

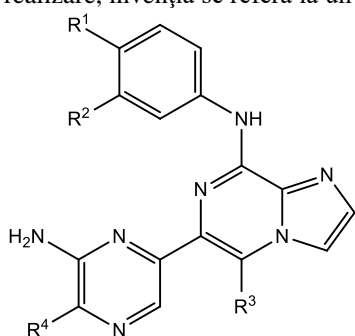
Prezenta invenție se referă la compuși și la utilizarea acestora în tratamentul diferitelor boli, inclusiv al cancerului și stărilor inflamatorii. Invenția se referă de asemenea la procedee de obținere a compușilor și la compoziții farmaceutice care conțin astfel de compuși.

Protein-kinazele, cea mai mare familie de enzime umane, cuprind de asemenea peste 500 de proteine. Tirozin-kinaza splenică (Syk) este un membru al familiei Syk de tirozin-kinaze și un regulator de dezvoltare precoce a celulelor B, precum și de activare, semnalizare și supraviețuire a celulelor mature B.

Inhibarea activității Syk poate fi utilă pentru tratamentul stărilor alergice, bolilor autoimune și bolilor inflamatorii, cum ar fi: LES, artrita reumatoidă, vasculitele multiple, purpura trombocitopenică idiopatică (PTI), miastenia gravis, rinita alergică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS) și astmul. În plus, s-a demonstrat că Syk joacă un rol important în semnalizarea tonică ligand-independentă prin intermediul receptorilor de celule B, cunoscuți ca fiind un semnal important de supraviețuire în celulele B. Astfel, inhibarea activității Syk poate fi de asemenea utilă în tratarea anumitor tipuri de cancer, inclusiv a limfomului cu celule B și leucemiei. Brevetele [1], [2] dezvăluie inhibitorii ai Syk, ale căror descrieri sunt încorporate în prezenta descriere prin referință în întregime.

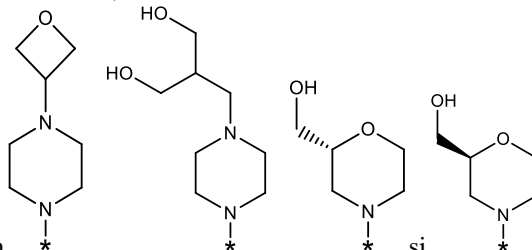
Există necesitatea continuă de a furniza compuși care sunt inhibitori eficienți ai Syk, inclusiv compuși cu proprietăți farmacocinetice dorite pentru utilizare în calitate de agenți terapeutici pentru tratarea cancerului și altor boli.

Prin urmare, prezenta invenție se referă la compuși care funcționează ca inhibitori ai Syk. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la un compus cu formula I:



Formula I

sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri sau tautomeri ai acestuia, în care:



$R^1$  este selectat din grupul constând din , , și , în care \* indică atomul de carbon al inelului fenil indicat cu formula I de care  $R^1$  este legat;

$R^2$  este H sau 2-hidroxietoxil;

$R^3$  este H sau metil; și

$R^4$  este H sau metil.

În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există un alt exemplu de realizare în care fiecare dintre  $R^2$ ,  $R^3$  și  $R^4$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există un alt exemplu de realizare în care  $R^2$  este H,  $R^3$  este metil și  $R^4$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există de asemenea un alt exemplu de realizare în care  $R^2$  este H,  $R^3$  este H și  $R^4$  este metil.

În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există încă un alt exemplu de realizare în care  $R^2$  este 2-hidroxietoxil,  $R^3$  este metil și  $R^4$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există încă un alt exemplu de realizare în care  $R^2$  este 2-hidroxietoxil,  $R^3$  este metil și  $R^4$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta descriere, care cuprind un compus cu formula I, există încă un alt exemplu de realizare în care  $R^2$  este 2-hidroxietoxil,  $R^3$  este H și  $R^4$  este metil.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la metode de utilizare a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal al acestuia, în tratamentul unei boli sau stări la un subiect, cum ar fi un om. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la metode de utilizare a compusului cu formula II prezentat mai jos sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal al acestuia, în tratamentul unei boli sau stări la un subiect, cum ar fi un om. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în terapie. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în terapie. Prezenta invenție se

referă, de asemenea, la un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau stări la un subiect, cum ar fi un om. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau stări la un subiect, cum ar fi un om. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizări ale compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal al acestuia, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul bolii sau stării la un subiect, cum ar fi un om. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizări ale compusului cu formula II sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal al acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratamentul bolii sau stării la un subiect, cum ar fi un om. Astfel de boli și stări includ tulburări inflamatorii, tulburări alergice, boli autoimune sau un cancer (inclusiv carcinom, sarcom, melanom, limfom și leucemie).

În unele cazuri, bolile și stările care pot fi tratate cu compușii descriși în prezenta invenție includ cancer, cum ar fi cancerul vezicii urinare, cancerul mamar, cancerul colorectal, cancerul endometrial, cancerul de rinichi/renal, cancerul pulmonar, cancerul pancreatic, cancerul de prostată, cancerul tiroid, leucemia, melanomul și limfomul non-Hodgkin.

În unele exemple de realizare, boala este cancer, inclusiv o malignitate hematologică sau o tumoră solidă. În unele exemple de realizare, cancerul este limfom, mielom multiplu sau leucemie. În unele exemple de realizare, malignitatea hematologică este leucemie sau limfom.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și un vehicul acceptabil farmaceutic. În alte exemple de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și un vehicul acceptabil farmaceutic.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia, și cel puțin un vehicul acceptabil farmaceutic. În alte exemple de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia, și cel puțin un vehicul acceptabil farmaceutic. Exemplele de vehicul acceptabil farmaceutic pot fi selectate dintre purtători și alți excipienți, adjuvanți și alții asemenea.

Invenția se referă, de asemenea, la metode de tratament al unei boli sau stări la un subiect care necesită aceasta prin administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. Într-un exemplu de realizare a unei metode de tratament al unei boli sau stări la un subiect care necesită aceasta (de exemplu, un om care necesită aceasta), metoda cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, boala sau starea este o tulburare inflamatorie, o tulburare alergică, o boală autoimună sau un cancer.

Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de inhibare a activității kinazice a unei polipeptide kinazice Syk prin contactarea polipeptidei cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestora. Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de inhibare a activității kinazice a unei polipeptide kinazice Syk prin contactarea polipeptidei cu un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia. Într-un aspect invenția se referă la o metodă de inhibare a activității kinazice a unei polipeptide kinazice Syk prin contactarea polipeptidei cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau co-cristal al acestuia. Într-un aspect, aceste metode de inhibare a activității kinazei sunt efectuate *in vitro*. Într-un alt aspect invenția se referă la o metodă de inhibare a activității kinazice a unei polipeptide kinazice Syk prin contactarea polipeptidei cu un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic sau co-cristal al acestuia. Într-un aspect, aceste metode de inhibare a activității kinazei sunt efectuate *in vitro*.

Invenția se referă, de asemenea, la un set care conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia. Invenția se referă, de asemenea, la un set care conține un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia. Într-un aspect, kitul conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un alt aspect, setul conține un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Setul poate conține o etichetă și/sau instrucțiuni pentru utilizarea compusului în tratamentul unei boli sau stări la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta. În unele exemple de realizare, boala sau starea poate fi asociată cu sau mediată de activitatea Syk.

Invenția se referă, de asemenea, la articole de fabricație care includ un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia; și un recipient. Invenția se referă, de asemenea, la articole de fabricație care includ un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri sau tautomer ai acestuia; și un container. Într-un

aspect, articolul de fabricație conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un exemplu de realizare, containerul poate fi un flacon, un borcan, o fiolă, o seringă preîncărcată sau o pungă de perfuzie intravenoasă. Într-un alt aspect, articolul de fabricație conține un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un exemplu de realizare, containerul poate fi un flacon, un borcan, o fiolă, o seringă preîncărcată sau o pungă de perfuzie intravenoasă.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestora. În unele exemple de realizare, invenția se referă la un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestora.

Aspecte suplimentare și exemple de realizare a acestei invenții sunt descrise în întregul text al descrierii.

FIG. 1 reprezintă o analiză XRPD a Formei I a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 2 reprezintă o analiză RMN a Formei I a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 3 reprezintă o analiză DSC a Formei I a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 4 reprezintă o analiză TGA a Formei I a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 5 reprezintă o analiză XRPD a Formei II a sării de mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 6 reprezintă o analiză RMN a Formei II a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 7 reprezintă o analiză DSC a Formei II a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 8 reprezintă o analiză TGA a Formei II a sării mono-MSA a compusului din Exemplul 2.

FIG. 9 reprezintă o analiză XRPD a Formei I a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 10 reprezintă o analiză RMN a Formei I a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 11 reprezintă o analiză DSC a Formei I a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 12 reprezintă o analiză TGA a Formei I a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 13 reprezintă o analiză XRPD a Formei II a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 14 reprezintă o analiză RMN a Formei II a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 15 reprezintă o analiză DSC a Formei II a succinatului compusului din Exemplul 2.

FIG. 16 reprezintă o analiză TGA a Formei II a succinatului compusului din Exemplul 2.

S-a descoperit în mod surprinzător că acești compuși cu formula I sau sărurile acceptabile farmaceutic, sau co-cristalele acestuia, au proprietăți avantajoase, ceea ce îi face compuși atractivi pentru utilizare astfel cum este descris în prezenta descriere. Compușii, pe lângă faptul că sunt inhibitori ai Syk, posedă solubilitate și proprietăți farmacocinetice dorite. Aceste constatări sunt deosebit de frapante având în vedere proprietățile parametrilor comparabili ai compușilor cu structură de bază similară.

Descrierea care urmează stabilește metodele exemplare, parametrii și altele asemenea. Trebuie recunoscut, totuși, că o astfel de descriere nu este concepută ca o limitare a domeniului de aplicare a prezentei invenții, ci invenția se referă la o descriere a exemplarelor de realizare.

De asemenea, descrise pentru un compus cu formula I sunt sărurile acceptabile farmaceutic, co-cristalele acceptabile farmaceutic, esterii acceptabili farmaceutic, solvații acceptabili farmaceutic, hidrații, izomerii (inclusiv izomerii optici, racemați sau alte amestecuri ale acestora), tautomerii, izotopii, polimorfii și precursorii acceptabili farmaceutic ai acestor compuși.

Compușii invenției pot poseda un centru asimetric și pot fi produși ca un amestec racemic sau ca enantiomerii individuali. Enantiomerii individuali pot fi obținuți prin sinteză asimetrică sau prin separarea amestecului racemic sau neracemic al unui intermediar la un anumit stadiu al sintezei. Enantiomerii individuali pot fi obținuți prin rezoluția compusului prin mijloace convenționale, cum ar fi cristalizarea în prezența unui agent de separare, sau cromatografie, folosind, de exemplu, o coloană de cromatografie lichidă cu presiune înaltă chirală (CLPÎ). Enantiomerii individuali, precum și amestecurile racemice și neracemice de enantiomeri intră în domeniul de aplicare al prezentei invenții, toate acestea sunt destinate să fie incluse în cadrul structurilor descrise în această descriere dacă nu se indică altfel în mod expres.

### Definiții

Astfel cum se utilizează în prezenta descriere, următoarele cuvinte și expresii sunt, în general, destinate să aibă semnificațiile stabilite mai jos, cu excepția măsurii în care contextul în care acestea sunt utilizate indică altfel.

„Izomerii” sunt compuși diferiți care au aceeași formulă moleculară. Izomerii includ stereoisomerii, enantiomerii și diastereomerii.

„Stereoizomerii” sunt izomerii care diferă numai în modul în care atomii sunt aranjați în spațiu.

„Enantiomerii” sunt o pereche de stereoizomerii care sunt imagini în oglindă nesuperpozabile ale unui altuia. Un amestec 1:1 de o pereche de enantiomerii este un amestec „racemic”. Termenul „(±)” este utilizat pentru a desemna un amestec racemic, după caz.

Stereochimia absolută este specificată conform sistemului Cahn Ingold Prelog R S. Atunci când compusul este un enantiomer pur stereochimia la fiecare atom de carbon chiral poate fi specificată fie prin R sau S. Compușii a căror configurație absolută este necunoscută sunt desemnați (+) sau (-) în funcție de direcția (dextro- sau levogiră) spre care aceștia rotește planul luminii polarizate la lungimea de undă a liniei D a sodiului.

