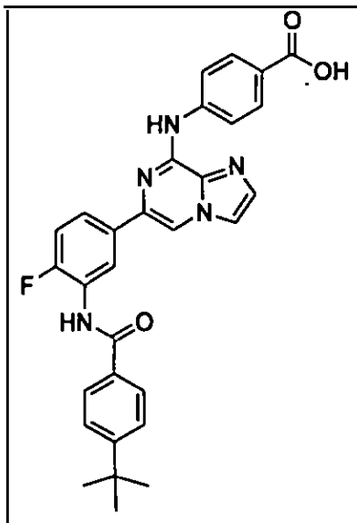
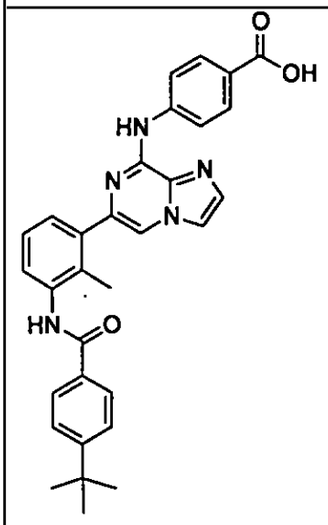
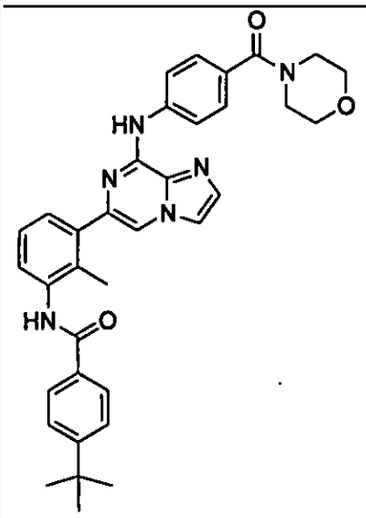
	4-ter-butil-N-{2-metil-5-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida $C_{35}H_{38}N_6O_2$ Peso mol.: 574,72	575,2
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{35}H_{37}N_7O_2$ Peso mol.: 587,71	588,2
	N-(5-{8-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-ter-butil-benzamida $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Peso mol.: 615,77	616,3

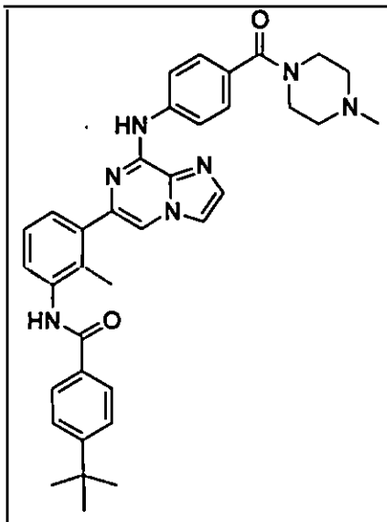
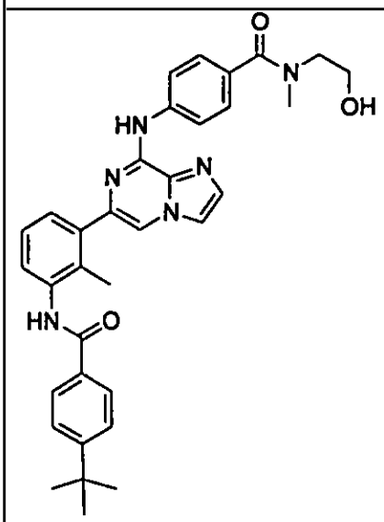
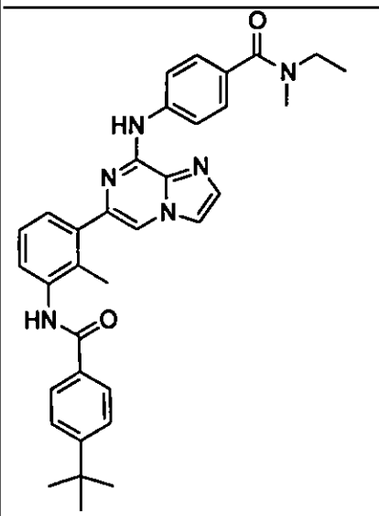
	4-ter-butil-N-(5-{8-[4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{37}H_{38}N_8O$ Peso mol.: 610,75	611,3
	Ácido (4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético $C_{32}H_{31}N_5O_3$ Peso mol.: 533,62	534,2
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{36}H_{38}N_6O_3$ Peso mol.: 602,73	602,9

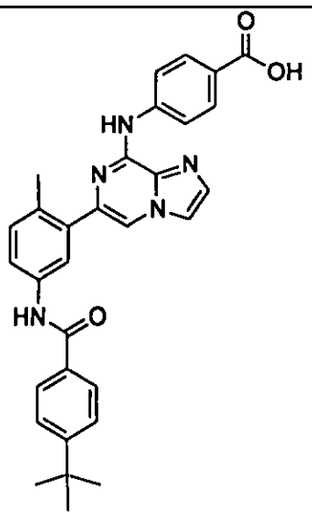
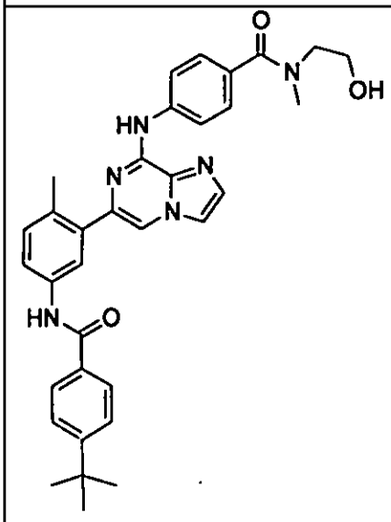
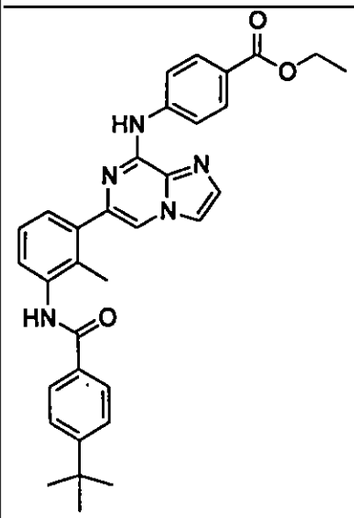
	4-ter-butil-N-{5-[8-(4-{[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida $C_{35}H_{38}N_6O_3$ Peso mol.: 590,71	591,2
	4-ter-butil-N-[2-metil-5-(8-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Peso mol.: 615,77	616,3
	Ácido (3-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético $C_{32}H_{31}N_5O_3$ Peso mol.: 533,62	534,2

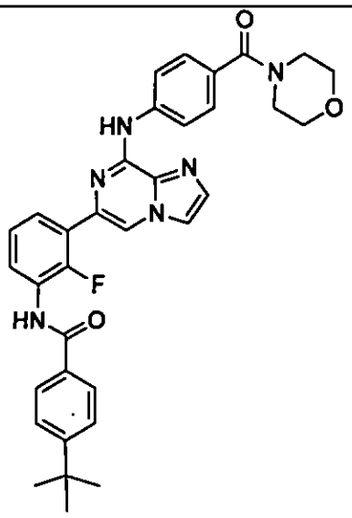
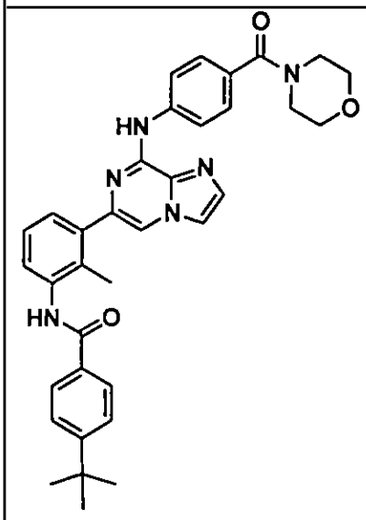
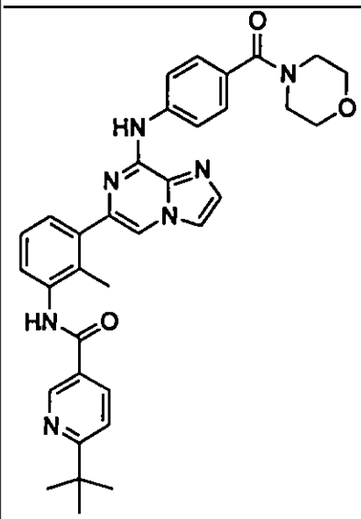
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{36}H_{38}N_6O_3$ Peso mol.: 602,73	603,3
	4-ter-butil-N-[2-metil-5-(8-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida $C_{37}H_{41}N_7O_2$ Peso mol.: 615,77	616,3
	4-ter-butil-N-{5-[8-(3-dimetilcarbamoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Peso mol.: 560,69	561,3

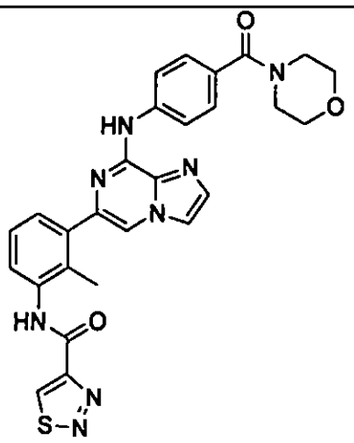
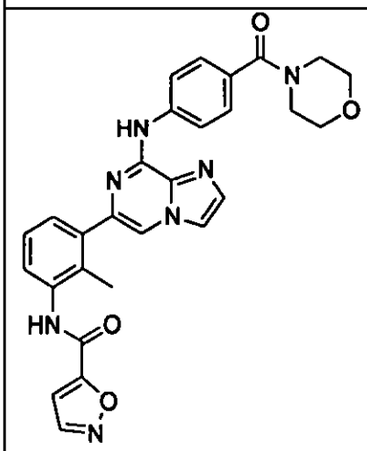
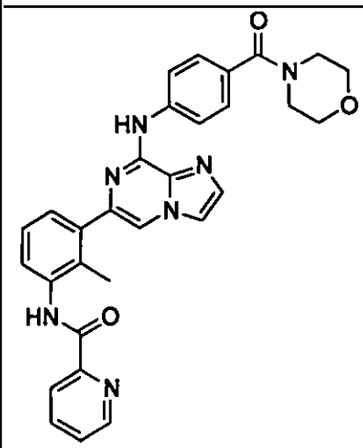
	Ácido 2-(3-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-propiónico $C_{33}H_{33}N_5O_3$ Peso mol.: 547,65	548,2
	Ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-metoxi-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{31}H_{29}N_5O_4$ Peso mol.: 535,59	536,1
	4-ter-butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{37}H_{40}N_6O_3$ Peso mol.: 616,75	617,4