Termenul „cantitate eficientă terapeutică” sau „cantitate eficientă farmaceutică” se referă la o cantitate care este suficientă pentru a efectua tratamentul, astfel cum este definit mai jos, atunci când este administrată la un subiect (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om) care necesită un astfel de tratament. Cantitatea eficientă terapeutică sau farmaceutică va varia în funcție de starea subiectului și boala care trebuie tratată, greutatea și vârsta pacientului,

severitatea stării de boală, modul de administrare și altele asemenea, care poate fi ușor determinată de un specialist în domeniu. De exemplu, o „cantitate eficientă terapeutică” sau o „cantitate eficientă farmaceutică” de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutică, sau co-cristal ale acestuia, este o cantitate suficientă pentru a modula expresia sau activitatea Syk și a trata astfel un subiect (de exemplu, un om) care suferă o indicație, sau pentru a ameliora sau a diminua simptomele existente ale indicației. De exemplu, o cantitate eficientă terapeutică sau farmaceutică poate fi o cantitate suficientă pentru a diminua un simptom al unei boli sau stări sensibile la inhibarea activității Syk.

Termenul „polimorf” se referă la diferite structuri cristaline ale unui compus cristalin. Polimorfi diferiți pot rezulta din diferențele ambalării cristaline (polimorfism de ambalare) sau diferențele de ambalare între diferiți conformeri ai aceleiași molecule (polimorfism conformational). Se înțelege că orice polimorf al unui compus cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutice, sau co-cristal ale acestuia, utilizat în tratamentul unei boli sau a unei stări astfel cum este descris în prezenta descriere, oferind în același timp proprietăți variate, inclusiv proprietăți farmacocinetice, odată absorbit în subiect, rezultă în compusul cu formula I sau un compus cu formula II, astfel încât utilizarea unui compus cu formula I sau a unui compus cu formula II cuprinde utilizarea oricărui polimorf al unui compus cu formula I sau al unui compus cu formula II, respectiv, sau a unei sări acceptabile farmaceutice sau co-cristal ale acestuia.

Termenul „solvat” se referă la un complex format prin combinarea unui compus cu formula I sau a unui compus cu formula II și a unui solvent. Se înțelege că orice solvat al unui compus cu formula I sau unui compus cu formula II utilizat în tratamentul unei boli sau a unei stări astfel cum este descris în prezenta descriere, oferind în același timp proprietăți variate, inclusiv proprietăți farmacocinetice, odată absorbit în subiect, rezultă în compusul cu formula I sau un compus cu formula II, astfel încât utilizarea unui compus cu formula I sau a unui compus cu formula II cuprinde utilizarea oricărui solvat al unui compus cu formula I sau al unui compus cu formula II, respectiv.

Termenul „hidrat” se referă la complexul format prin combinarea unui compus cu formula I sau a unui compus cu formula II, sau a unei sări acceptabile farmaceutice, sau co-cristal ale acestuia, și apă c. Se înțelege că orice hidrat al unui compus cu formula I sau al unui compus cu formula II, sau a unei sări acceptabile farmaceutice, sau co-cristal ale acestuia, utilizat în tratamentul unei boli sau a unei stări astfel cum este descris în prezenta descriere, oferind în același timp proprietăți variate, inclusiv proprietăți farmacocinetice, odată absorbit în subiect, rezultă în compusul cu formula I sau un compus cu formula II, astfel încât utilizarea unui compus cu formula I sau a unui compus cu formula II cuprinde utilizarea oricărui hidrat al unui compus cu formula I sau al unui compus cu formula II, respectiv.

Termenul „precursor” se referă la un compus derivat din sau ușor transformat într-un compus cu formula I sau cu formula II, care include grupări chimice care, *in vivo*, pot fi convertite și/sau pot fi desprinse din restul moleculei pentru a obține un compus cu formula I sau cu formula II sau un fragment activ al medicamentului, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau co-cristal ale acestuia sau un metabolit biologic activ al acestuia. Se înțelege că orice precursor al unui compus cu formula I sau cu formula II utilizat în tratamentul unei boli sau a unei stări astfel cum este descris în prezenta descriere, oferind în același timp proprietăți variate, inclusiv proprietăți farmacocinetice, odată absorbit în subiect, rezultă în compusul cu formula I sau cu formula II, astfel încât utilizarea unui compus cu formula I sau cu formula II cuprinde utilizarea oricărui precursor al unui compus cu formula I sau cu formula II, respectiv. Precursorii pot, de exemplu, să fie produși prin înlocuirea funcționalităților prezente în compușii invenției cu fragmentele corespunzătoare care sunt metabolizate *in vivo* pentru a forma un compus al invenției. Proiectarea precursorilor este bine cunoscută în domeniu, astfel cum s-a discutat în [Bundgaard, Design of Prodrugs 1985 (Elsevier); The Practice of Medicinal Chemistry 2003, 2nd Ed., 561-585; Leinweber, Drug Metab. Res. 1987, 18: 379].

Exemple de precursori ai compușilor invenției sunt esterii și amidele compușilor invenției. De exemplu, în cazul în care compusul invenției conține o grupare alcool (-OH), atomul de hidrogen al grupării alcool poate fi înlocuit pentru a forma un ester (de exemplu, atomul de hidrogen poate fi înlocuit cu -C(O)C<sub>1-6</sub>alchil. Atunci când compusul invenției conține o grupare amino primară sau secundară, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai grupării amino pot fi înlocuiți pentru a forma o amidă (de exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen pot fi înlocuiți cu -C(O)C<sub>1-6</sub>alchil).

Invenția se referă, de asemenea, la forme de compuși marcate izotopic detaliate în prezenta descriere. Compușii marcați izotopic au structuri reprezentate prin formulele date în prezenta descriere cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau un număr de masă selectate. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii invenției includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor și clor, cum ar fi, dar fără a se limita la <sup>2</sup>H (deuteriu, D), <sup>3</sup>H (tritiu), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl și <sup>125</sup>I. Diversi compuși marcați izotopic ai prezentei invenții sunt prevăzuți, de exemplu cei în care izotopi radioactivi, cum ar fi <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C și <sup>14</sup>C sunt încorporați. Astfel de compuși marcați izotopic pot fi utili în studii metabolice, studii cinetice de reacție, tehnici de detecție sau imagistice, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) inclusiv analize de distribuție în țesuturi a substratului sau medicamentului sau în tratamentul radioactiv al subiecților (de exemplu al oamenilor). De asemenea, prevăzute pentru compușii marcați izotopic descriși în prezenta invenție sunt orice săruri acceptabile farmaceutice, esteri acceptabili farmaceutici, solvați acceptabili farmaceutici, hidrați, enantiomeri, amestec de enantiomeri, tautomeri, polimorfi și precursori acceptabili farmaceutici ai acestora.

Invenția se referă, de asemenea, la compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care de la 1 până la n atomi de hidrogen legați de un atom de carbon este/sunt înlocuiți cu deuteriu, în care n este numărul atomilor de hidrogen în moleculă. Astfel de compuși pot prezenta rezistență crescută la metabolism și astfel sunt utili pentru creșterea perioadei de înjumătățire a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestora, când se administrează la un mamifer. A se vedea, de exemplu, [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984)]. Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu, prin utilizarea materiilor prime inițiale, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii terapeutici substituiți sau marcați cu deuteriu ai invenției pot avea proprietăți ale MFCM (metabolismul și farmacocinetica medicamentelor) îmbunătățite privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu poate permite anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu timp de înjumătățire *in vivo* crescut, cerințe de dozare reduse și/sau o îmbunătățire a indicelui terapeutic. Un compus marcat  $^{18}\text{F}$  poate fi util pentru studii PET sau SPECT. Compușii marcați izotopic din prezenta invenție și precursorii acestora pot fi obținuți în general prin realizarea procedurilor dezvăluite în schemele sau în exemplele și preparările descrise mai jos prin substituirea unui reactiv marcat izotopic ușor disponibil cu un reactiv marcat neizotopic. Se înțelege că deuteriul în acest context este considerat ca un substituent în compusul cu formula I.

Concentrația unui astfel de izotop greu, în mod specific deuteriu, poate fi definită de un factor de îmbogățire izotopică. În compușii prezentei invenții orice atom nedeseșnat în mod specific ca un izotop particular este menit să reprezinte orice izotop stabil al atomului. Dacă nu se prevede altfel, atunci când o poziție este desemnată în mod specific ca „H” sau „hidrogen”, poziția se înțelege să aibă hidrogen la compoziția de răspândire în natură a izotopului. Prin urmare, în compușii din prezenta invenție orice atom desemnat specific ca un deuteriu (D) este menit să reprezinte deuteriu.

Termenul „inhibare” indică o scădere, cum ar fi o scădere semnificativă, în activitatea de bază a unei activități sau a procesului biologic. „Inhibarea activității Syk” se referă la o scădere a activității Syk ca un răspuns direct sau indirect la prezența unui compus cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în raport cu activitatea Syk în absența unui astfel de compus sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Scăderea activității se poate datora interacțiunii directe a compusului cu Syk, sau datorită interacțiunii compusului(șilor) descris(și) în prezenta invenție cu unul sau mai mulți alți factori care, la rândul său, afectează activitatea Syk. De exemplu, prezența compusului(șilor) poate scădea activitatea Syk prin legarea direct la Syk, prin determinarea (direct sau indirect) unui alt factor să reducă activitatea Syk, sau prin (direct sau indirect) reducerea cantității de Syk prezente în celulă sau organism. În unele exemple de realizare, inhibarea activității Syk poate fi comparată în același subiect înainte de tratament sau alți subiecți care nu au primit tratament.

Inhibarea activității Syk se referă la inhibarea observabilă a activității Syk într-o analiză biochimică standard pentru activitatea Syk, cum ar fi analiza hidrolizei ATP descrisă în Exemplul 12 de mai jos.

În unele exemple de realizare, compusul descris în prezenta invenție, de exemplu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, inhibă activitatea kinazei Syk cu o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 1 micromolar, cum ar fi 0,1 nM până la 1  $\mu\text{M}$  sau 1 nM până la 1  $\mu\text{M}$ . În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 500 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 500 nM sau 1 nM până la 500 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 200 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 200 nM sau 1 nM până la 200 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 100 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 100 nM sau 1 nM până la 100 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 50 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 50 nM sau 1 nM până la 50 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 20 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 20 nM sau 1 nM până la 20 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 10 nanomolar, cum ar fi 0,1 nM până la 10 nM sau 1 nM până la 10 nM. În unele exemple de realizare, valoarea  $\text{IC}_{50}$  este măsurată astfel cum este descris în analiza din Exemplul 12.

„Inhibarea activității celulelor B” se referă la o scădere a activității celulelor B ca un răspuns direct sau indirect la prezența unui compus cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în raport cu activitatea celulelor B în absența unui astfel de compus sau unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Scăderea activității se poate datora interacțiunii directe a compusului cu Syk sau cu unul sau mai mulți alți factori care, la rândul său, afectează activitatea celulelor B.

Inhibarea activității celulelor B, de asemenea, se referă la inhibarea expresiei CD86 observabilă într-o analiză standard. În unele exemple de realizare, compusul descris în prezenta invenție are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 10 micromolar, cum ar fi 1 nM până la 10  $\mu\text{M}$  sau 10 nM până la 10  $\mu\text{M}$ . În unele exemple de realizare, compusul are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 1 micromolar, cum ar fi 1 nM la 1  $\mu\text{M}$  sau 10 nM până la 1  $\mu\text{M}$ . În unele exemple de realizare, compusul are o valoare  $\text{IC}_{50}$  mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 500 nM sau 10 nM până la 500 nM.

„Activitatea celulelor B” include, de asemenea, activarea, redistribuirea, reorganizarea sau capping-ul unui sau mai multor diferiți receptori ai membranei B celulară sau imunoglobuline legate de membrană, de exemplu, IgM, IgG și IgD. Majoritatea celulelor B au, de asemenea, receptori de membrană pentru porțiunea Fc a IgG sub forma fie a complexelor antigen-anticorp sau IgG agregate. Celulele B, de asemenea, transportă receptori de membrană pentru componentele activate ale complementului, de exemplu, C3b, C3d, C4 și Clq. Acești diferiți receptori de membrană și imunoglobuline legate de membrană au o mobilitate a membranei și pot suferi redistribuirea și capping-ul care pot iniția transducția semnalului.

Activitatea celulelor B include, de asemenea, sinteza sau producerea de anticorpi sau imunoglobuline. Imunoglobulinele sunt sintetizate de seria de celule B și au caracteristici structurale comune și unități structurale. Cinci clase de imunoglobuline, de exemplu, IgG, IgA, IgM, IgD și IgE, sunt recunoscute pe baza diferențelor structurale ale lanțurilor grele, inclusiv secvența de aminoacizi și lungimea lanțului polipeptidic. Anticorpii la un antigen dat pot fi detectați în toate sau mai multe clase de imunoglobuline sau pot fi limitați la o singură clasă sau subclasă de imunoglobuline. Autoanticorpii sau anticorpi autoimuni pot, de asemenea, aparține unei sau mai multor clase de imunoglobuline. De exemplu, factorii reumatoizi (anticorpi la IgG) sunt cel mai adesea recunoscuți ca o imunoglobulină IgM, dar poate consta și din IgG sau IgA.

În plus, activitatea celulelor B, de asemenea, intenționează să includă o serie de evenimente care duc la expansiunea clonală a celulelor B (proliferare) din limfocite B precursorare și diferențierea în celule plasmatiche anticorp-sintetizante, care are loc în combinație cu semnale de citochine și de fixare a antigenului de la alte celule.

„Inhibarea proliferării celulelor B” se referă la inhibarea proliferării celulelor B anormale, cum ar fi celulele B canceroase, de exemplu limfomul cu celule B și/sau inhibarea celulelor B nebolnave, normale. Termenul „inhibarea proliferării celulelor B” indică orice scădere semnificativă a numărului de celule B, fie in vitro sau in vivo. Astfel, o inhibare a proliferării celulelor B in vitro ar fi orice scădere semnificativă a numărului de celule B într-o probă in vitro contactată cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în comparație cu o probă compatibilă necontactă cu compusul(șii).

Inhibarea proliferării celulelor B, de asemenea, se referă la inhibarea observabilă a proliferării celulelor B într-o analiză standard de încorporare a timidinei pentru proliferarea celulelor B, de exemplu, o analiză cunoscută în domeniu. În unele exemple de realizare, compușii descriși în prezenta invenție, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 10 micromolar, cum ar fi 1 nM până la 10  $\mu$ M sau 10 nM până la 10  $\mu$ M. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 1 micromolar, cum ar fi 1 nM până la 1  $\mu$ M sau 10 nM până la 1  $\mu$ M. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 500 nM sau 10 nM până la 500 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 200 nM sau 10 nM până la 200 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 100 nM sau 10 nM până la 100 nM.

„Reducerea activării bazofilelor” se referă la capacitatea compușilor astfel cum este descris în prezenta invenție de a reduce activarea bazofilelor. Activarea bazofilelor este implicată, de exemplu, în bolile inflamatorii și autoimune, astfel cum este descris în prezenta invenție, și reducerea activării bazofilelor se dorește în compuși astfel cum este descris în prezenta invenție, de exemplu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Activarea bazofilelor poate fi evaluată prin măsurarea expresiei CD63 de bazofile, cum ar fi printr-o analiză a celulelor bazofile din sânge integral uman CD63 (25% sânge), de exemplu cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 9 de mai jos.

În unele exemple de realizare, compusul descris în prezenta invenție, de exemplu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o valoare  $EC_{50}$  într-o analiză CD63 adecvată mai mică de sau egală cu 10 micromolar, cum ar fi 1 nM până la 10  $\mu$ M sau 10 nM până la 10  $\mu$ M. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu mai puțin de 1 micromolar, cum ar fi 1 nM până la 1  $\mu$ M sau 10 nM până la 1  $\mu$ M. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 500 nM sau 10 nM până la 500 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 200 nM sau 10 nM până la 200 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 150 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 150 nM sau 10 nM până la 150 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 100 nM sau 10 nM până la 100 nM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un co-cristal are o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 75 nanomolar, cum ar fi 1 nM până la 75 nM sau 10 nM până la 75 nM. În unele exemple de realizare, valoarea  $EC_{50}$  este măsurată astfel cum este descris în analiza din Exemplul 9.

„Solubilitatea cinetică” se referă la o evaluare a solubilității unui compus într-un tampon adecvat, cum ar fi tampon fosfat la pH 7,4, la o temperatură dată, de exemplu la 37°C. Într-un caz, solubilitatea cinetică este măsurată la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4, cum ar fi prin analiza descrisă în Exemplul 10.

În unele exemple de realizare, compușii descriși în prezenta invenție, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 10 μM, cum ar fi 10 μM până la 500 μM sau 10 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 20 μM, cum ar fi 20 μM până la 500 μM sau 20 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 30 μM, cum ar fi 30 μM până la 500 μM sau 30 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 40 μM, cum ar fi 40 μM până la 500 μM sau 40 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat pH 7,4 mai mare de sau egală cu 50 μM, cum ar fi 50 μM până la 500 μM sau 50 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 60 μM, cum ar fi 60 μM până la 500 μM sau 60 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 70 μM, cum ar fi 70 μM până la 500 μM sau 70 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 80 μM, cum ar fi 80 μM până la 500 μM sau 80 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia are o solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 90 μM, cum ar fi 90 μM până la 500 μM sau 90 μM până la 250 μM. În unele exemple de realizare, solubilitatea cinetică este măsurată prin analiza descrisă în Exemplul 10.

„Stabilitatea hepatocitelor umane” este o măsură a stabilității compușilor la metabolism prin hepatocitele umane, și este evaluată ca clearance-ul plasmatic hepatic prezis al compușilor în L/h/kg. Clearance-ul hepatocitelor prezis poate fi măsurat, de exemplu, prin analiza descrisă în Exemplul 11.

În unele exemple de realizare, compușii descriși în prezenta invenție, de exemplu, un compus cu formula I sau cu formula II are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,50 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,50 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,50 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,40 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,40 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,40 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,30 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,30 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,30 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,20 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,20 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,20 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,10 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,10 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,10 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,09 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,09 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,09 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,08 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,08 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,08 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,07 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,07 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,07 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, compusul are un clearance plasmatic hepatic prezis mai mic de sau egal cu 0,06 L/oră/kg, cum ar fi 0,005 L/oră/kg până la 0,06 L/oră/kg sau 0,01 L/oră/kg până la 0,06 L/oră/kg. În unele exemple de realizare, clearance-ul hepatocitelor prezis este măsurat prin analiza descrisă în Exemplul 11.

O „alergie” sau „tulburare alergică” se referă la o hipersensibilitate dobândită la o substanță (alergen). Stările alergice includ eczema, rinita alergică sau coriza, febra fânului, astmul bronșic, urticaria (erupții) și alergiile alimentare, precum și alte stări atopice.

„Astmul” se referă la o tulburare a sistemului respirator caracterizată prin inflamație, îngustarea căilor respiratorii și creșterea reactivității căilor respiratorii la agenți inhalați. Astmul este frecvent, cu toate că nu exclusiv asociat cu simptome atopice sau alergice.

Prin „semnificativă” se înțelege orice schimbare detectabilă care este semnificativă din punct de vedere statistic într-un test parametric standard de semnificație statistică, cum ar fi testul T Student, unde  $p < 0,05$ .

O „boală sensibilă la inhibarea activității Syk” este o boală în care inhibarea kinazei Syk asigură un beneficiu terapeutic, cum ar fi o ameliorare a simptomelor, scăderea progresiei bolii, întârzierea debutului bolii sau inhibarea activității aberante a anumitor tipuri de celule (monocite, celule B și heparinocite).

„Subiect” se referă la un animal, cum ar fi un mamifer, care a fost sau va fi obiectul tratamentului, observației sau experimentului. Metodele descrise în prezenta invenție pot fi utile atât în terapia umană, cât și în aplicațiile veterinare. În unele exemple de realizare, subiectul este un mamifer; în unele exemple de realizare subiectul este un om; iar în unele exemple de realizare subiectul este ales dintre pisici și câini. „Subiect care necesită aceasta” sau „un om care necesită aceasta” se referă la un subiect, cum ar fi un om, care poate avea sau este suspectat de a avea boli sau stări care ar putea beneficia de un anumit tratament; de exemplu, tratamentul cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, astfel cum este descris în prezenta invenție. Acesta include

un subiect care poate fi determinat ca fiind expus riscului de sau sensibil la astfel de boli sau stări, astfel încât tratamentul să prevină dezvoltarea bolii sau stării.

„Tratament” sau „tratare” este o abordare pentru obținerea rezultatelor benefice sau dorite, inclusiv a rezultatelor clinice. Rezultatele clinice benefice sau dorite pot include una sau mai multe dintre următoarele:

- (i) inhibarea bolii sau stării (de exemplu, scăderea unui sau mai multor simptome care rezultă din boală sau stare, și/sau diminuarea extinderii bolii sau stării);
- (ii) încetinirea sau stoparea dezvoltării unui sau mai multor simptome clinice asociate cu boala sau condiția (de exemplu, stabilizarea bolii sau stării, prevenirea sau întârzierea agravării sau progresiei bolii sau stării, și/sau prevenirea sau întârzierea răspândirii (de exemplu, metastaza) bolii sau stării); și/sau
- (iii) ameliorarea bolii, adică, regresia simptomelor clinice (de exemplu, ameliorarea stării de boală, conducând la remisiunea parțială sau totală a bolii sau stării, efectul crescut al unui alt tratament medicamentos, întârzierea progresiei bolii, creșterea calității vieții și/sau prelungirea supraviețuirii).

„Întârzierea” în dezvoltarea unei boli sau a unei stări înseamnă a târâgăna, împiedica, încetini, retarda, stabili și/sau amâna dezvoltarea bolii sau stării. Această întârziere poate fi de diferite lungimi de timp, în funcție de istoricul bolii sau stării, și/sau subiect care este tratat. O metodă care „întarzie” dezvoltarea unei boli sau a unei stări este o metodă care reduce probabilitatea dezvoltării unei boli sau stării într-un anumit interval de timp și/sau reduce extinderea bolii sau stării într-un interval de timp dat, în comparație cu neutilizarea metodei. Aceste comparații sunt în mod tipic bazate pe studii clinice, utilizând un număr semnificativ statistic de subiecți. Dezvoltarea bolii sau stării poate fi detectată folosind metode standard, cum ar fi examenele fizice de rutină, mamografia, imagistica sau biopsia. Dezvoltarea se poate referi și la progresia bolii sau stării care poate fi inițial nedetectabilă și include apariția, recurența și debutul.

În multe cazuri, compușii acestei invenții sunt capabili să formeze săruri ale acizilor și/sau bazelor datorită prezenței grupărilor amino și/sau carboxil sau grupărilor similare acestora.

„Sărurile acceptabile farmaceutic” includ, de exemplu, săruri cu acizi anorganici și săruri cu un acid organic. Exemplele de săruri pot include hidrociorură, fosfat, difosfat, hidrobromură, sulfat, sulfinat, nitrat, malat, maleat, fumarat, tartrat, succinat, citrat, acetat, lactat, metansulfonat (mesilat), benzensulfonat (besilat), p-toluensulfonat (tosilat), 2-hidroxietilsulfonat, benzoat, salicilat, stearat și alcanolat (cum ar fi acetat,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  unde  $n$  este 0-4). În plus, în cazul în care compușii descriși în prezenta invenție se obțin sub formă de sare de adiție acidă, baza liberă poate fi obținută prin alcalinizarea unei soluții de sare acidă. Invers, în cazul în care produsul este o bază liberă, o sare de adiție, în special o sare de adiție acceptabilă farmaceutic, poate fi produsă prin dizolvarea bazei libere într-un solvent organic adecvat și tratarea soluției cu un acid, în conformitate cu procedeele convenționale de obținere a sărurilor de adiție acide din compuși de bază. Specialiștii în domeniu vor recunoaște diverse metodologii de sinteză care pot fi utilizate pentru Obținerea sărurilor de adiție acceptabile farmaceutic netoxice.

Compusul cu formula I sau compusul cu formula II poate fi, de asemenea, un co-cristal acceptabil farmaceutic sau o sare de co-cristal. „Co-cristal” sau „sare de co-cristal” astfel cum este utilizat în prezenta descriere înseamnă un material cristalin compus din două sau mai multe substanțe solide unice la temperatura camerei, fiecare dintre acestea având caracteristici fizice distinctive, cum ar fi structura, punctul de topire și călduri de fuziune, higroscopicitate, solubilitate și stabilitate. Un co-cristal sau o sare de co-cristal poate fi produs conform unei metode de co-cristalizare, cunoscută în sine. Termenii co-cristal (sau cocristal) sau sarea de co-cristal, de asemenea, se referă la un sistem multicomponent în care există o moleculă sau molecule gazdă de IFA (ingredient farmaceutic activ), cum ar fi un compus cu formula I, și o moleculă sau molecule de oaspete (sau co-former). În exemple de realizare particulare co-cristalul acceptabil farmaceutic menționat al compusului cu formula I sau al compusului cu formula II cu o moleculă co-former este într-o formă cristalină selectat de la un co-cristal de acid malonic, un co-cristal de acid succinic, un co-cristal de acid decanoic, un co-cristal de acid salicilic, un co-cristal de acid vanilic, un co-cristal de maltol sau un co-cristal de acid glicolic. Co-cristalele pot avea proprietăți îmbunătățite comparativ cu forma de bază (adică, molecula liberă, ion amfoter, etc.) sau o sare a compusului de bază. Proprietățile îmbunătățite pot include solubilitate crescută, dizolvare crescută, biodisponibilitate crescută, răspuns crescut la doză, higroscopicitate scăzută, o forma cristalină a unui compus normal amorf, o forma cristalină a unui compus care greu formează săruri sau nesălin, diversitate a formei scăzută, morfologie mai dorită, și altele asemenea.