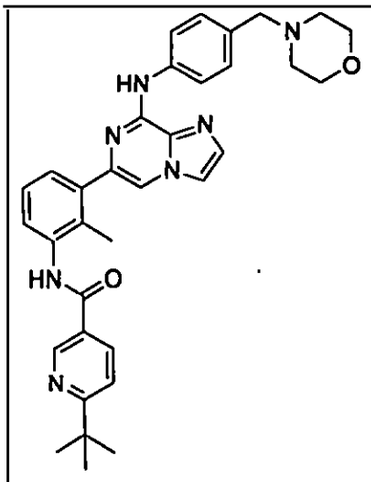
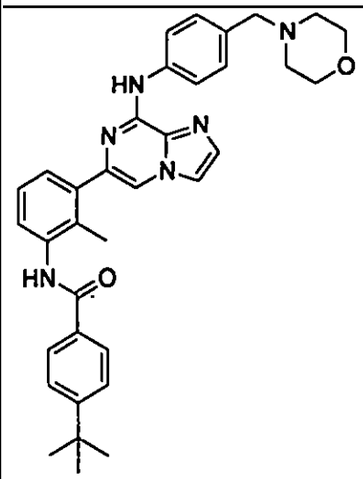
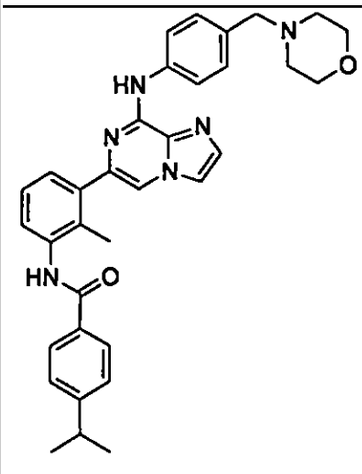
	Ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{30}H_{26}FN_5O_3$ Peso mol.: 523,56	522,2
	Ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Peso mol.: 519,59	520,2
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 588,70	589,2

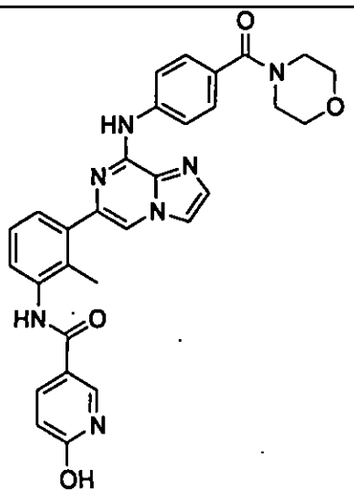
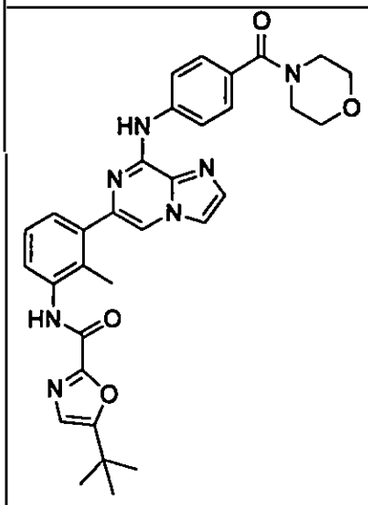
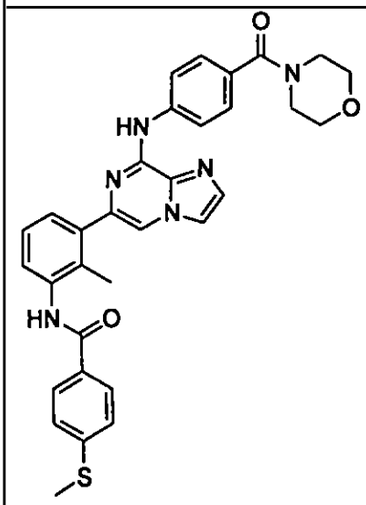
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{36}H_{39}N_7O_2$ Peso mol.: 601,74	602,3
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilhidroxietil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 576,69	577,1
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metiletil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Peso mol.: 560,69	561,3

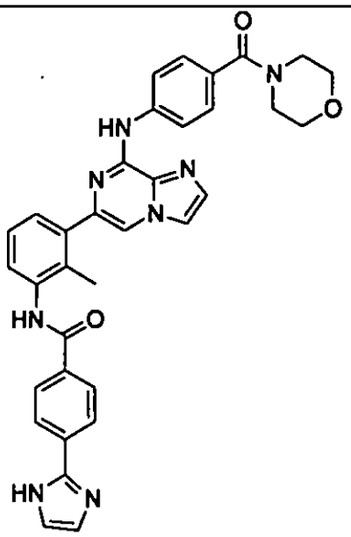
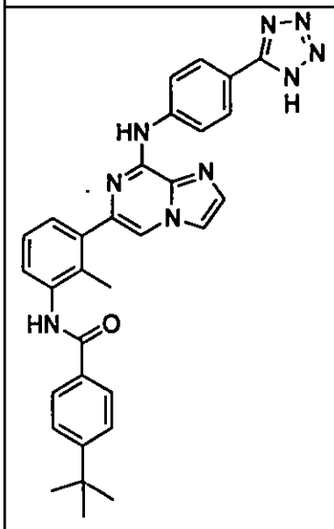
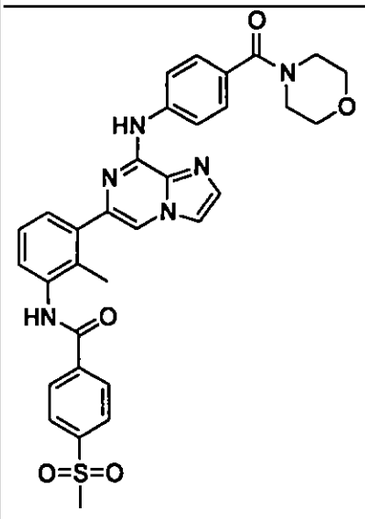
	Ácido 4-{6-[5-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{31}H_{29}N_5O_3$ Peso mol.: 519,59	520,1
	4-ter-butil-N-(4-metil-3-{8-[4-(N-metilhidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 576,69	577,3
	Etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico $C_{33}H_{33}N_5O_3$ Peso mol.: 547,65	548,3

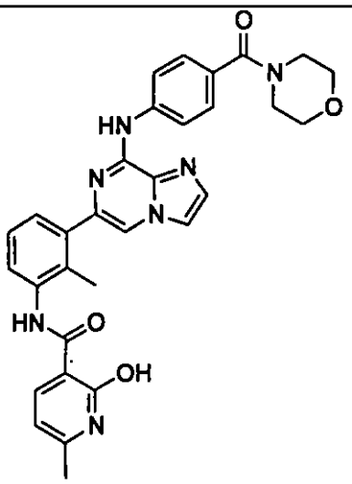
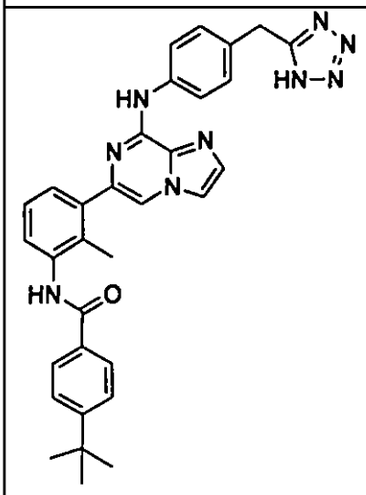
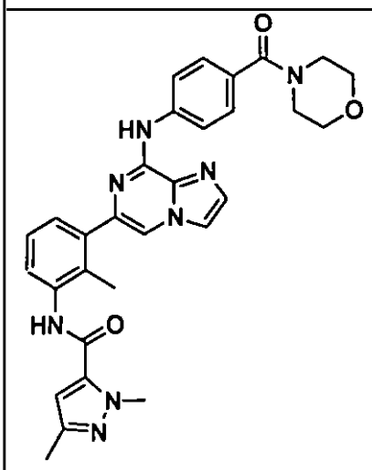
	4-ter-butil-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{33}FN_6O_3$ Peso mol.: 592,66	593,3
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{35}H_{36}N_6O_3$ Peso mol.: 588,70	534,5
	6-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida $C_{34}H_{35}N_7O_3$ Peso mol.: 589,69	590,6

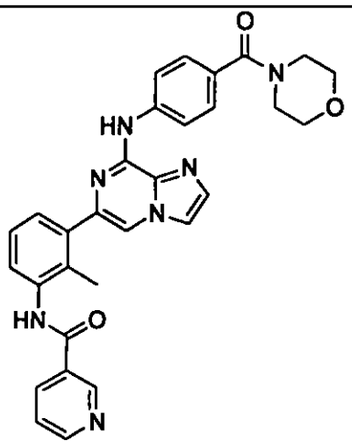
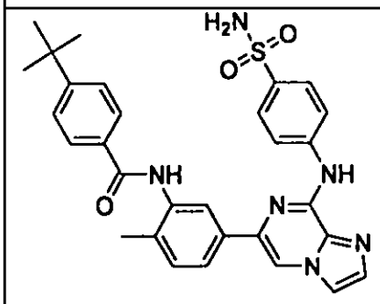
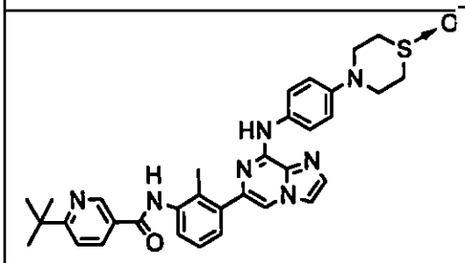
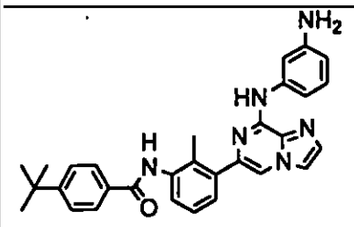
		(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico $C_{27}H_{24}N_8O_3S$ Peso mol.: 540,60	541,2
		(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico $C_{28}H_{25}N_7O_4$ Peso mol.: 523,54	524,2
		(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido piridin-2-carboxílico $C_{30}H_{27}N_7O_3$ Peso mol.: 533,58	534,3

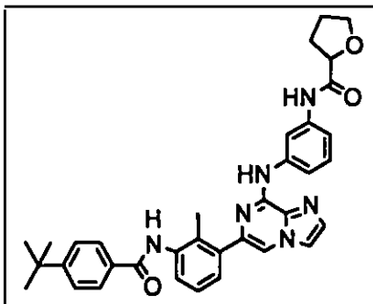
	6-ter-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida $C_{34}H_{37}N_7O_2$ Peso mol.: 575,70	576,4
	4-ter-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida $C_{35}H_{38}N_6O_2$ Peso mol.: 574,72	575,3
	4-Isopropil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida $C_{34}H_{36}N_6O_2$ Peso mol.: 560,69	561,2

	6-hidroxi-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida $C_{30}H_{27}N_7O_4$ Peso mol.: 549,58	550,5
	(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido 5-ter-butil-oxazol-2-carboxílico $C_{32}H_{33}N_7O_4$ Peso mol.: 579,65	580,5
	N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida $C_{32}H_{30}N_6O_3S$ Peso mol.: 578,69	579,5

	4-(1H-Imidazol-2-il)-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{30}N_8O_3$ Peso mol.: 598,65	599,2
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{31}H_{29}N_9O$ Peso mol.: 543,62	544,2
	4-metansulfonil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{30}N_6O_5S$ Peso mol.: 610,68	611,1

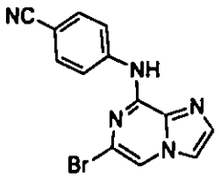
		2-hidroxi-6-metil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida $C_{31}H_{29}N_7O_4$ Peso mol.: 563,61	564,3
		4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{31}N_9O$ Peso mol.: 557,65	558,4
		(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico $C_{30}H_{30}N_8O_3$ Peso mol.: 550,61	551,3

	N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida $C_{30}H_{27}N_7O_3$ Peso mol.: 533,58	
	4-ter-butil-N-{2-metil-5-[8-(4-sulfamoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida $C_{30}H_{30}N_6O_3S$ Peso mol.: 554,66	
	6-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida 593,26	594,30 (MH+)
	N-{3-[8-(3-amino-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-4-ter-butil-benzamida 490,25	490,35

	(3-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico 588,28	588,28

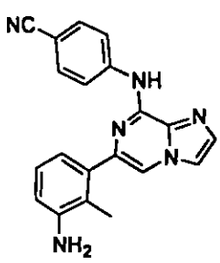
Ejemplo 5

Síntesis de 4-*ter*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida



PASO 1: 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo

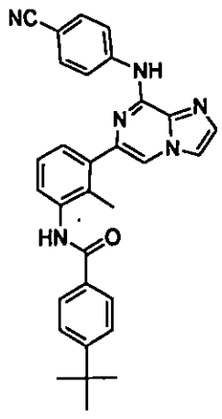
[00219] Se disuelve una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (220 mg; 1,89 mmol) y 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (500 mg; 1,81 mmol) en DMF (1 ml) y se calienta a 140°C durante 20 minutos. La reacción se deja enfriar y cuando el baño alcanza los 75°C, se agrega acetato de etilo (40 ml) y la lechada se agita para romper los grumos y formar un polvo fino. El 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo molido se filtra, se lava con dietiléter (2 x 50 ml) y se seca bajo vacío para formar un sólido fino anaranjado/tostado(600 mg).



PASO 2: 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo

[00220] Se disuelve una solución de 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo (1,02 g; 3,27 mmol) en etilenglicol, se burbujea dimetiléter (DME; 60 ml) y nitrógeno gaseoso a través de la reacción durante 15 minutos con agitación a temperatura ambiente.

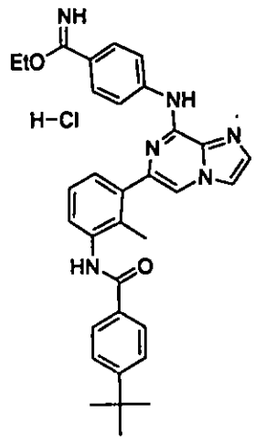
[00221] Se agregaron 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metil-fenilamina (950 mg; 3,63 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (500 mg; 0,43 mmol) y se burbujea nitrógeno a través de la lechada de reacción durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de una solución 1,0 N de carbonato de sodio y la mezcla bifásica se calienta a 95°C durante 16 hr con agitación vigorosa bajo nitrógeno. La mezcla se particiona entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se agrupan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentra luego bajo vacío *y* el aceite crudo se disuelve en un volumen mínimo de CH_2Cl_2. Se agrega dietiléter y se filtra el precipitado resultante y se lava con dietiléter para dar 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo como un sólido tostado claro (650 mg).



PASO 3: 4-*ter*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida

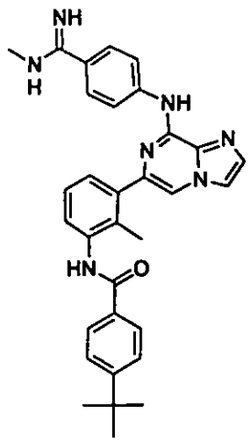
[00222] Se agita una solución de 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo (380 mg; 1,12 mmol) y diisopropiletilamina (187 mg; 1,45 mmol) en THF anhidro (25 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después se agrega una

solución de cloruro de 4-*ter*-butil-benzoílo (230 mg; 1,17 mmol) en 5 ml de THF anhidro por goteo a la solución de reacción con agitación. Después de 30 minutos, la mezcla se particiona entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se agrupan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se concentra el filtrado al vacío y el aceite crudo se disuelve en un volumen mínimo de CH_2Cl_2. Se agrega dietiléter y el precipitado resultante se filtra y se lava con dietiléter para dar 4-*ter-butil*-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida como un sólido anaranjado claro (450 mg)



PASO 4: Etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-*ter*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzimídico, clorhidrato

[00223] Se disuelve 4-*ter*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida en 200 ml de etanol (absoluto) y la reacción se enfría a 0°C en baño de hielo. La reacción se satura luego con cloruro de hidrógeno gaseoso y se deja calentar gradualmente hasta alcanzar temperatura ambiente sobre un período de 16 hr con agitación. El solvente se elimina al vacío y el sólido tostado resultante, etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-*ter*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzimídico, clorhidrato (500 mg), se usa sin purificación adicional.

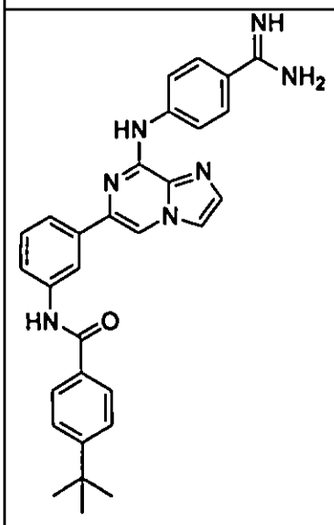
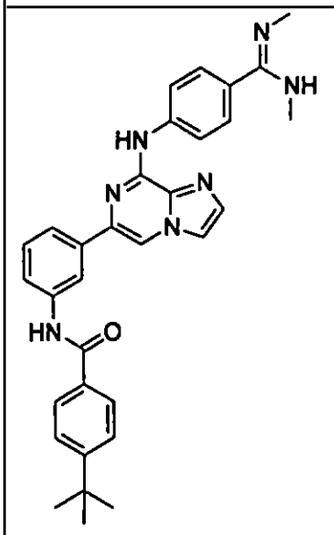
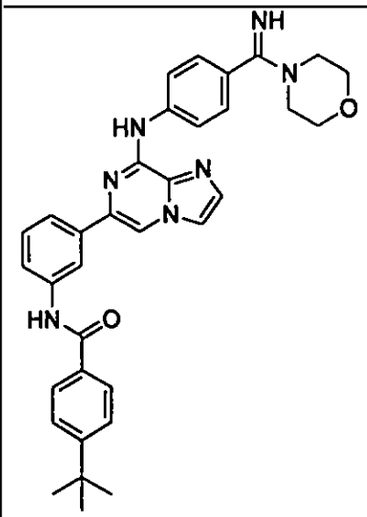


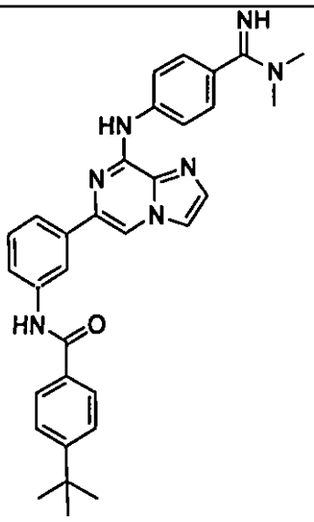
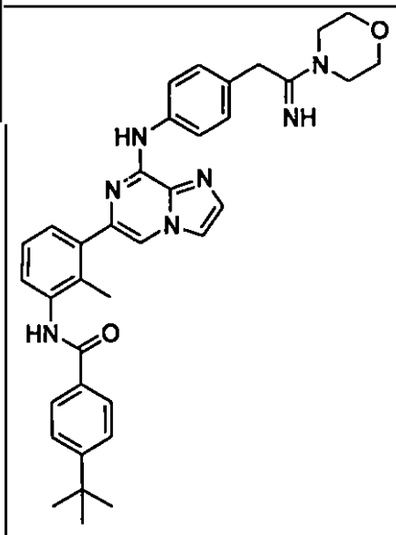
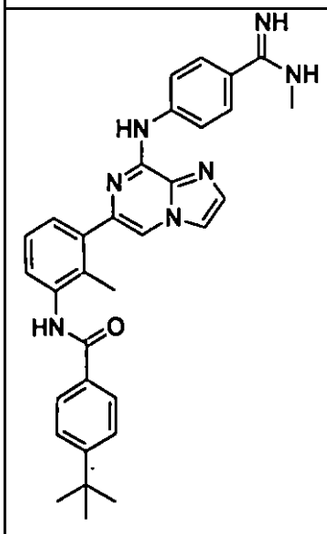
PASO 5: 4-*ter*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

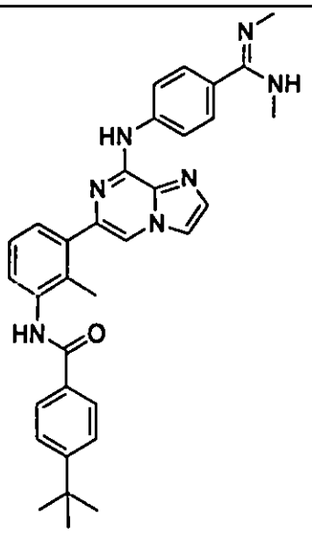
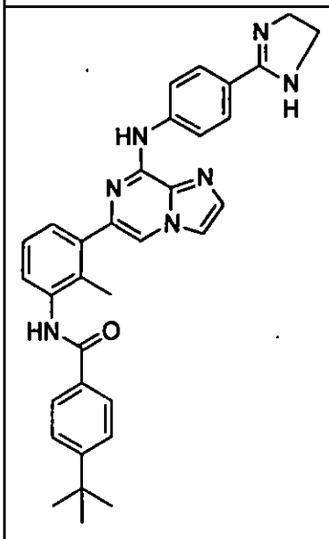
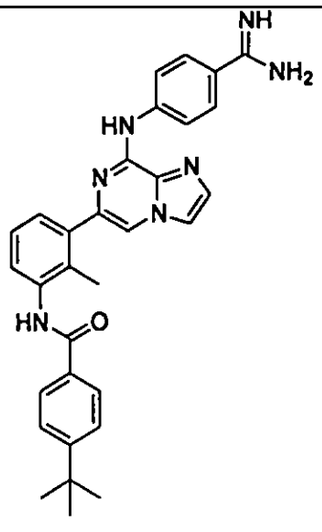
[00224] Se disuelve etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-ter-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzimídico, clorhidrato (150 mg; 0,26 mmol) en metanol (1 ml) en un reactor de vidrio y se agrega una solución de metilamina en THF (2,0 N; 2 ml). La reacción se calienta a 50°C durante 2 hr, luego se concentra al vacío. El aceite se disuelve en 2 ml de CH_2Cl_2 y se agrega dietiléter (20 ml) para precipitar la 4-*ter*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida como un sólido tostado claro limpio (140 mg).