Termenul „forme cristaline” și termenii înrudiți din prezenta descriere se referă la diferitele modificări cristaline ale unei anumite substanțe, inclusiv, dar fără a se limita la, polimorfii, solvații, hidrații, co-cristalele și alte complexe moleculare, precum și sărurile, solvații sărurilor, hidrații sărurilor, alte complexe moleculare ale sărurilor și polimorfii acestora. Formele cristaline ale unei substanțe pot fi obținute printr-o serie de metode cunoscute în domeniu. Astfel de metode includ, dar nu se limitează la, recristalizarea topiturii, răcirea topiturii, recristalizarea cu solvent, recristalizarea în spații închise, cum ar fi, de exemplu, în nanopori sau capilare, recristalizarea pe suprafețe sau modele, cum ar fi, de exemplu, pe polimeri, recristalizarea în prezența aditivilor, cum ar fi, de exemplu, contra-molecule de co-cristal, desolvatarea, deshidratarea, evaporarea rapidă, răcirea rapidă, răcirea lentă, difuzia vaporilor, sublimarea, rectificarea și rectificarea prin picurare cu solvent.

Astfel cum este utilizat în prezenta descriere, termenul „excipient acceptabil farmaceutic” este un vehicul acceptabil farmaceutic, care include, fără limitare, orice și toți purtătorii, solvenții, mediile de dispersie, acoperirile, agenții antibacterieni și antifungici, agenții izotonici și de întârziere a absorbției și alții asemenea. Utilizarea unor astfel de medii și agenți pentru substanțele active farmaceutic este bine cunoscută în domeniu. Cu excepția cazului în care



orice mediu sau agent convențional este incompatibil cu ingredientul activ, utilizarea sa în compozițiile terapeutice este luată în considerare. Ingredientele active suplimentare pot fi de asemenea încorporate în compoziții.

Termenul „purător” se referă la un excipient sau vehicul, care include, fără limitare, diluanți, dezintegranti, inhibitori de precipitare, surfactanți, agenți de alunecare, lianți, lubrifianți și alții asemenea cu care este administrat compusul. Purtătorii sunt în general descriși în prezenta invenție și, de asemenea, în [“Remington's Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin]. Exemplele de purtători includ, dar nu sunt limitate la, monostearat de aluminiu, stearat de aluminiu, carboximetilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu, crospovidonă, izostearat de gliceril, monostearat de gliceril, hidroxietilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxistearat de hidroxiocetanosil, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, lactoză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină, poloxamer 124, poloxamer 181, poloxamer 182, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 407, povidonă, dioxid de siliciu, dioxid de siliciu coloidal, silicon, silicon adeziv 4102 și emulsie de silicon. Trebuie să se înțeleagă, totuși, că purtătorii selectați pentru compozițiile farmaceutice, precum și cantitățile de astfel de purtători în compoziție, pot varia în funcție de metoda de formulare (de exemplu, formularea prin granulare uscată, formularea prin dispersie solidă).

Termenul „diluant” se referă în general la o substanță care este utilizată pentru a dilua compusul de interes înainte de livrare. Diluanții pot servi, de asemenea, pentru a stabiliza compușii. Exemplele de diluanți pot include amidon, zaharide, dizaharide, sucroză, lactoză, polizaharide, celuloză, eteri de celuloză, hidroxipropilceluloză, alcooli glucidici, xilitol, sorbitol, maltitol, celuloza microcristalină, carbonat de calciu sau de sodiu, lactoză, lactoză monohidrat, fosfat dicalcic, celuloză, zaharuri compresibile, fosfat de calciu dibazic dihidrat, manitol, celuloză microcristalină și fosfat de calciu tribazic.

Termenul „dezintegrant” se referă în general la o substanță care, pe lângă un preparat solid, facilitează descompunerea sau dezintegrarea după administrare și permite eliberarea unui ingredient activ cât mai eficient posibil, pentru a permite dizolvarea sa rapidă. Exemplele de agenți de dezintegrare pot include amidon de porumb, amidon glicolat sodat, croscarmeloză sodică, crospovidonă, celuloză microcristalină, amidon de porumb modificat, carboximetil amidon sodic, povidonă, amidon pregelatinizat, și acid alginic.

Termenul „inhibitori de precipitare” se referă în general la o substanță care previne sau inhibă precipitarea agentului activ dintr-o soluție suprasaturată. Un exemplu de inhibitor de precipitare include hidroxipropilmetilceluloza (HPMC).

Termenul „surfactanți” se referă în general la o substanță care reduce tensiunea superficială între un lichid și un solid, care ar putea îmbunătăți umezirea agentului activ sau îmbunătăți solubilitatea agentului activ. Exemplele de surfactanți includ poloxamer și lauril sulfat de sodiu.

Termenul „agent de alunecare” se referă în general la substanțele utilizate în formulări de tablete și capsule pentru a îmbunătăți proprietățile de curgere în timpul comprimării tabletei și pentru a produce un efect anti-aglutinare. Exemplele de agenți de alunecare pot include dioxid de siliciu coloidal, talc, silice evaporată, amidon, derivați ai amidonului și bentonită.

Termenul „liant” se referă în general la orice peliculă acceptabilă farmaceutic, care poate fi utilizată pentru a lega împreună componentele active și inerte ale purtătorului pentru a menține porțiuni coezive și discrete. Exemplele de lianți pot include hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, povidonă, copovidonă și etilceluloză.

Termenul „lubrifiant” se referă în general la o substanță care s-a adăugat la un amestec de pulbere pentru a preveni alipirea masei de pulbere compactată la echipament în timpul procesului de tabletare sau încapsulare. Un lubrifiant poate ajuta ejecția tabletei din matrice, precum și poate îmbunătăți curgerea pulberii. Exemplele de lubrifianți pot include stearat de magneziu, acid stearic, dioxid de siliciu, grăsimi, stearat de calciu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu sau talc; și agenți de solubilizare, cum ar fi acizii grași, inclusiv acidul lauric, acidul oleic și acidul gras C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>.

### Compuși

Compușii sunt prezentați în prezenta descriere și în alte locuri, cum ar fi în Esență și în Exemple.

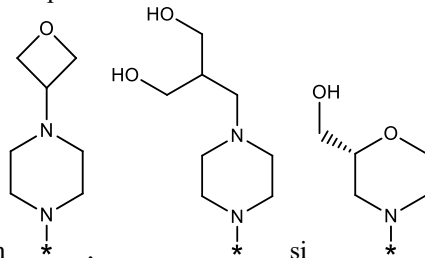
Compușii prezentați în prezenta descriere sunt denumiți prin utilizarea ChemBioDraw Ultra 12.0, iar un specialist în domeniu înțelege că structura compusului poate fi denumită sau identificată cu utilizarea altor simboluri și sisteme de nomenclatură general recunoscute, inclusiv CAS și IUPAC.

În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>2</sup> este H. În anumite exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>2</sup> este 2-hidroxietoxil.

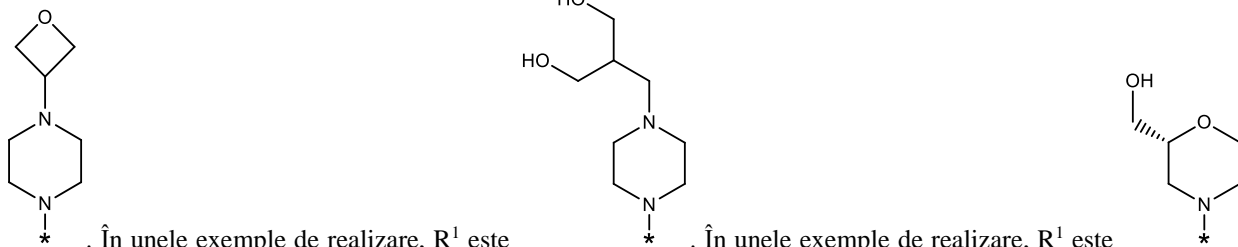
În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>3</sup> este H. În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>3</sup> este metil.

În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>4</sup> este H sau metil. În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>4</sup> este H. În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic, sau co-cristalului acestuia, R<sup>4</sup> este metil.

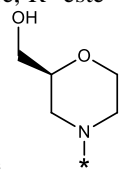
În unele exemple de realizare a compusului cu formula I sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia, R<sup>1</sup> este



selectat din grupul constând din \* , și \* . În unele exemple de realizare, R<sup>1</sup> este

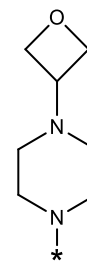


. În unele exemple de realizare, R<sup>1</sup> este \* . În unele exemple de realizare, R<sup>1</sup> este \* .

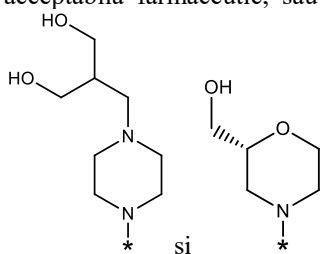


În unele exemple de realizare, R<sup>1</sup> este \* .

Exemplele de realizare separate din prezenta descriere, fiecare prezentând un compus cu formula I sau o sare



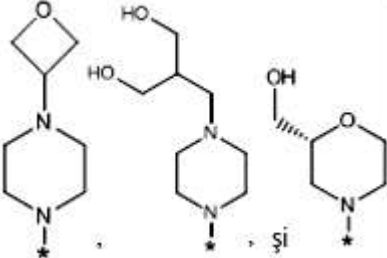
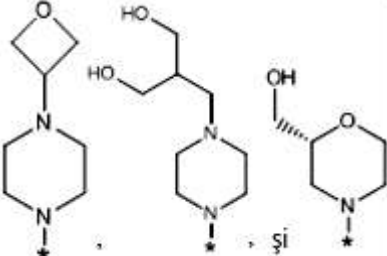
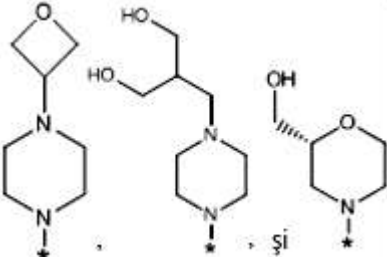
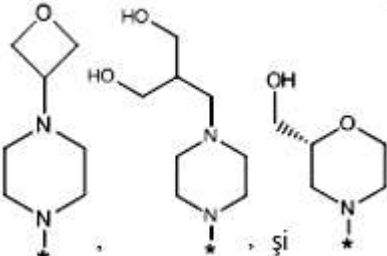
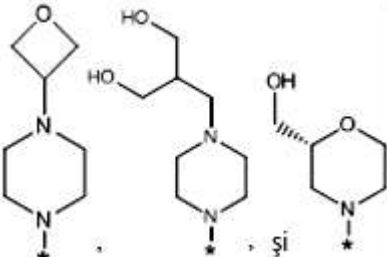
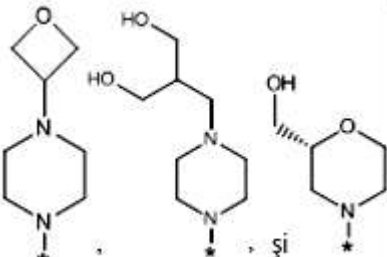
acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care R<sup>1</sup> este selectat din grupul constând din \* ,

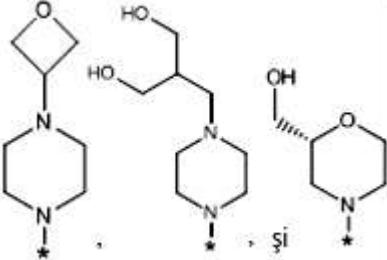
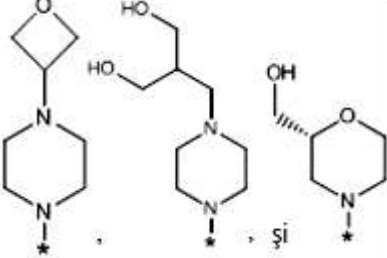
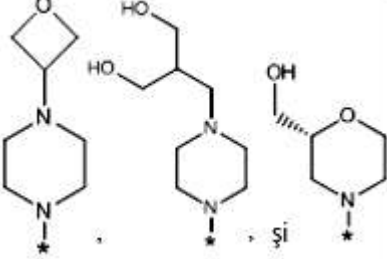
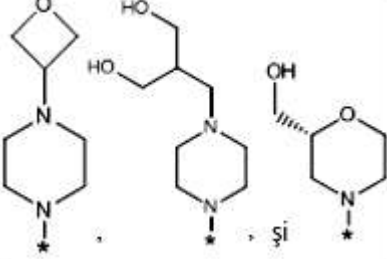
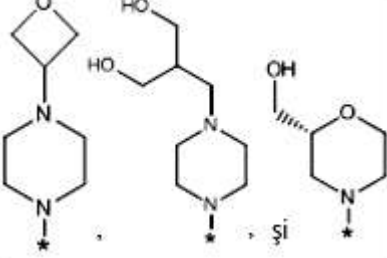
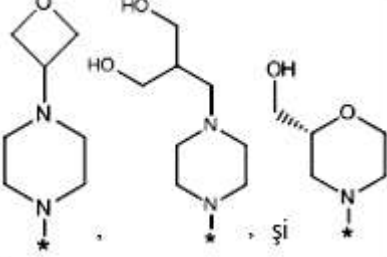