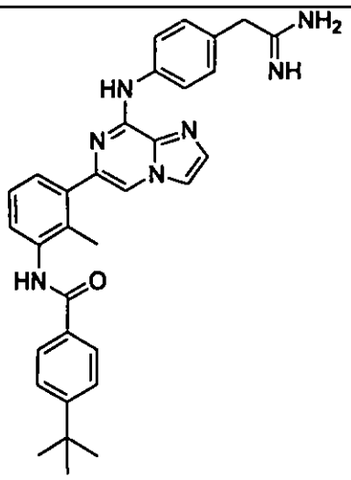
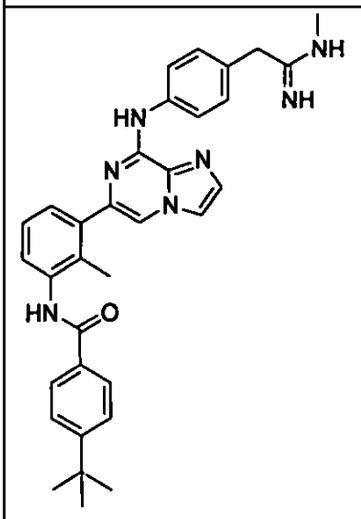
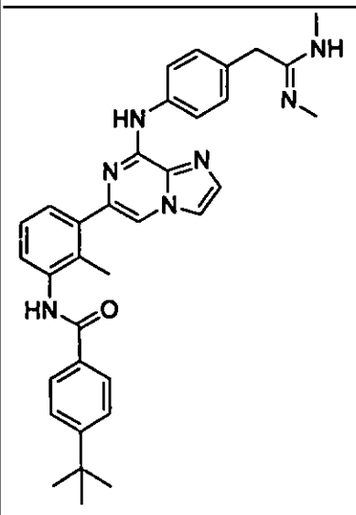
Ejemplo 6

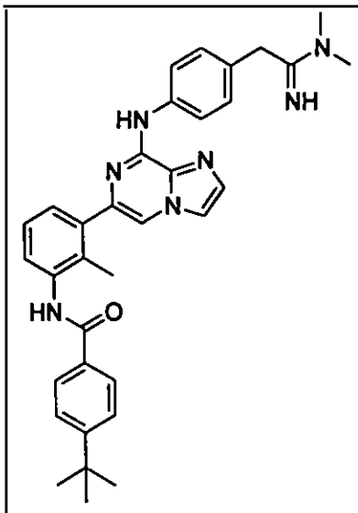
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en Ejemplo 5.

Estructura	Nombre, PM	M+
	4-ter-butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida $C_{30}H_{29}N_7O$ Peso mol.: 503,60	504,3
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{33}N_7O$ Peso mol.: 531,65	532,31
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{34}H_{35}N_7O_2$ Peso mol.: 573,69	574,35

	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{33}N_7O$ Peso mol.: 531,65	533,34
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{35}H_{39}N_7O_2$ Peso mol.: 601,74	602,22
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{32}H_{33}N_7O$ Peso mol.: 531,65	532,23

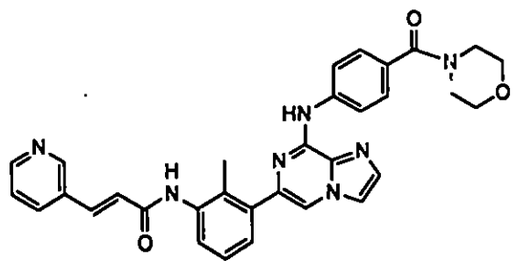
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{33}H_{35}N_7O$ Peso mol.: 545,68	546,19
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{33}H_{33}N_7O$ Peso mol.: 543,66	544,22
	4-ter-butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida $C_{31}H_{31}N_7O$ Peso mol.: 517,62	518,06

	4-ter-butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida $C_{32}H_{33}N_7O$ Peso mol.: 531,65	532,1
	4-ter-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida $C_{33}H_{35}N_7O$ Peso mol.: 545,68	546,1
	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{34}H_{37}N_7O$ Peso mol.: 559,70	560,05

	4-ter-butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida $C_{34}H_{37}N_7O$ Peso mol.: 559,70	560,05

Ejemplo 7

Síntesis de N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3-piridin-3-il-acrilamida



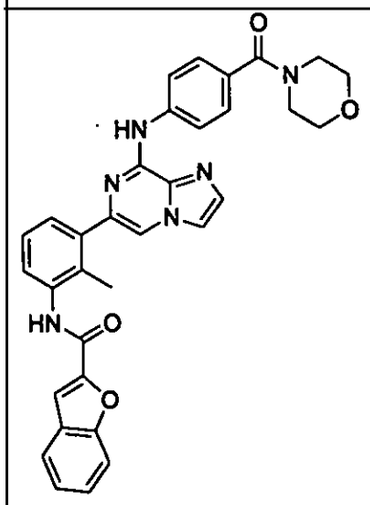
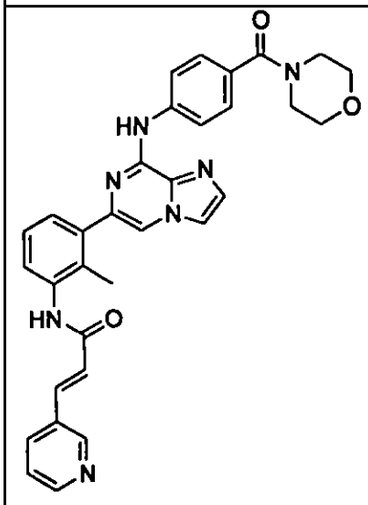
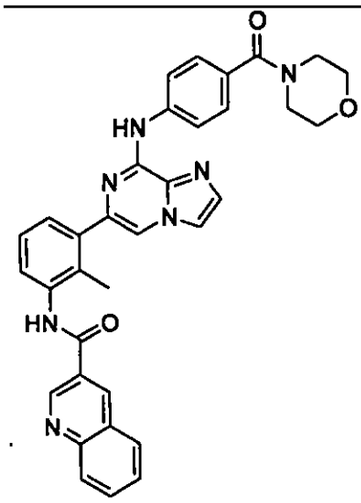
[00225] Se agita una mezcla de ácido 3-piridin-3-ilacrílico (31 mg; 0,21 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (100 mg; 0,23 mmol), diisopropiletilamina (0,11 ml; 0,63 mmol) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se agrega {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (90 mg; 0,21 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hr.

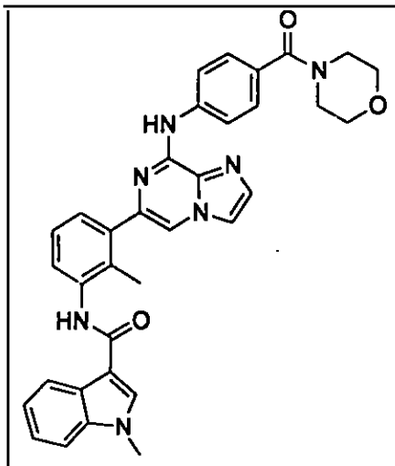
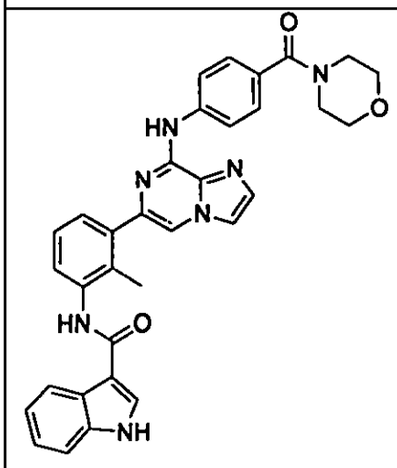
[00226] Se agrega agua (10 ml) y la mezcla se filtra para dar N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3-piridin-3-il-acrilamida como un sólido marrón claro (50 mg)

Ejemplo 8

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los

descritos en el Ejemplo 7.

Estructura	Nombre, PM	M+
	(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico $C_{33}H_{28}N_6O_4$ Peso mol.: 572,61	573,33
	N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3-piridin-3-il-acrilamida $C_{32}H_{29}N_7O_3$ Peso mol.: 559,62	560,3
	(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido quinolin-3-carboxílico $C_{34}H_{29}N_7O_3$ Peso mol.: 583,64	584,34

	(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico $C_{34}H_{31}N_7O_3$ Peso mol.: 585,66	586,28
	(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico $C_{33}H_{29}N_7O_3$ Peso mol.: 571,63	572,24

Ejemplo 9

Ensayo bioquímico de Btk

[00227] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico de quinasa Btk convencional que puede usarse para evaluar los compuestos de prueba descriptos en esta solicitud.

[00228] Se prepara una mezcla maestra sin la enzima Btk que contiene amortiguador de señalización celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitol 2 mM, Na3VO4 0,1 mM, MgCl2 10 mM), péptido sustrato biotinilado Promega PTK 2 0,5 µM y 0,01% de BSA. Se prepara una mezcla maestra con la enzima Btk que contiene amortiguador de señalización celular 1X, péptido sustrato biotinilado Promega PTK 2 0,5 µM, 0,01% de BSA y 50 ng/cavidad de enzima Btk. La enzima Btk se preparó como se indica a continuación: se subclonó Btk humana salvaje

completa (número de acceso NM-000061) con una marca C-terminal V5 y 6x His en el vector pFastBac, para enmascarar los baculovirus que contenían esta Btk marcada con epitopes. La generación de baculovirus se realizó sobre la base de las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado, "Bac-toBac Baculovirus Expression Systems" (Cat. Nº 10359-016 y 10608-016). El virus del pasaje 3 se usó para infectar células Sf9, con el fin de expresar la proteína Btk recombinante. Después, la proteína Btk se purificó hasta la homogeneidad usando una columna Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteína final fue mayor que 95%, sobre la base de la coloración sensible Sypro-Ruby. Se prepara una solución de ATP 5 mM en agua a partir de una solución madre 50 mM, cuyo pH se ajustó en 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 µl de los compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar con un área media de 96 cavidades. Los compuestos se evalúan de forma individual y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (la concentración inicial es 10 µM; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 µl de mezcla maestra sin enzima (como control negativo) y mezcla maestra con enzima a las cavidades apropiadas de una placa de poliestireno con un área media de 96 cavidades. Se agrean 5 µl de ATP 5 mM a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar con un área media de 96 cavidades, para obtener una concentración final de ATP de 1 mM. La reacción se incuba 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con un amortiguador de detección Perkin Elmer 1X que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y PT66 Ab 1 nM. La placa se lee usando fluorescencia con resolución temporal, con un dispositivo Perkin Elmer Envision, usando un filtro con una excitación de 330 nm, un filtro con una emisión de 665 nm, y un segundo filtro con una emisión de 615 nm. Después se calculan los valores de IC50.

Ejemplo 10

Ensayo de Btk en células de Ramos

[00229] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo

celular de quinasa Btk convencional que puede usarse para evaluar los compuestos descriptos en esta solicitud.

[00230] Se incuban células de Ramos a una densidad de 0,5 x 107 células/ml, en presencia del compuesto de prueba, por 1 hora a 37°C. Después, las células se estimulan incubándolas 10 µg/ml de IgM F(ab)2 anti-humano por 5 minutos a 37°C. Las células se precipitan, se lisan y se realiza un ensayo de proteínas en el lisado obtenido. Se someten cantidades iguales de cada muestra a SDS-PAGE y Western blot con un anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology #3531), para evaluar la autofosforilación de Btk, o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs #611116), para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 11

Ensayo de proliferación de células B

[00231] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación celular de células B convencional que puede usarse para evaluar los compuestos descriptos en esta solicitud.

[00232] Se purifican células B a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad, usando un conjunto de elementos de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 105 células B de bazo de ratón purificadas por 30 minutos, antes de agregar 10 µg/ml de un anticuerpo IgM anti-ratón (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-01), en un volumen final de 100 µl. Después de una incubación de 24 horas, se agrega 1 µCi 3H-timidina y se incuban las placas otras 36 horas antes de la cosecha, usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de asimilación de SPA[3H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). La fluorescencia basada en esferas de SPA se cuenta en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 12

Ensayo de proliferación de células T

[00233] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de células T convencional, que puede usarse para evaluar los compuestos descriptos en esta solicitud.

[00234] Se purifican células T a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad, usando un conjunto de elementos de aislamiento de células T (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 105 células T de bazo de ratón purificadas, en un volumen final de 100 µl, en placas planas de fondo transparente recubiertas previamente por 90 minutos a 37°C con 10 µg/ml de cada anticuerpo anti-CD3 (BD # 553057) y anti-CD28 (BD # 553294). Después de una incubación de 24 horas, se agrega 1 µCi 3H-timidina y se incuban las placas otras 36 horas antes de la cosecha, usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de asimilación de SPA[3H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). La fluorescencia basada en esferas de SPA se contó en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 13

Ensayo de inhibición de CD86

[00235] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de las células B, que puede usarse para evaluar los compuestos descriptos en esta solicitud.

[00236] Se purifican esplenocitos totales a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante la lisis de las células rojas de la sangre (BD Pharmingen #555899). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,5% y se incuban con 1,25 x 106 esplenocitos, en un volumen final de 200 µl, en placas planas de fondo transparente (Falcon 353072), por 60 minutos a 37°C. Luego se estimulan las células agregando 15 µg/ml de IgM (Jackson InmunoResearch 115-006-020), y se incuba por 24 horas a 37°C, con 5% de CO2. Después de incubar por 24 horas, las células se

transfieren a placas transparentes de 96 cavidades con fondo cónico y se precipitan por centrifugación a 1200 G por 5 minutos. Las células se someten a un bloqueo previo con CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), seguido por una coloración triple con CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD86-PE (BD Pharmingen #553692) y 7AAD (BD Pharmingen #51-68981E). Las células se clasifican en un dispositivo BD FACSCalibur, y se activan en la población CD19+/7AAD-. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población activada se miden versus la concentración del compuesto de prueba.

Ejemplo 14

Ensayo de supervivencia de células B-ALL

[00237] A continuación se detalla un procedimiento para un ensayo de supervivencia celular B-ALL convencional, en el que se usa una lectura XTT para medir la cantidad de células viables. Este ensayo puede usarse para evaluar la capacidad de inhibir la supervivencia de células B-ALL en un cultivo de los compuestos de prueba descriptos en esta solicitud. Una línea de células B humanas de leucemia linfoblásica aguda que puede usarse es SUP-B15, una línea de células Pre-B humanas que está disponible en la ATCC.

[00238] Las células SUP-B15 pre-B-ALL se plaquean en múltiples placas de microtitulación de 96 cavidades, en 100 µl de medio de Iscove + 20% de FBS, a una concentración de 5 x 105 células/ml. Después se agregan los compuestos de prueba, con una concentración final de 0,4% de DMSO. Las células se incuban a 37°C con 5% de CO2 por hasta 3 días. Después de 3 días, las células se separan a razón de 1:3 en placas de 96 cavidades frescas que contienen el compuesto de prueba, y se las deja crecer otros 3 días. Después de cada período de 24 horas, se agregan 50 µl de una solución XTT (Roche) a una de las placas replicadas de 96 cavidades, y se toman lecturas de absorbancia 2, 4 y 20 horas después, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se toma una lectura tomada con una OD correspondiente a células tratadas

solamente con DMSO dentro del rango lineal del ensayo (0,5-1,5), se mide el porcentaje de células viables en las cavidades tratadas con el compuesto versus las células tratadas solamente con DMSO.

Ejemplo 15

[00239] Los compuestos descriptos en los Ejemplos de síntesis 1 a 8 se evalúan en el ensayo bioquímico de Btk descripto en la presente documentación (Ejemplo 9), y presentan un valor de IC50 igual o menor que 10 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 0,1 micromolar.

[00240] Algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos de síntesis 1 a 8 se evalúan en el ensayo de proliferación de células B (que se describe en el Ejemplo 11), y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 500 nM en este ensayo.

[00241] Algunos de estos compuestos que presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar no inhiben la proliferación de las células T, y tienen valores de IC50 mayores o iguales que 5 micromolar cuando se evalúan bajo las condiciones descriptas en la presente documentación (que se describen en el Ejemplo 12).

[00242] Algunos compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 presentan valores de IC50 para la proliferación de células T que son al menos 3 veces, y en algunas instancias 5 veces o aún 10 veces mayores que los valores de IC50 de dichos compuestos para la inhibición de la proliferación de células B.

[00243] Algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 se evalúan en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B (bajo las condiciones descriptas en el Ejemplo 13), y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual

que 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 500 nM en este ensayo.

[00244] Algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 se evalúan en un ensayo de supervivencia de células B de leucemia (bajo las condiciones descriptas en el Ejemplo 14), y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar.

[00245] Algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 presentan actividad bioquímica y basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descripto en la presente documentación (Ejemplo 9), y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14). Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descripto en la presente documentación (Ejemplo 9), y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14). Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 0,1 micromolar, y presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14).

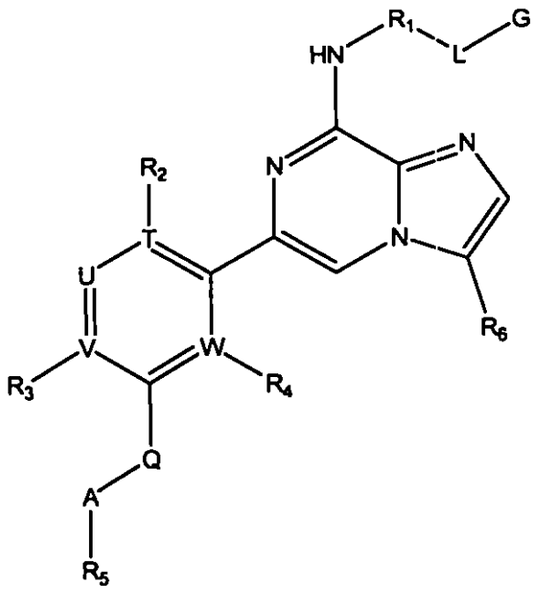
[00246] Algunos de estos compuestos que presentan actividad bioquímica y basada en células no inhiben la proliferación de las células T. Por ejemplo, algunos de los compuestos descriptos en los Ejemplos 1 a 8 presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descripto en la presente documentación (Ejemplo 9), presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en

células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14), y presentan un valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células T al menos 3 veces mayor que el valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células B. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descripto en la presente documentación (Ejemplo 9), presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14), y presentan un valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células T al menos 5 veces mayor que el valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células B. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC50 menor o igual que 0,1 micromolar, presentan un valor de IC50 menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descriptos en la presente documentación (Ejemplo 10, 11, 13 ó 14), y presentan un valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células T al menos 10 veces mayor que el valor de IC50 para la inhibición de la proliferación de células B.