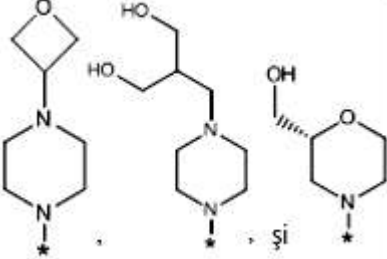
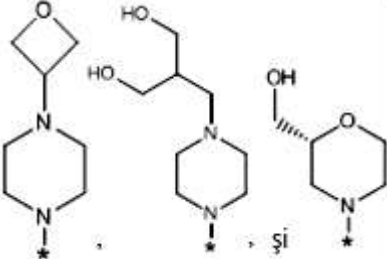
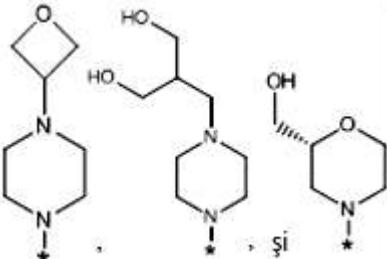
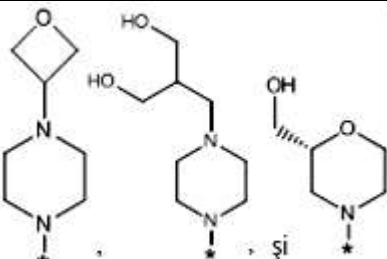
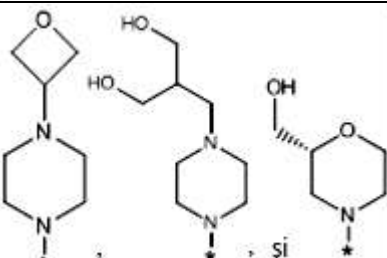
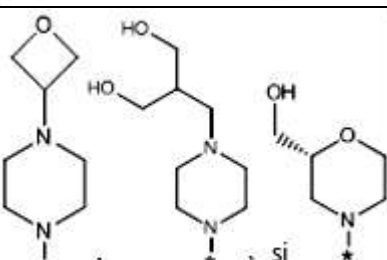
și \* , includ exemplele de realizare A-1 până la A-27, în care R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> și R<sup>4</sup> sunt astfel cum sunt definiți în Tabelul A pentru fiecare dintre exemplele de realizare.

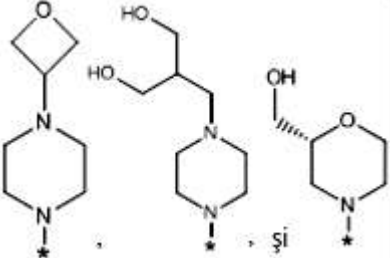
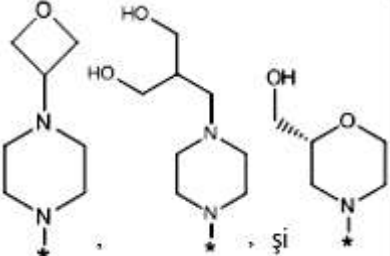
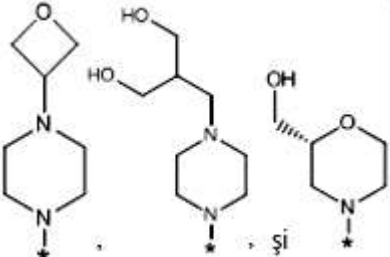
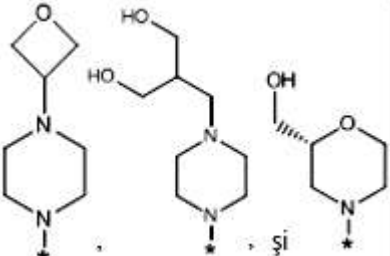
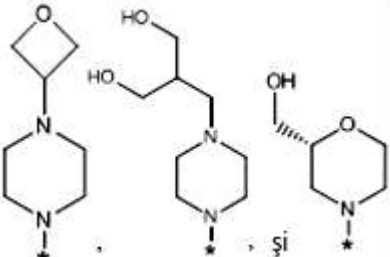
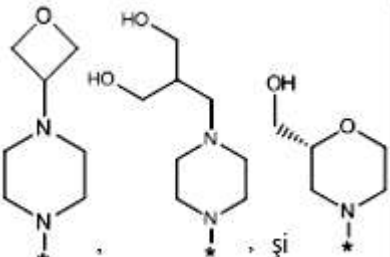
Tabelul A

Exemplul de realizare nr.	R <sup>1</sup> selectat dintre	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-1		H sau 2-hidroxiethyl	H sau metil	H sau metil

A-2		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
A-3		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
A-4		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
A-5		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	Metil
A-6		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H
A-7		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	metil

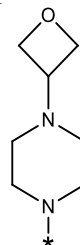
A-8		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H
A-9		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	metil
A-10		H	H sau metil	H sau metil
A-11		H	H	H sau metil
A-12		H	metil	H sau metil
A-13		H	H sau metil	H

A-14		H	H sau metil	metil
A-15		H	H	H
A-16		H	metil	H
A-17		H	H	metil
A-18		H	metil	metil
A-19		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil

A-20		2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
A-21		2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
A-22		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
A-23		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	metil
A-24		2-hidroxi-etoxil	H	H
A-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H

A-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
A-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

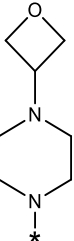
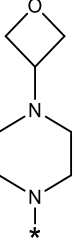
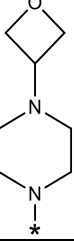
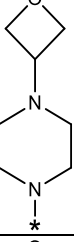
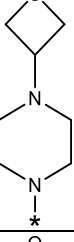
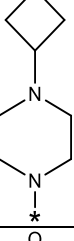
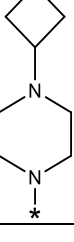
Exemplele de realizare separate din prezenta descriere, fiecare prezentând un compus cu formula I sau o sare



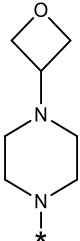
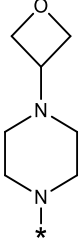
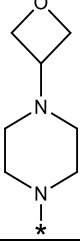
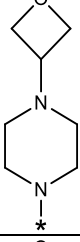
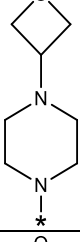
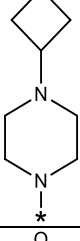
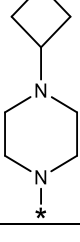
acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care R<sup>1</sup> este , includ exemplele de realizare B-1 până la B-27, în care R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> și R<sup>4</sup> sunt astfel cum sunt definiți în Tabelul B pentru fiecare dintre exemplele de realizare.

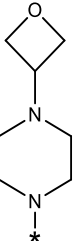
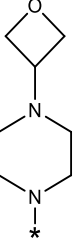
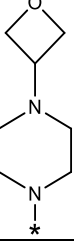
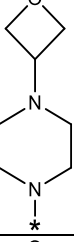
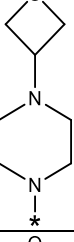
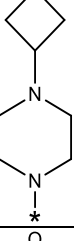
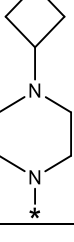
Tabelul B

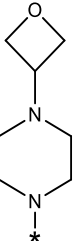
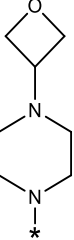
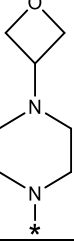
Exemplul de realizare nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-1		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
B-2		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
B-3		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil

B-4		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
B-5		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	Metil
B-6		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H
B-7		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	metil
B-8		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H
B-9		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	metil
B-10		H	H sau metil	H sau metil

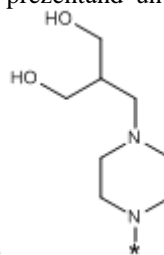


B-11		H	H	H sau metil
B-12		H	metil	H sau metil
B-13		H	H sau metil	H
B-14		H	H sau metil	metil
B-15		H	H	H
B-16		H	metil	H
B-17		H	H	metil

B-18	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	H	metil	metil
B-19	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
B-20	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
B-21	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
B-22	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
B-23	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	H sau metil	metil
B-24	 A pyrrolidine ring is connected at its nitrogen atom to the nitrogen atom of a piperidine ring. The piperidine ring has an asterisk (*) below its nitrogen atom, indicating a chiral center.	2-hidroxi-etoxil	H	H

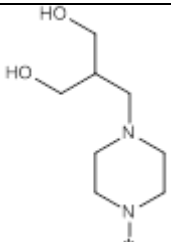
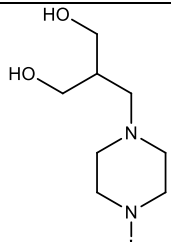
B-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H
B-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
B-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

Exemplele de realizare separate din prezenta descriere, fiecare prezentând un compus cu formula I sau o sare

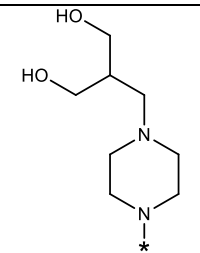
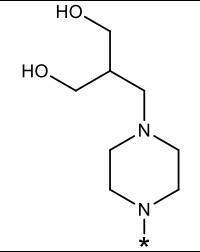
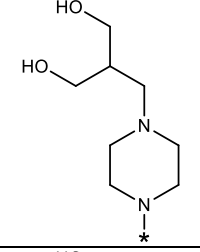
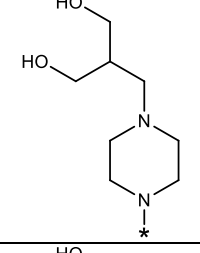
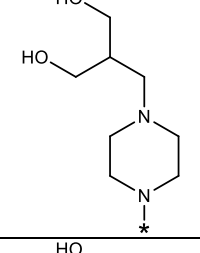
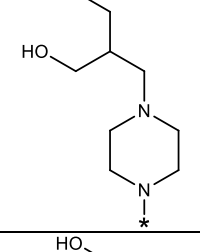
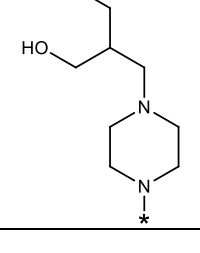


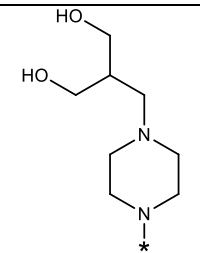
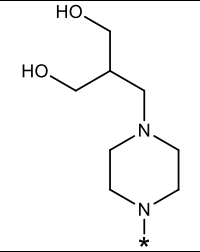
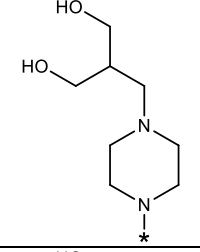
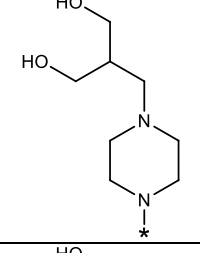
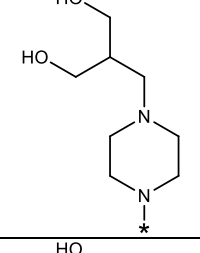
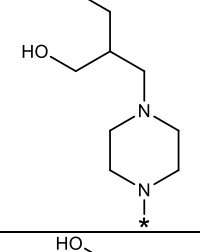
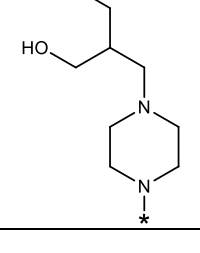
acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care R<sup>1</sup> este , includ exemplele de realizare C-1 până la C-27, în care R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> și R<sup>4</sup> sunt astfel cum sunt definiți în Tabelul C pentru fiecare dintre exemplele de realizare.