[00247] Si bien se han presentado y descripto algunas realizaciones, es posible realizar diversas modificaciones y sustituciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Por ejemplo, con el propósito de construir las reivindicaciones, las reivindicaciones detalladas de aquí en adelante no han de interpretarse de una forma más limitada que su significado literal, y los ejemplos de realizaciones presentados en la memoria descriptiva no han de interpretarse como parte de las reivindicaciones. Por consiguiente, ha de comprenderse que la presente invención ha sido descripta de forma ilustrativa, sin que esto implique una limitación en el alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES:

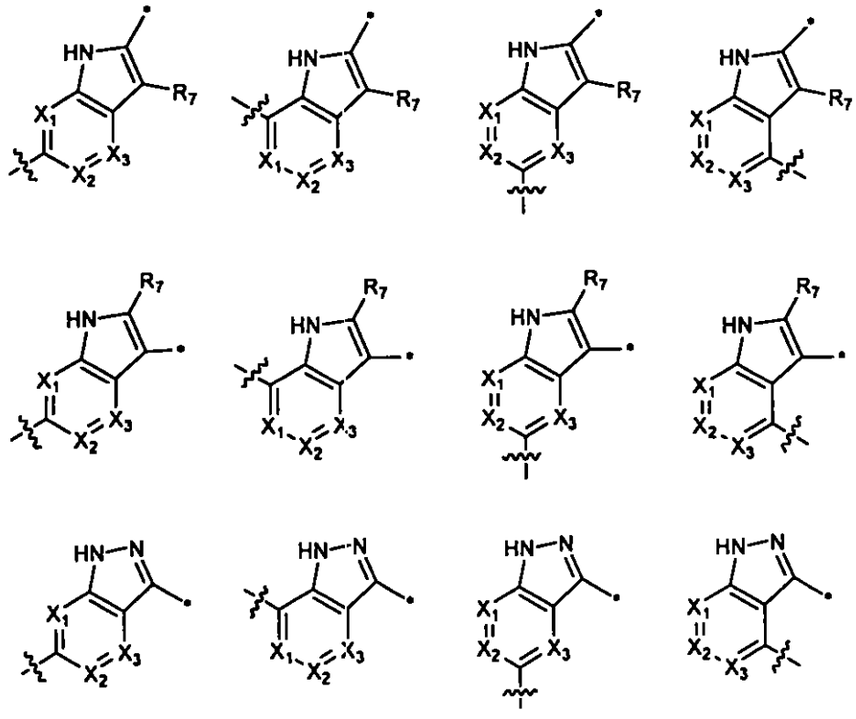
1. Al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1:

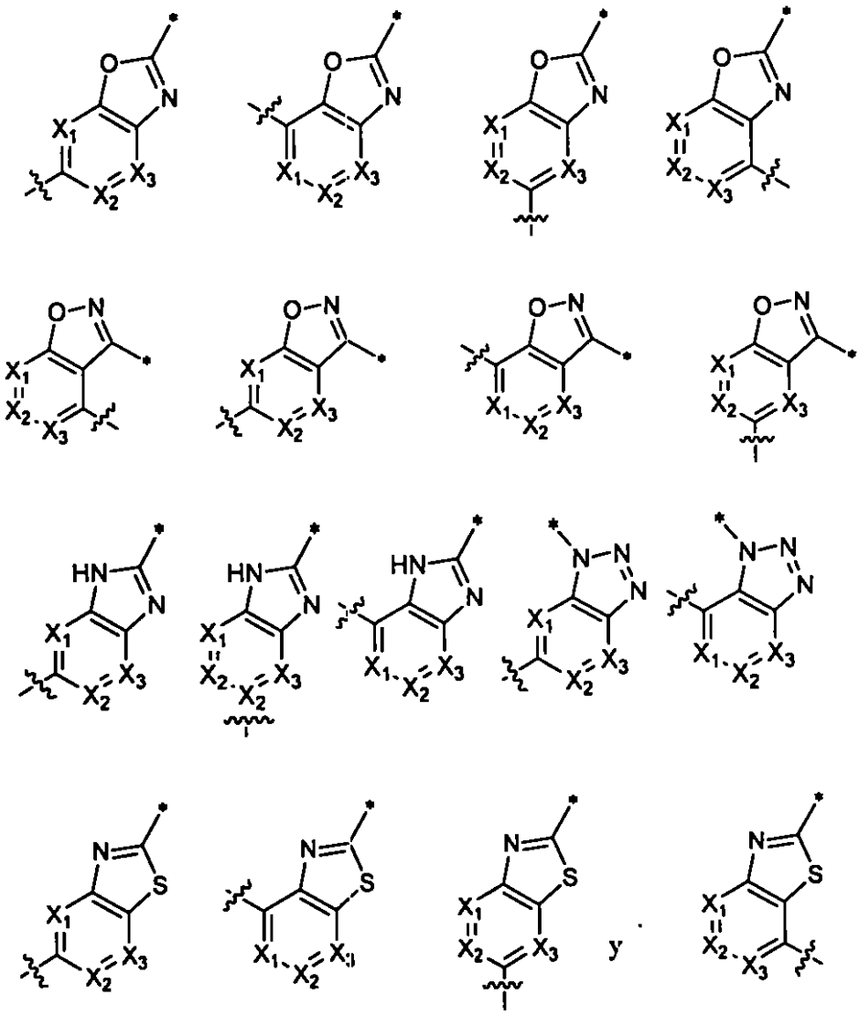


(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde

R_1 se selecciona entre fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,





en donde * indica el punto de unión al grupo –L-G y enlace abierto indica el punto de unión al grupo amino; y en donde X_1 se selecciona entre N y CR_7; X_2 se selecciona entre N y CR_7; y X_3 se selecciona entre N y CR_7; en donde no más de uno de X_1, X_2, y X_3 es N y en donde R_7 se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre un enlace covalente, C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-, -O-(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)-, -(C=O)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=O)-, (SO)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO)-; (SO_2)-, -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(SO_2)-; -(C=NR_9)-, y -(C_1.C_4alquileno opcionalmente sustituido)(C=NR_9)- en donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

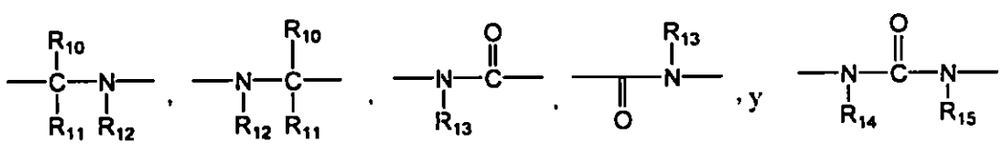
sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, $-NR_{16}R_{17}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido en donde R_{16} y R_{17} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o cuando L se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y $-(C_1$-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)$ luego $-R_9$ y R_{16}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con contenido de nitrógeno que además incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S y R_{17} se selecciona entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

T, V, y W se seleccionan entre C y N y U se selecciona entre –CH y N, con la salvedad de que como máximo uno de T, U, V y W es N;

R_2, R_3, y R_4 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi, con la salvedad de que al menos uno de R_2, R_3, y R_4 no es hidrógeno cuando A es un enlace covalente, G es $-NR_{16}R_{17}$ y L no se selecciona entre $-(C=NR_9)-$ y $-(C_1$-C_4alquileno opcionalmente sustituido$)(C=NR_9)-$, y R_2, R_3, o R_4 está ausente cuando los respectivos T, V o W a los cuales está unido, es N;

Q se selecciona entre



en donde

R_{10} y R_{11} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 haloalquilo; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} se seleccionan cada uno en forma independiente entre

hidrógeno,

C_1-C_6 alquilo,

C_1-C_6 haloalquilo,

fenilo,

fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6 alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo),

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido seleccionado entre heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_1-C_6 alquiloxi)C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 perfluoroalquilo, C_1-C_6 perfluoroalcoxi, mono-(C_1-C_6 alquil)amino, di(C_1-C_6 alquil)amino, y amino(C_1-C_6 alquilo);

A se selecciona entre un enlace covalente y -(CH=CH)-;

R_5 se selecciona entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

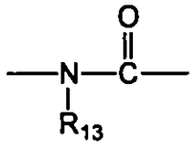
R_6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde A es un enlace covalente.

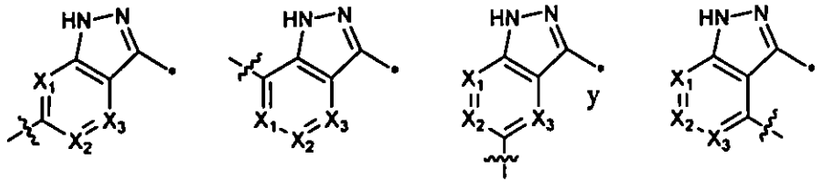
3. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde A es -(CH=CH)-.

4. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, y fenilo.

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 4 en donde R_{13} se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_6 alquilo.

6. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Q es  en donde R_{13} se selecciona entre hidrógeno y C_1-C_6 alquilo.

7. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R_1 se selecciona entre orto-fenileno, meta-fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, para-piridilideno,



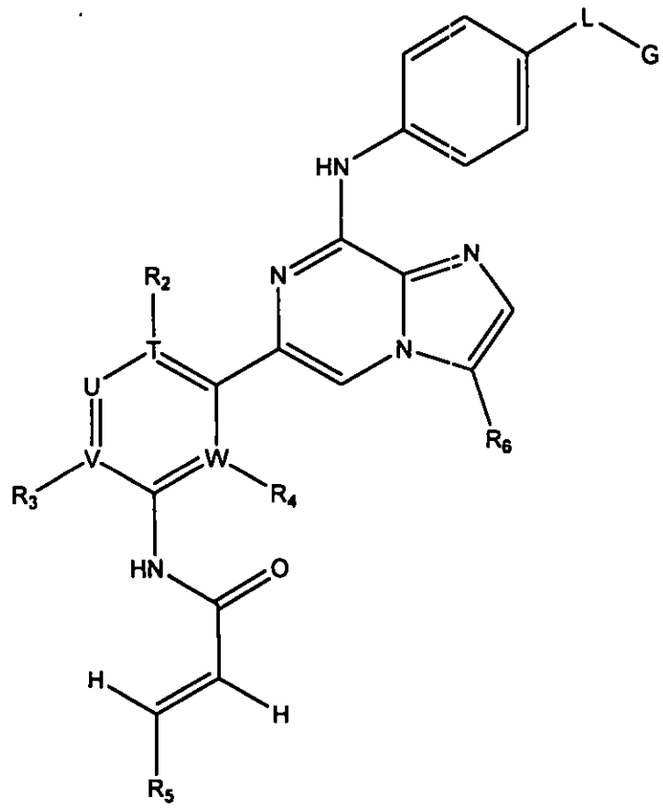
8. Al menos una entidad química de la reivindicación 7 en donde R_1 se selecciona entre orto-fenileno, meta-fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, y para-piridilideno.

9. Al menos una entidad química de la reivindicación 8 en donde R_1 se selecciona entre para-fenileno y meta-fenileno.

10. Al menos una entidad química de la reivindicación 9 en donde R_1 es para-

fenileno.

11. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde los compuestos de Fórmula 1 se seleccionan entre compuestos de Fórmula 2:



(Fórmula 2).

12. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde R_5 se selecciona entre

fenilo,

fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo,

piridilo,

piridilo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi,

alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirimidinilo,

pirimidilo sustuido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirazinilo,

pirazininlo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

piridazinilo,

piridazinilo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

oxazol-2-ilo,

oxazol-2-ilo sustituido seleccionado entre oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

2H-pirazol-3-ilo,

2H-pirazol-3-ilo sustituido seleccionado entre 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido seleccionado entre [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

isoxazol-5-ilo,

isoxazol-5-ilo sustituido seleccionado entre isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilomono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

1H-indol-2-ilo,

1H-indol-2-ilo sustituido seleccionado entre 1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está

opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

1H-indol-3-ilo,

1H-indol-3-ilo sustituido seleccionado entre 1H-indol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo y en donde el nitrógeno de la amina del anillo indol está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

benzofuran-2-ilo,

benzofuran-2-ilo sustituido seleccionado entre benzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

benzo[b]tiofen-2-ilo,

benzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo;

quinolin-3-ilo, y

quinolin-3-ilo sustituido seleccionado entre quinolin-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

13. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en donde R_5 se selecciona entre fenilo y sustituido fenilo en donde sustituido fenilo se selecciona entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente

entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo.

14. Al menos una entidad química de la reivindicación 13 en donde R_5 es fenilo sustituido seleccionado entre fenilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

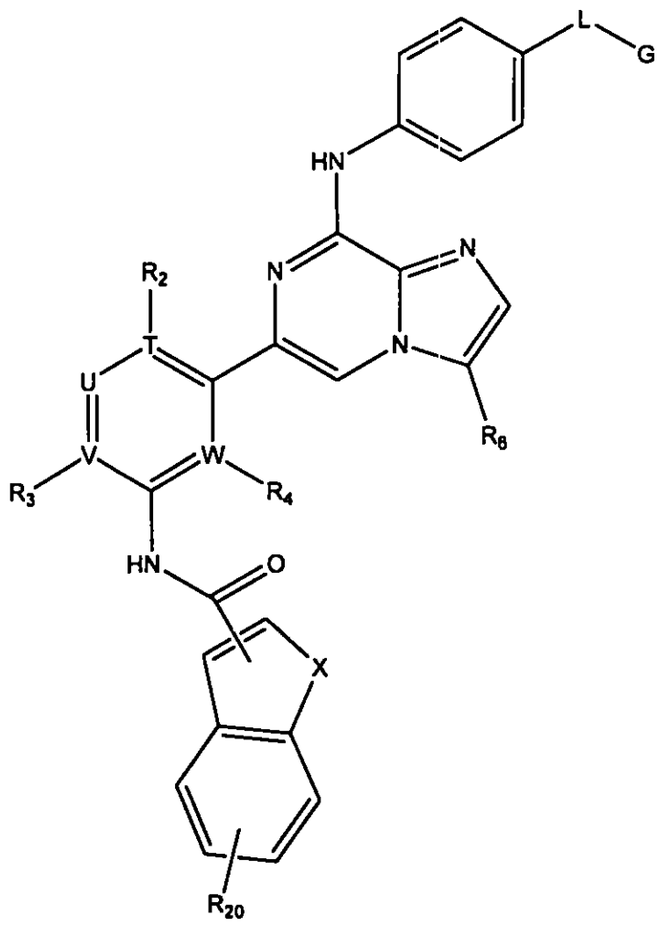
15. Al menos una entidad química de la reivindicación 14 en donde R_5 es 4-alquilo inferior-fenil-.

16. Al menos una entidad química de la reivindicación 15 en donde R_5 es 4-*tert*-butil-fenilo.

17. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en donde R_5 se selecciona entre piridilo y piridilo sustituido seleccionado entre piridilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

18. Al menos una entidad química de la reivindicación 17 en donde R_5 es pirid-3-ilo.

19. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde los compuestos de Fórmula 1 se seleccionan entre compuestos de Fórmula 3



(Fórmula 3)

en donde

X se selecciona entre O, S, NR_{18}, -CH=N-, y –N=CH-;

R_{18} se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

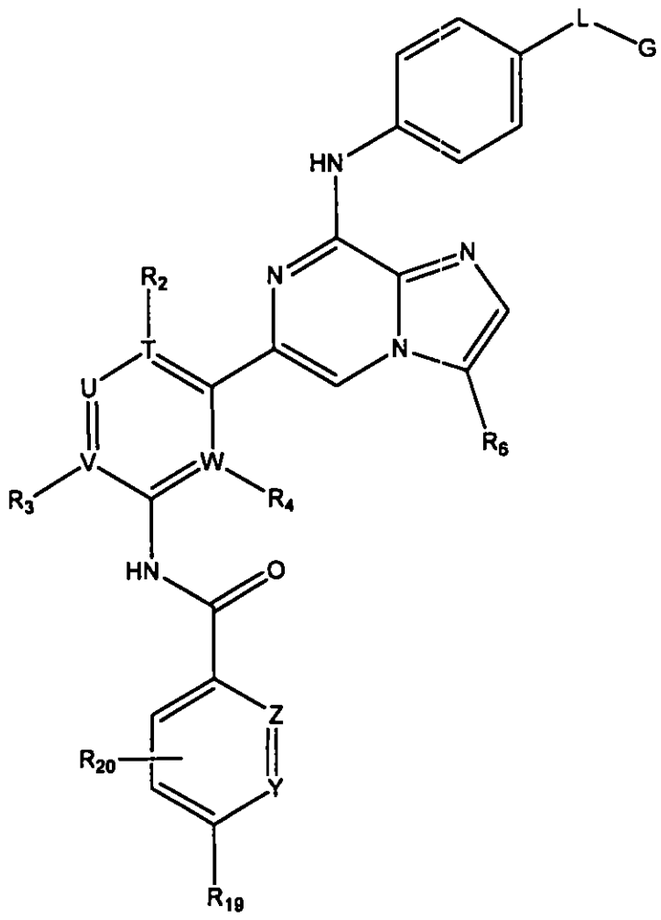
R_{20} representa 0 a 3 sustituyentes se selecciona en forma independiente entre hidroxi, nitro, ciano, amino, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_2 haloalquilo, C_1-C_2 haloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, mono-(C_1.C_4 alquil)amino, di-(C_1.C_4 alquil)amino, y amino(C_1.C_4 alquilo).

20. Al menos una entidad química de la reivindicación 19 en donde X se selecciona entre O, NR_{18}, -CH=N-, y –N=CH.

21. Al menos una entidad química de la reivindicación 20 en donde X se selecciona entre O y NR_{18}.

22. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde los compuestos de

Fórmula 1 se seleccionan entre compuestos de Fórmula 4:



(Fórmula 4)

en donde

Y y Z se seleccionan en forma independiente entre CH y N;

R_{19} se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, y heteroarilo; y

R_{20} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, y hidroxi.

23. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en donde L se selecciona entre un enlace covalente, -(C=O)-, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2(C=O)-$, $-CH(CH_3)(C=O)-$, $-CH_2CH_2(C=O)-$, $-(C=NR_9)-$, y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)-$.

24. Al menos una entidad química de la reivindicación 23 en donde L se selecciona entre -(C=O)-, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2(C=O)-$, y $-CH(CH_3)(C=O)-$.

25. Al menos una entidad química de la reivindicación 24 en donde L es -(C=O)-.

26. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en donde G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

$-NR_{16}R_{17}$,

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo,

alcoxi inferior, y

1H-tetrazol-5-ilo.

27. Al menos una entidad química de la reivindicación 26 en donde G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

N-metiletanolamino,

opcionalmente sustituido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo,

opcionalmente sustituido morfolin-4-ilo,

opcionalmente sustituido piperazin-1-ilo, y

opcionalmente sustituido homopiperazin1-ilo.

28. Al menos una entidad química de la reivindicación 27 en donde G se selecciona entre

hidrógeno,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,

3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo inferior-homopiperazin-1-ilo.

29. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en donde G se selecciona entre $-NR_{16}R_{17}$, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

30. Al menos una entidad química de la reivindicación 29 en donde G se selecciona entre opcionalmente sustituido morfolin-4-ilo y opcionalmente sustituido piperazin-1-ilo.

31. Al menos una entidad química de la reivindicación 30 en donde G es morfolin-4-ilo.

32. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en donde L se selecciona entre $-(C=NR_9)-$, y -(C_1-C_4alquileno opcionalmente sustituido)$(C=NR_9)-$ y G es $-NR_{16}R_{17}$.

33. Al menos una entidad química de la reivindicación 32 en donde R_9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior.

34. Al menos una entidad química de la reivindicación 33 en donde R_9 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

35. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 en donde R_6 es hidrógeno.

36. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 en donde R_2 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro.

37. Al menos una entidad química de la reivindicación 36 en donde R_2 es metilo.

38. Al menos una entidad química de la reivindicación 36 o 37 en donde R_3 y R_4 son hidrógeno.

39. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 en donde R_3 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro.

40. Al menos una entidad química de la reivindicación 39 en donde R_3 es metilo.

41. Al menos una entidad química de la reivindicación 39 o 40 en donde R_2 y R_4 son hidrógeno.

42. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 en donde R_4 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro.

43. Al menos una entidad química de la reivindicación 42 en donde R_4 es metilo.

44. Al menos una entidad química de la reivindicación 42 o 43 en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

45. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 44 en donde Y y Z son CH.

46. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 45 en donde R_{19} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior.

47. Al menos una entidad química de la reivindicación 46 en donde R_{19} se selecciona entre hidrógeno, *iso*-propilo, y *tert*-butilo.

48. Al menos una entidad química de la reivindicación 47 en donde R_{19} es *tert*-butilo.

49. Al menos una entidad química cualquiera de las reivindicaciones 19 a 48 en donde R_{20} está ausente.

50. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 en donde T, V, y W son C y U es -CH.

51. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 10 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de la Btk.

52. Al menos una entidad química de la reivindicación 51, en donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de la Btk.

53. Al menos una entidad química de la reivindicación 52, en donde dicha al menos

una entidad química presenta un IC_{50} de 0.1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de la Btk.

54. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 en donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 10 micromolar o menos en un ensayo de inhibición de la actividad de las células B.

55. Al menos una entidad química de la reivindicación 54 en donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 1 micromolar o menos en un ensayo de inhibición de la actividad de las células B.

56. Al menos una entidad química de la reivindicación 55 en donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 500 nanomolar o menos en un ensayo de inhibición de la actividad de las células B.

57. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, en donde dicha al menos una entidad química presenta un valor de IC_{50} en un ensayo de inhibición de la proliferación de células T que es al menos 3-veces mayor que un valor IC_{50} que presenta la al menos una entidad química en un ensayo de inhibición de la proliferación de células B.