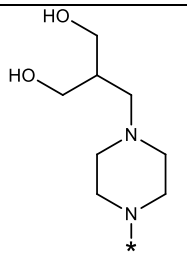
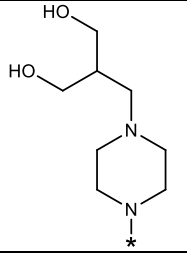
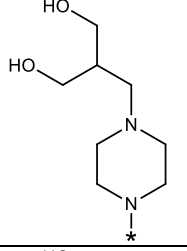
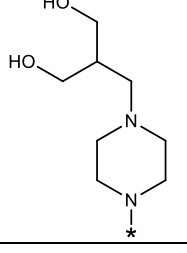
Tabelul C

Exemplul de realizare nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-1		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
C-2		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil

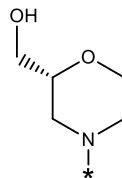
C-3		H sau 2-hidroxietyl	metil	H sau metil
C-4		H sau 2-hidroxietyl	H sau metil	H
C-5		H sau 2-hidroxietyl	H sau metil	Metil
C-6		H sau 2-hidroxietyl	H	H
C-7		H sau 2-hidroxietyl	H	metil
C-8		H sau 2-hidroxietyl	metil	H
C-9		H sau 2-hidroxietyl	metil	metil

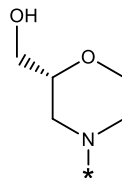
C-10		H	H sau metil	H sau metil
C-11		H	H	H sau metil
C-12		H	metil	H sau metil
C-13		H	H sau metil	H
C-14		H	H sau metil	metil
C-15		H	H	H
C-16		H	metil	H

C-17		H	H	metil
C-18		H	metil	metil
C-19		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
C-20		2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
C-21		2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
C-22		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
C-23		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	metil

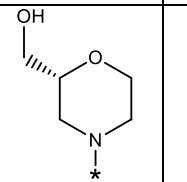
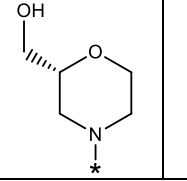
C-24		2-hidroxi-etoxil	H	H
C-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H
C-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
C-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

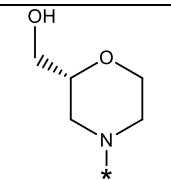
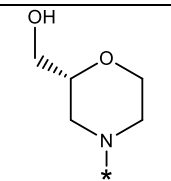
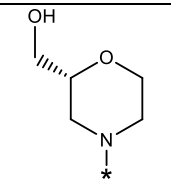
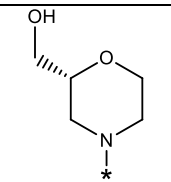
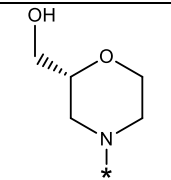
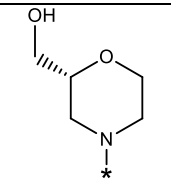
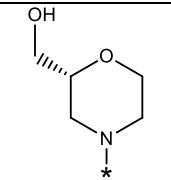
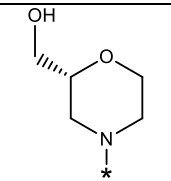
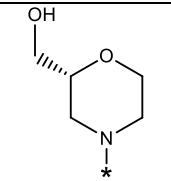
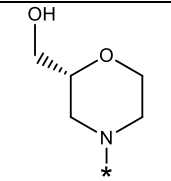
Exemplele de realizare separate din prezenta descriere, fiecare prezentând un compus cu formula I sau o sare



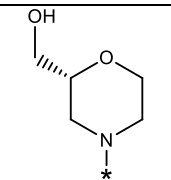
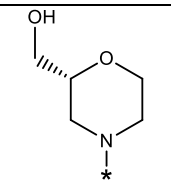
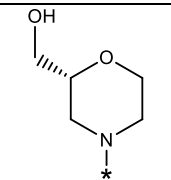
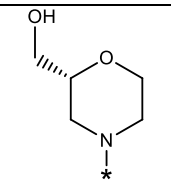
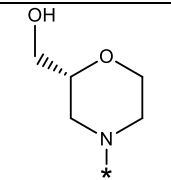
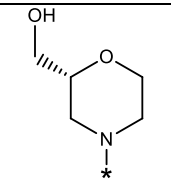
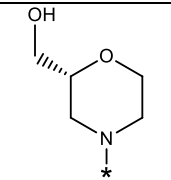
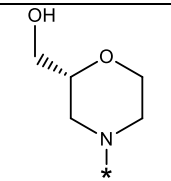
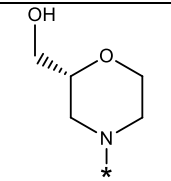
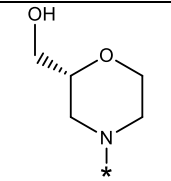
acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care  $R^1$  este , includ exemplele de realizare D-1 până la D-27, în care  $R^2$ ,  $R^3$  și  $R^4$  sunt astfel cum sunt definiți în Tabelul D pentru fiecare dintre exemplele de realizare.

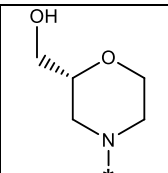
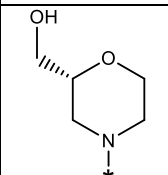
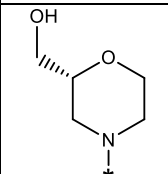
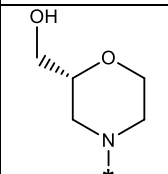
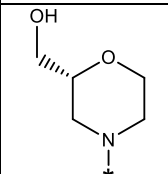
Tabelul D

Exemplul de realizare nr.	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$
D-1		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
D-2		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil

D-3		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
D-4		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H
D-5		H sau 2-hidroxi-etoxil	H sau metil	Metil
D-6		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	H
D-7		H sau 2-hidroxi-etoxil	H	metil
D-8		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	H
D-9		H sau 2-hidroxi-etoxil	metil	metil
D-10		H	H sau metil	H sau metil
D-11		H	H	H sau metil
D-12		H	metil	H sau metil

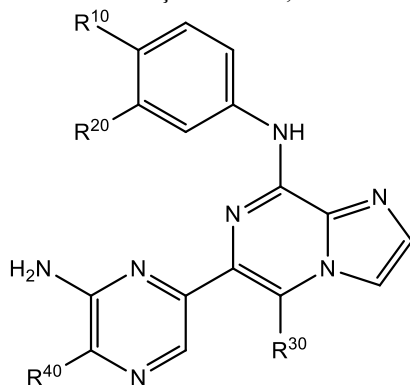


D-13		H	H sau metil	H
D-14		H	H sau metil	metil
D-15		H	H	H
D-16		H	metil	H
D-17		H	H	metil
D-18		H	metil	metil
D-19		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H sau metil
D-20		2-hidroxi-etoxil	H	H sau metil
D-21		2-hidroxi-etoxil	metil	H sau metil
D-22		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	H

D-23		2-hidroxi-etoxil	H sau metil	metil
D-24		2-hidroxi-etoxil	H	H
D-25		2-hidroxi-etoxil	metil	H
D-26		2-hidroxi-etoxil	H	metil
D-27		2-hidroxi-etoxil	metil	metil

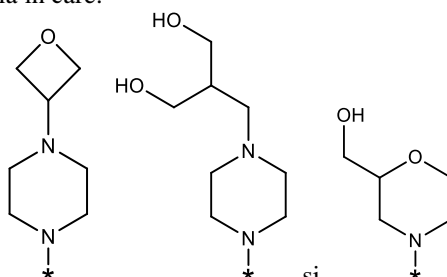
Exemplele de realizare din prezenta descriere care se referă la compusul cu formula I sau cu formula II într-un aspect, de asemenea, se referă la o sare acceptabilă farmaceutic sau co-cristal ale compusului cu formula I sau cu formula II, chiar dacă nu se precizează în mod explicit ca atare.

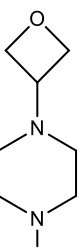
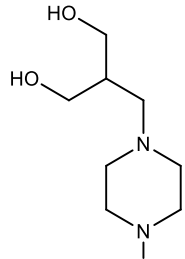
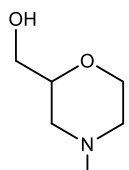
Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula II:



Formula II

sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic, ester acceptabil farmaceutic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri sau tautomeri ai uia în care:



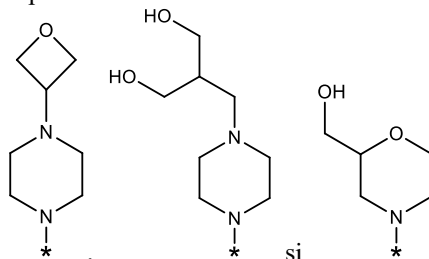
$R^{10}$  este selectat din grupul constând din ,  și , în care \* indică atomul de carbon al inelului fenil indicat cu formula II de care  $R^1$  este legat;

$R^{20}$  este H sau 2-hidroxi-etoxil;

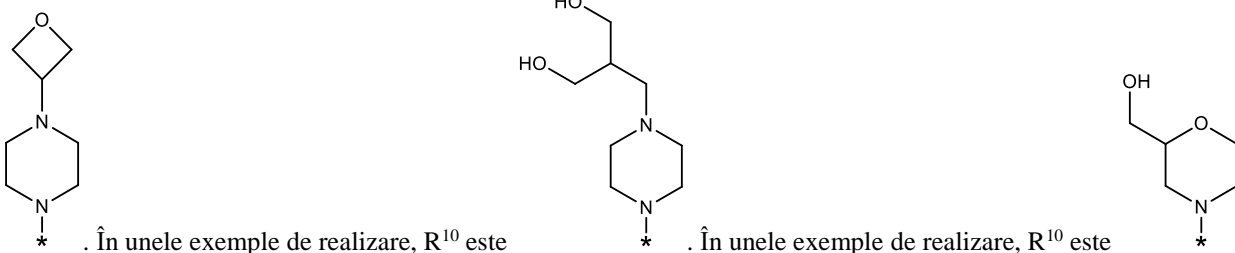
$R^{30}$  este H sau metil; și

$R^{40}$  este H, halogen (adică F, Cl, Br sau I), metil sau metil substituit cu halo (adică metil în care 1 până la 3 atomi de hidrogen sunt substituiți cu 1 până la 3 atomi de halogen, care pot fi identici sau diferiți, de ex. fluorometil, clorometil, difluorometil, diclorometil, clorfluorometil, trifluorometil și alții asemenea).

În unele exemple de realizare a compusului cu formula II sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia,  $R^{10}$  este



selectat din grupul constând din \* , și \* . În unele exemple de realizare,  $R^{10}$  este



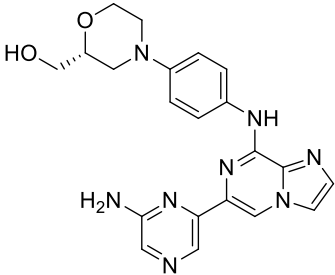
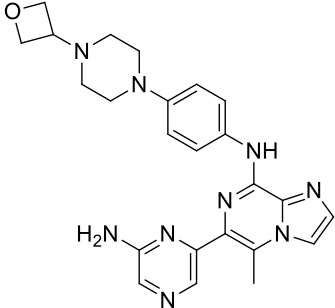
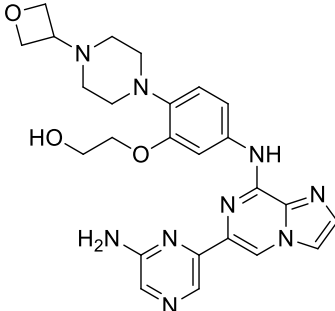
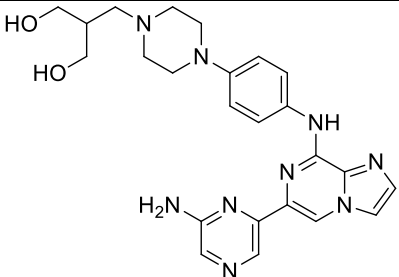
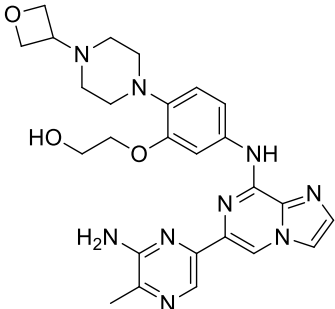
În unele exemple de realizare,  $R^{10}$  este \* . În unele exemple de realizare,  $R^{10}$  este \* . În unele exemple de realizare,  $R^{10}$  este \* .

În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există un alt exemplu de realizare, în care fiecare dintre  $R^{20}$ ,  $R^{30}$  și  $R^{40}$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există un alt exemplu de realizare, în care  $R^{20}$  este H,  $R^{30}$  este metil și  $R^{40}$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există, de asemenea, un alt exemplu de realizare, în care  $R^{20}$  este H,  $R^{30}$  este H și  $R^{40}$  este metil. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există încă un alt exemplu de realizare, în care  $R^{20}$  este 2-hidroxi-etoxil,  $R^{30}$  este metil și  $R^{40}$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există încă un alt exemplu de realizare, în care  $R^{20}$  este 2-hidroxi-etoxil,  $R^{30}$  este metil și  $R^{40}$  este H. În fiecare dintre exemplele de realizare descrise în prezenta invenție, care cuprinde un compus cu formula II, există încă un alt exemplu de realizare, în care  $R^{20}$  este 2-hidroxi-etoxil,  $R^{30}$  este H și  $R^{40}$  este metil.