58. Al menos una entidad química de la reivindicación 57, en donde dicha al menos una entidad química presenta un valor IC_{50} en un ensayo de inhibición de la proliferación de células T que es al menos 5-veces mayor que un valor IC_{50} que presenta la al menos una entidad química en un ensayo de inhibición de la proliferación de células B.

59. Al menos una entidad química de la reivindicación 58, en donde dicha al menos una entidad química presenta un valor IC_{50} en un ensayo de inhibición de la proliferación de células T que es al menos 10-veces mayor que un valor IC_{50} que presenta la al menos una entidad química en un ensayo de inhibición de la proliferación de células B.

60. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 en

donde dicha al menos una entidad química presenta un IC_{50} de 10 micromolar o menos en ensayo de supervivencia de células B-ALL.

61. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en donde el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-hidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(NNdimetil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(N-metil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(amida)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-fluoro-5-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{2-metil-5-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-

a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

N-(5-{8-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butil-benzamida;

4-tert-Butil-N-(5-{8-[4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

ácido (4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{5-[8-(4-{[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-[2-metil-5-(8-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida;

ácido (3-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-acético;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-[2-metil-5-(8-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino}-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-benzamida;

4-tert-Butil-N-{5-[8-(3-dimetilcarbamoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

ácido 2-(3-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-propiónico;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-metoxi-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-5-{8-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-4-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilhidroxietil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metiletil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido 4-{6-[5-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(4-metil-3-{8-[4-(Nmetilhidroxietil-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

etiléster de ácido 4-{6-[3-(4-tert-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico;

4-tert-Butil-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

6-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida [1,2,3]Tiadiazol-4-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-

amida Isoxazol-5-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Piridin-2-carboxílico;

6-tert-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida;

4-tert-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-Isopropil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

6-Hidroxi-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 5-tert-Butil-oxazol-2-carboxílico;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;

4-(1H-Imidazol-2-il)-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-Metanosulfonil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

2-Hidroxi-6-metil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;

4-tert-Butil-N-{2-metil-5-[8-(4-sulfamoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-{3-[8-(4-carbamimidoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-

6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

4-tert-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida Benzofuran-2-carboxílico;

N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3-piridin-3-il-acrilamida;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida quinolin-3-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico;

ácido (2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-amida 1H-Indol-3-carboxílico;

6-tert-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1-oxo-1l4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-nicotinamida;

N-{3-[8-(3-Amino-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-4-tert-butil-benzamida; y

ácido (3-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-fenil)-amida tetrahidro-furan-2-carboxílico.

62. Una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes, y excipientes.

63. Una composición farmacéutica de la reivindicación 62 en donde la composición es formulada en una forma seleccionada entre fluidos inyectables, aerosoles, cremas, geles, tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes, soluciones oftálmicas y parches transdérmicos.

64. Una composición farmacéutica envasada, que comprende

una composición farmacéutica de la reivindicación 62 o 63; e

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente afectado por una efermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk.

65. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 64 en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk es cáncer.

66. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 65 en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk se selecciona entre trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas.

67. Un método para tratar a unpaciente que tiene una efermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 o una composición farmacéutica de la reivindicación 62 o 63.

68. El método de la reivindicación 67 en donde el paciente es un humano.

69. El método de la reivindicación 67 en donde el paciente se selecciona entre gatos y perros.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 69 en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk es cáncer.

71. El método de la reivindicación 70 en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk es Linfoma de células B y leucemia.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71 en donde una cantidad eficaz de dicha al menos una entidad química es administrada por un método seleccionado entre vía intravenosa, intramuscular y parenteral.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71 en donde una cantidad eficaz de dicha al menos una entidad química se administra por vía oral.

74. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad seleccionada entre cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones

inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 o una composición farmacéutica de la reivindicación 62 o 63.

75. El método de la reivindicación 74 en donde el paciente es un humano.

76. El método de la reivindicación 74 en donde el paciente se selecciona entre gatos y perros.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 76 en donde una cantidad eficaz de dicha al menos una entidad química es administrada por un método seleccionado entre vía intravenosa, intramuscular y parenteral.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 76 en donde una cantidad eficaz de dicha al menos una entidad química se administra por vía oral.

79. A método para aumentar la sensibilidad de células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente bajo quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 o una composición farmacéutica de la reivindicación 62 o 63, suficiente para aumentar la sensibilidad de células cancerosas al agente quimioterapéutico.

80. Un método para reducir el error de medicación y mejorar el cumplimiento terapéutico de un paciente bajo tratamiento por una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, donde el método comprende proveer una preparación farmacéutica envasada de la reivindicación 64 en donde las instrucciones también incluyen información sobre contraindicaciones y reacciones adversas relacionadas con la composición farmacéutica envasada.

81. Un método para inhibir la hidrólisis de ATP, donde el método comprende poner en contacto células que expresan la Btk con al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable el nivel de hidrólisis de ATP in vitro.

82. El método de la reivindicación 81 en donde las células están presentes en un mamífero.

83. El método de la reivindicación 82 en donde el mamífero es un humano.

84. El método de la reivindicación 82 en donde el mamífero se selecciona entre gatos y perros.

85. Un método para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 bajo condiciones que permiten la detección de la actividad de la Btk, detectar un nivel de actividad de la Btk en la muestra, y sobre esa base determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.

86. Un método para inhibir la actividad de las células B que comprende poner en contacto células que expresan la Btk con al menos una entidad química, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable la actividad in vitro de las células B.

87. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61 en donde dicha al menos una entidad química se marca directa o indirectamente con una marcación que provee una señal detectable.

88. Al menos una entidad química de la reivindicación 87 en donde la marcación se selecciona entre radioisótopos, marcas fluorescentes, enzimas, anticuerpos, partículas, marcas quimioluminiscentes, o moléculas de unión específicas.

89. El uso de al menos una entidad química para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, en donde al menos una entidad química es una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61.

90. El uso de la reivindicación 89, en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk se selecciona entre cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos.

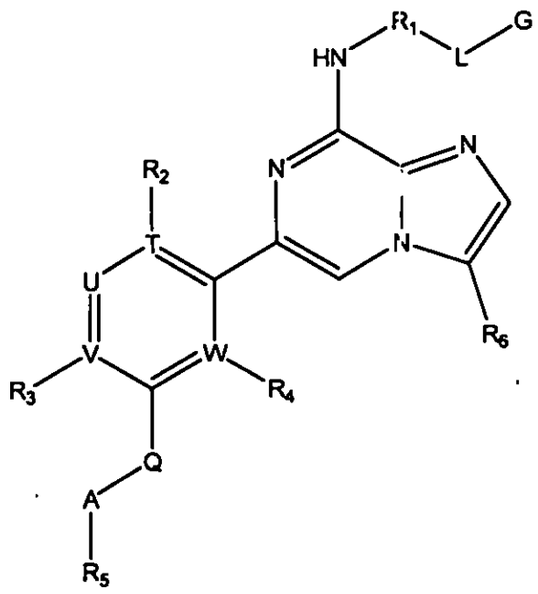
91. Un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende incluir en dicho medicamento al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61.

92. El método de la reivindicación 91 en donde la enfermedad responde a la inhibición de la actividad de la Btk se selecciona entre cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos.

DETERMINADAS IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS

RESUMEN

Entidad química seleccionada entre compuestos de Fórmula 1



(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, definidos según se describe en la presente.

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química de Fórmula 1, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos coadyuvantes, y excipientes..

Se describen métodos de tratamiento de pacientes afectados por determinadas enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de la Btk y/o la proliferación de células B. Se describen métodos para determinar la presencia de Btk en una muestra.

302-303

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
10/985,023	10/11/2004	US
60/630,645	24/11/2004	US
60/630,860	24/11/2004	US
60/630,861	24/11/2004	US

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) **CGI PHARMACEUTICALS, INC**

(72) Inventor(es) **CURRIE, KEVIN**
KROPF, JEFFREY E
DARROW, JAMES W.
DESIMONE, ROBERT W.

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10/06/2007

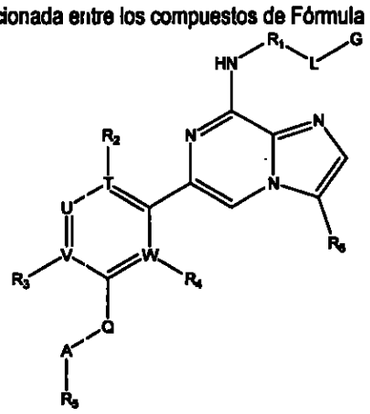
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 10/11/2005
No. de solicitud PCT/US2005/040730

(87) Publicación internacional
Fecha: 18/05/2006
N° publicación: WO 2006/053121 A3

(54) Título: **DETERMINADAS IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS**

Reivindicación(es):

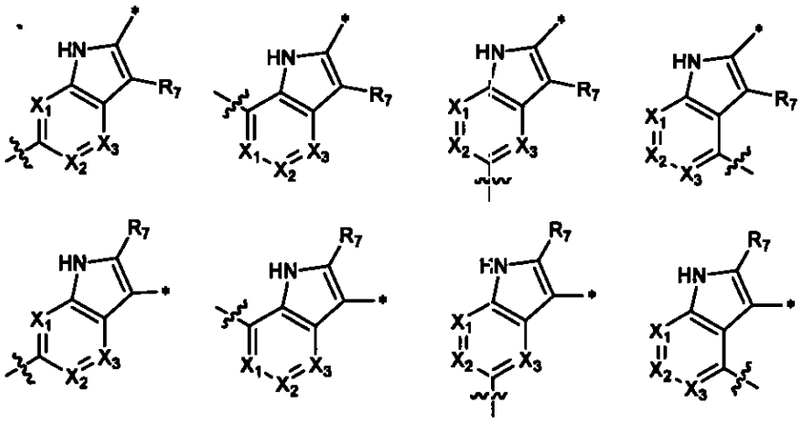
1. Al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1:

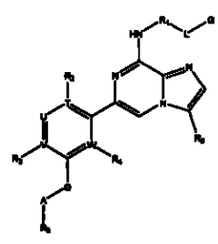


(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas, y mezclas de los mismos, en donde

R1 se selecciona entre fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,





303

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Delegatura de Propie
División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-058494- -00000-0000
Fecha: 2007-06-08 14:56:28 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: Claudia M Nava C

Fecha: _____

304

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA

REFERENCIA	Radicación No.	7 58494
	Solicitud internacional	PCT/US2005/040730
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10963

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 SET. 2007
adpa11