Compușii reprezentativi ai invenției sunt prezentați în Tabelul A<sub>1</sub> de mai jos. Compușii din Tabelul A<sub>1</sub> sunt denumiți prin utilizarea ChemBioDraw Ultra 12.0 și trebuie să se înțeleagă că pot fi utilizate și alte denumiri pentru a identifica compușii cu aceeași structură. Alți compuși sau radicali pot fi denumiți cu denumiri comune sau denumiri sistematice sau nesistematice. Compușii pot fi, de asemenea, denumiți cu utilizarea altor simboluri și sisteme de nomenclatură care sunt recunoscute în mod obișnuit în domeniul chimiei, inclusiv, de exemplu, Serviciul Rezumatelor Chimice (CAS) și Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC). Orice ambiguitate în denumirea compușilor poate fi rezolvată prin acceptarea structurii, unde este prevăzut.

Tabelul A<sub>1</sub>. Compuși reprezentativi

Structura	Denumirea
	6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină
	6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină

	<p>(R)-4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol</p>
	<p>6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină</p>
	<p>2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol</p>
	<p>2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propane-1,3-diol</p>
	<p>2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol</p>

Un exemplu de realizare a invenției prezintă 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, sărurile acceptabile farmaceutic, co-cristalele acceptabile farmaceutic, esterii acceptabile farmaceutic, solvații acceptabili farmaceutic, hidrații, enantiomerii, amestecul de enantiomeri, tautomerii, polimorfii și precursorii acceptabili farmaceutic ai acesteia. Un exemplu de realizare a invenției prezintă 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acesteia. Un exemplu de realizare a invenției prezintă 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Invenția se referă la mesilat de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, de exemplu, monomesilat de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină. De exemplu, invenția se referă la Forma I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, care poate fi

caracterizată prin picuri XRPD la aproximativ 19,7, aproximativ 17,3, aproximativ 17,9, aproximativ 21,6 și aproximativ 25,8 (grade 2teta). Prezenta invenție se referă, de asemenea, la Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, care pot fi caracterizată prin picuri XRPD la aproximativ 17,3, aproximativ 25,1, aproximativ 20,4, aproximativ 19,6 și aproximativ 18,5 (grade 2Teta).

Un exemplu de realizare a prezentei invenții prezintă succinatul de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină. De exemplu, invenția se referă la Forma I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, care poate fi caracterizată prin picuri XRPD la aproximativ 16,5, aproximativ 24,5, aproximativ 17,7, aproximativ 28,4 și aproximativ 21,8 (grade 2Teta). Invenția se referă, de asemenea, la Forma II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, care poate fi caracterizată prin picuri XRPD la aproximativ 25,0, aproximativ 16,3, aproximativ 22,0, aproximativ 7,9 și aproximativ 7,6 (grade 2Teta).

Termenul „aproximativ” astfel cum este utilizat în legătură cu picurile XRPD înseamnă, de exemplu,  $\pm 0,2$ ,  $\pm 0,1$ ,  $\pm 0,05$  (grade 2Teta) etc.

Compușii descriși în prezenta invenție, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, oferă avantaje distincte ca inhibitori ai Syk. Compușii descriși în prezenta invenție sunt inhibitori ai activității kinazei Syk, măsurate, de exemplu, ca inhibarea activității kinazei Syk într-o analiză biochimică sau ca reducerea activării bazofilelor, măsurată prin expresia CD63, astfel cum este descris în Exemple. Compușii descriși în prezenta invenție au de asemenea proprietăți dorite pentru utilizare ca un produs farmaceutic, inclusiv solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 și niveluri scăzute ale clearance-ului hepatocitelor. Aceste caracteristici rezultă în inhibitori ai Syk pentru tratamentul bolii cu caracteristici farmacocinetice care oferă o fereastră terapeutică astfel încât compușii pot fi eficienți în doze mai mici decât compușii cunoscuți în prezent. Ca atare, compușii prezintă doze eficiente cu activitate minimă a țintei, ceea ce poate reduce efectele secundare nedorite, poate reduce riscul interacțiunilor medicamentoase și poate crește conformitatea unui subiect cu o schemă dată de tratament.

În unele exemple de realizare, compușii descriși în prezenta invenție, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau un compus cu formula II sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este eficient într-una sau mai multe dintre inhibarea activității kinazei Syk sau reducerea activării bazofilelor măsurată prin expresia CD63, de exemplu, compusul inhibă activitatea kinazei Syk cu o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, mai mică de sau egală cu 50 nanomolar, mai mică de sau egală cu 20 nanomolar sau mai mică de sau egală cu 10 nanomolar, astfel cum este demonstrat printr-o analiză adecvată pentru activitatea kinazei Syk, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 12; și/sau reduce activitatea expresiei CD63 cu o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 150 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar sau mai mică de sau egală cu 75 nanomolar, astfel cum este demonstrat printr-o analiză adecvată pentru măsurarea expresiei CD63 în bazofile, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 9.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este eficient atât în ambele inhibarea kinazei Syk și reducerea expresiei CD63, de exemplu, compusul are o activitate a kinazei Syk cu o valoare  $IC_{50}$  mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, mai mică de sau egală cu 50 nanomolar, mai mică de sau egală cu 20 nanomolar sau mai mică de sau egală cu 10 nanomolar, astfel cum este demonstrat printr-o analiză adecvată pentru activitatea kinazei Syk, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 12; și are reducerea expresiei CD63 cu o valoare  $EC_{50}$  mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 150 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, sau mai mică de sau egală cu 75 nanomolar, astfel cum este demonstrat printr-o analiză adecvată pentru măsurarea expresiei CD63 în bazofile, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 9.

În unele exemple de realizare, în afară de faptul că are proprietatea uneia sau mai multor dintre inhibarea kinazei Syk sau reducerea activării bazofilelor, măsurată prin expresia CD63, inclusiv are ambele proprietăți de inhibare a Syk kinazei și de reducere a activării bazofilelor, măsurată prin expresia CD63, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are proprietăți dezirabile pentru utilizare ca un produs farmaceutic, inclusiv una sau mai multe dintre solubilitatea cinetică și niveluri scăzute ale clearance-ului hepatocitelor. În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o proprietate dorită a unei sau mai multor dintre solubilitatea cinetică și niveluri scăzute ale clearance-ului hepatocitelor, inclusiv solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 10  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 20  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 30  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 40  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 50  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 60  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 70  $\mu M$ , mai mare de sau egală cu 80  $\mu M$  sau mai mare de sau egală cu 90  $\mu M$ , astfel cum s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a solubilității cinetice, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 10; și/sau clearance-ul prezis al hepatocitelor mai mic de sau egal cu 0,50 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,40 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,30 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,20 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,10 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,09 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,08 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,07 L/oră/kg sau mai mic de sau egal cu 0,06 L/oră/kg, după cum

s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a clearance-ului prezis al hepatocitelor, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 11.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, are o proprietate dorită de solubilitate cinetică și niveluri scăzute ale clearance-ului hepatocitelor, inclusiv solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 10 μM, mai mare de sau egală cu 20 μM, mai mare de sau egală cu 30 μM, mai mare de sau egală cu 40 μM, mai mare de sau egală cu 50 μM, mai mare de sau egală cu 60 μM, mai mare de sau egală cu 70 μM, mai mare de sau egală cu 80 μM sau mai mare de sau egală cu 90 μM, astfel cum s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a solubilității cinetice, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 10; și clearance-ul prezis al hepatocitelor mai mic de sau egal cu 0,50 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,40 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,30 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,20 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,10 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,09 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,08 L/oră/kg, mai mici de sau egal cu 0,07 L/oră/kg sau mai mic de sau egal cu 0,06 L/oră/kg, după cum s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a clearance-ului prezis al hepatocitelor, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 11.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este eficient în ambele inhibarea kinazei Syk și reducerea expresiei CD63 și are o proprietate dorită de solubilitate cinetică și niveluri scăzute ale clearance-ului hepatocitelor, de exemplu, compusul are o activitate a kinazei Syk cu o valoare IC<sub>50</sub> mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar, mai mică de sau egală la 50 nanomolar, mai mică de sau egală cu 20 nanomolar sau mai mică de sau egală cu 10 nanomolar, astfel cum s-a demonstrat printr-o analiză adecvată pentru activitatea kinazei Syk, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 12; și are expresia CD63 redusă cu o valoare EC<sub>50</sub> mai mică de sau egală cu 1 micromolar, mai mică de sau egală cu 500 nanomolar, mai mică de sau egală cu 200 nanomolar, mai mică de sau egală cu 150 nanomolar, mai mică de sau egală cu 100 nanomolar sau mai mică de sau egală cu 75 nanomolar, astfel cum s-a demonstrat printr-o analiză adecvată pentru măsurarea expresiei CD63 în bazofile, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 10; și solubilitate cinetică la 37°C în tampon fosfat la pH 7,4 mai mare de sau egală cu 10 μM, mai mare de sau egală cu 20 μM, mai mare de sau egală cu 30 μM, mai mare de sau egală cu 40 μM, mai mare de sau egală cu 50 μM, mai mare de sau egală cu 60 μM, mai mare de sau egală cu 70 μM, mai mare de sau egală cu 80 μM sau mai mare de sau egală cu 90 μM, astfel cum s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a solubilității cinetice, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 10; și clearance-ul prezis al hepatocitelor mai mică sau egală cu 0,50 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,40 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,30 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,20 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,10 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,09 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,08 L/oră/kg, mai mic de sau egal cu 0,07 L/oră/kg sau mai mic de sau egal cu 0,06 L/oră/kg, astfel cum s-a demonstrat printr-o măsură adecvată a clearance-ului prezis al hepatocitelor, cum ar fi analiza descrisă în Exemplul 11.

#### *Metode de utilizare*

Invenția se referă la un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în terapie. Invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect, de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om, care are o boală sensibilă la inhibarea activității Syk, care cuprinde administrarea la subiect având sau suspectat de a avea o astfel de boală, a unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un aspect, subiectului, cum ar fi un om, i se administrează o compoziție farmaceutică ce conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și un vehicul acceptabil farmaceutic. Invenția prezintă suplimentar un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia pentru a fi utilizate în astfel de metode.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate fi administrat la un subiect (de exemplu, un om), care este în pericol sau are un istoric familial al bolii sau stării.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate inhiba și alte kinaze, astfel încât cu boala, simptomele bolii și condițiile asociate acestor kinaze sunt de asemenea tratate.

Metodele de tratament includ, de asemenea, inhibarea activității Syk și/sau inhibarea activității celulelor B prin inhibarea legării ATP sau hidroliza prin Syk sau prin alt mecanism, *in vivo*, la un subiect care suferă de o boală sensibilă la inhibarea activității Syk, prin administrarea unei concentrații eficiente ale unui compus cu formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Un exemplu de concentrație eficientă ar fi o concentrație suficientă pentru a inhiba activitatea Syk *in vitro*. O concentrație eficientă poate fi stabilită experimental, de exemplu, prin analiza concentrației din sânge a compusului după administrarea compusului la un om, sau teoretic, prin calcularea biodisponibilității.

În unele exemple de realizare, starea care reacționează la inhibarea activității Syk și/sau activității celulelor B este cancer, o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută.

Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de inhibare a activității celulelor B la un subiect care necesită aceasta, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de inhibare a proliferării celulelor B la un subiect care necesită aceasta, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de tratament al unui subiect care are cancer, o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută, prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În unele exemple de realizare, stările și bolile care pot fi tratate cu ajutorul unui compus cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, includ, dar nu sunt limitate la limfom (de exemplu, limfomul cu limfocite mici (LLM), limfom non-Hodgkin (LNH), limfom non-Hodgkin indolent (iLNH), iLNH refractar, limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), limfom limfoplasmocitar (LLP), limfom de zonă marginală (LZM), limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic, limfom cu celule B de zonă marginală splenică (+/- limfocite viloase), limfom de zonă marginală nodal (+/- celule B monocitoide), limfom cu celule B de zonă marginală extranodal de tipul țesutului limfoid asociat mucoaselor (TLAM), limfom cu celule T (de exemplu, limfom cu celule T cutanat, limfom cu celule T extranodal, limfom cu celule mari anaplazic, limfom cu celule T angioimmunoblastic, microză fungoidă), limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom mediastinal cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom efuziune primar, limfom cu celule mici neclivate sau limfomul Burkitt), mielom multiplu, plasmocitom și leucemie (de exemplu, leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-LLA), leucemie limfoblastică acută cu celule B (B-LLA), leucemie prolimfocitară cu celule B, leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), leucemie mielomonocitară juvenilă (LMMJ), boală reziduală minimă (BRM), leucemie cu celule păroase, mielofibroză (de exemplu, mielofibroză primară sau secundară) sau leucemie mieloidă cronică (LMC), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), macroglobulinemia Waldstrom (MW), policitemie vera, tromboticemie esențială, cancer pancreatic, cancer urologic, cancer de vezică urinară, cancer colorectal, cancer de colon, cancerul mamar, cancer de prostată, cancer renal, cancer hepatocelular, cancer tiroidian, cancer colecistic, cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nemicrocelular, cancer pulmonar microcelular), cancer ovarian, cancer cervical, cancer gastric, cancer endometrial, cancer esofagian, cancer la cap și gât, melanom, cancer neuroendocrin, cancer la nivelul SNC, tumori cerebrale (de exemplu, gliomul, oligodendrogliomul anaplazic, glioblastomul multiform la adulți și astrocitomul anaplazic la adulți), cancer osos, sarcom de țesut moale, retinoblastoame, neuroblastoame, efuziuni peritoneale, efuziuni pleurale maligne, mezoteliom, tumori Wilms, neoplasme trofoblastice, hemangiopericitoame, sarcoame Kaposi, carcinom mixoid, carcinom cu celule rotunde, carcinom pavimentos, carcinoame pavimentoase esofagiene, carcinoame orale, cancere ale cortexului suprarenal, tumori producătoare de ACT, lupus eritematos sistemic (LES), miestenie gravis, sindromul Goodpasture, glomerulonefrită, hemoragie, hemoragie pulmonară, ateroscleroză, artrită reumatoidă (AR), artrită psoriazică, artrită monoarticulară, osteoartrită, artrită gutoasă, spondilită, boala Behcet, tiroidită autoimună, sindromul Renaud, encefalomielită diseminată acută, purpură trombocitopenică idiopatică cronică, scleroză multiplă (SM), sindromul Sjogren, anemiă hemolitică autoimună, desprindere a transplantului tisular, desprindere hiperacută a organelor transplantate, desprindere a alotransplantului, boală greșă-contra-gazdă, boli care implica diapedeza leucocitară, stări de boală datorate discraziei leucocitelor și a metastazelor, sindroame asociate cu transfuzia de granulocite, toxicitate indusă de citochine, sclerodermie, vasculită, astm, psoriazis, boală intestinală inflamatorie (de exemplu, boala intestinală inflamatorie cronică, colita ulceroasă, boala Crohn, enterocolita necrozantă), sindrom de intestin iritabil, dermatomiozită, boala Addison, boala Parkinson, boala Alzheimer, diabet, diabet zaharat de tip I, septicemie, șoc septic, șoc endotoxic, sepsis gram-negativ, sepsis gram-pozitiv și sindrom de șoc toxic, sindrom de lezare a mai multor organe secundar septicemiei, traumei, șoc hipovolemic, conjunctivită alergică, conjunctivită vernală și oftalmopatie tiroidiană, granulom eozinofilic, eczemă, bronșită cronică, sindrom de detresă respiratorie acută, rinită alergică, rinită acută, febră de fân, astm bronșic, silicoză, sarcoidoză pulmonară, pleurezie, alveolită, emfizem, pneumonie, pneumonie bacteriană, bronșiectazie și toxicitate pulmonară a oxigenului, leziune de reperfuzie a miocardului, creierului sau extremităților, leziune termică, fibroză chistică, formare a cicatricilor cheloide sau formare a țesutului cicatrizant, febră și mialgii datorate infecției și leziuni ale coloanei vertebrale sau a creierului din cauza unor traume minore, boli care implica diapedeza leucocitelor, hipersensibilitate acută, hipersensibilitate întârziată, urticarie, alergii alimentare, eritem solar al pielii, boală inflamatorie pelvină, uretrită, uveită, sinuzită, pneumopatie, encefalită, meningită, miocardită, nefrită, osteomielită, miozită, hepatită, hepatită alcoolică, gastrită, enterită, dermatită de contact, dermatită atopică, gingivită, apendicită, pancreatită, cholecistită și boală de rinichi polichistic.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având o tulburare alergică și/sau boală autoimună și/sau boli inflamatorii, și/sau o reacție inflamatorie acută prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, boala este selectată din grupul constând din lupus eritematos sistemic, miestenie gravis, sindromul Goodpasture, glomerulonefrită, hemoragie, hemoragie pulmonară, ateroscleroză, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită monoarticulară, osteoartrită, artrită gutoasă, spondilită, boala Behcet, tiroidită autoimună, sindromul Renaud, encefalomielită diseminată acută, purpură trombocitopenică idiopatică cronică, scleroză multiplă, sindromul Sjogren, anemie hemolitică autoimună, desprindere a transplantului tisular, desprindere hiperacută a organelor transplantate, desprindere a transplantului, boală greșă-contra-gazdă, boli care implica diapedeza leucocitelor, stări de boală datorate discraziei leucocitelor și a metastazelor, sindroame asociate cu transfuzia de granulocite, toxicitate indusă de citochine, sclerodermie, vasculită, astm, psoriazis, boală intestinală

inflamatorie cronică, colită ulcerativă, boala Crohn, enterocolită necrozantă, sindrom de intestin iritabil, dermatomiozită, boala Addison, boala Parkinson, boala Alzheimer, diabet, diabet zaharat de tip I, septicemie, șoc septic, șoc endotoxic, sepsis gram-negativ, sepsis gram-pozitiv și sindrom de șoc toxic, sindrom de lezare a mai multor organe secundar septicemiei, traumei, șoc hipovolemic, conjunctivită alergică, conjunctivită vernală și oftalmopatie tiroidiană, granulom eozinofilic, eczemă, bronșită cronică, sindrom de detresă respiratorie acută, rinită alergică, rinită acută, febră de fân, astm bronșic, silicoză, sarcoidoză pulmonară, pleurezie, alveolită, emfizem, pneumonie, pneumonie bacteriană, bronșiectazie și toxicitate pulmonară a oxigenului, leziune de reperfuție a miocardului, creierului sau extremităților, leziune termică, fibroză chistică, formare a cicatricilor cheloide sau formare a țesutului cicatrizant, febră și mialgii datorate infecției și leziuni ale coloanei vertebrale sau a creierului din cauza unor traume minore, boli care implica diapedeza leucocitelor, hipersensibilitate acută, hipersensibilitate întârziată, urticarie, alergii alimentare, eritem solar al pielii, boală inflamatorie pelvină, uretrită, uveită, sinuzită, pneumopatie, encefalită, meningită, miocardită, nefrită, osteomielită, miozită, hepatită, hepatită alcoolică, gastrită, enterită, dermatită de contact, dermatită atopică, gingivită, apendicită, pancreatită, cholecistită și boală de rinichi polichistic.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având o boală autoimună selectată din grupul constând din lupus eritematos sistemic, miestenie gravis, artrită reumatoidă, encefalomielită diseminată acută, purpură trombocitopenică idiopatică, scleroză multiplă, sindromul Sjogren, psoriazis, anemie hemolitică autoimună, astm, colită ulceroasă, boala Crohn, boală de intestin iritabil, boală pulmonară obstructivă cronică, prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, boala autoimuna are reacții imune excesive sau distructive, cum ar fi astmul, artrita reumatoidă, scleroza multiplă, boala pulmonară obstructivă cronică sau lupus eritematos sistemic.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având artrită reumatoidă, prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

Syk este un inhibitor cunoscut al apoptozei în limfom cu celule B. Apoptoza defectivă contribuie la patogeniza și rezistența la medicamente a leucemiilor și limfoamelor umane. Astfel, invenția se referă, de asemenea, la o metodă de promovare sau de inducere a apoptozei celulelor care exprimă Syk cuprinzând punerea în contact a celulei cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având cancer selectat din grupul constând din carcinom, sarcom, melanom, limfom și leucemie. În unele exemple de realizare cancerul este o tumoră solidă sau o malignitate hematologică.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având o boală malignă hematologică selectată din grupul constând din limfom cu limfocite mici, limfom non-Hodgkin, limfom non-Hodgkin indolent, iLNH refractar, limfom cu celule de manta, limfom folicular, limfom limfoplasmocitar, limfom de zonă marginală, limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic, limfom cu celule B de zonă marginală splenică (+/- limfocite vilozite), limfom de zonă marginală nodal (+/- celule B monocitoide), limfom cu celule B de zonă marginală extranodal de tipul țesutului limfoid asociat mucoaselor, limfom cu celule T cutanate, limfom cu celule T extranodal, limfom cu celule mari anaplazice, limfom cu celule T angioimunoblastic, micoză fungoidă, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, limfom mediastinal cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom efuziune primar, limfom cu celule mici neclivate, limfomul Burkitt, mielom multiplu, plasmocitom, leucemie limfocitară acută, leucemie limfoblastică acută cu celule T, leucemie limfoblastică acută cu celule B, leucemie prolimfocitară cu celule B, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară cronică, leucemie mielomonocitară juvenilă, boală reziduală minimă, leucemie cu celule păroase, mielofibroză primară, mielofibroză secundară, leucemie mieloidă cronică, sindrom mielodisplazic, boală mieloproliferativă și macroglobulinemia Waldenström.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având cancer, în care cancerul este leucemie sau limfom, prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, cancerul este selectat din grupul constând din leucemie limfocitară acută, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară cronică, limfom cu limfocite mici, sindrom mielodisplazic, boală mieloproliferativă, leucemie mieloidă cronică, mielom multiplu, limfom non-Hodgkin indolent, iLNH refractar, limfom non-Hodgkin, limfom cu celule de manta, limfom folicular, macroglobulinemia Waldenström, limfom cu celule T, limfom cu celule B, și limfom difuz cu celule B mari. Într-un exemplu de realizare, cancerul este leucemie limfoblastică acută cu celule T sau leucemie limfoblastică acută cu celule B. Limfomul non-Hodgkin cuprinde boli ale celulelor B indolente, care includ, de exemplu, limfomul folicular, limfomul limfoplasmocitar, macroglobulinemia Waldenström și limfomul de zonă marginală, precum și limfoamele agresive, care includ, de exemplu, limfomul Burkitt, limfomul difuz cu celule B mari și limfomul cu celule de manta. Într-un exemplu de realizare, cancerul este limfom non-Hodgkin.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având o boală malignă hematologică prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În exemplele de realizare specifice, malignitatea hematologică este leucemie (de exemplu, leucemie limfocitară cronică) sau limfom (de exemplu, limfom non-Hodgkin).



În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având leucemie limfocitară cronică prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În unele exemple de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unui subiect având o tumoare solidă prin administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, tumoarea solidă este de la un cancer selectat din grupul constând din cancer pancreatic, cancer urologic, cancerul de vezică urinară, cancer colorectal, cancer de colon, cancer mamar, cancer de prostată, cancer renal, cancer hepatocelular, cancer tiroidian, cancer cholecistic, cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nemicrocelular, cancer pulmonar microcelular), cancer ovarian, cancer de col uterin, cancer gastric, cancer endometrial, cancer esofagian, cancer al capului și gâtului, melanom, cancer neuroendocrin, cancer al sistemului nervos central, tumori cerebrale (de exemplu, gliom, oligodendrogliom anaplastic, glioblastom multiform la adulți și astrocitomul anaplastic la adulți), cancer osos, sarcom de țesut moale, retinoblastoame, neuroblastoame, efuziuni peritoneale, efuziuni pleurale maligne, mesoteliome, tumori Wilms, neoplasme trofoblastice, hemangiopericitoame, sarcoame Kaposi, carcinom mixoid, carcinom cu celule rotunde, carcinoame pavimentoase, carcinoame pavimentoase esofagiene, carcinoame orale, cancere ale cortexului suprarenal și tumori producătoare de ACT. În unele exemple de realizare, tumoarea solidă este cancer pulmonar nemicrocelular, cancer pulmonar macrocelular, cancer de colon, cancer al sistemului nervos central, melanom, cancer ovarian, cancer renal, cancer de prostată și cancer mamar.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus astfel cum este descris în prezenta descriere, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau stări astfel cum sunt descrise în prezenta descriere, de exemplu un cancer (inclusiv carcinom, sarcom, melanom, limfom și leucemie), o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratament descrisă în această descriere.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus astfel cum este descris în prezenta descriere, de exemplu, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru utilizare la fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau stări astfel cum sunt descrise în prezenta descriere, de exemplu un cancer (inclusiv carcinom, sarcom, melanom, limfom și leucemie), o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută.

#### *Subiecți*

Oricare dintre metodele de tratament prezentate pot fi utilizate pentru a trata un subiect care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută sau un cancer.

În unele dintre exemplele de realizare a oricărei dintre metodele prezentate în prezenta descriere, subiectul este un om care prezintă riscul dezvoltării unui cancer (de exemplu, un om care este predispus genetic sau în alt mod de a dezvolta un cancer) și care are sau nu a fost diagnosticat cu cancerul. Astfel cum este utilizat în prezenta descriere, un subiect „cu risc sporit” este un subiect care este cu risc sporit de a dezvolta cancer (de exemplu, o boală malignă hematologică). Subiectul poate sau nu poate avea boala detectabilă și poate sau nu poate prezenta boala detectabilă înainte de metodele de tratament descrise în prezenta descriere. Un subiect cu risc sporit poate avea unul sau mai mulți așa-numiți factori de risc, care sunt parametri măsurabili care se corelează cu dezvoltarea cancerului, astfel cum este descris în prezenta descriere. Un subiect care are unul sau mai mulți dintre acești factori de risc are o probabilitate mai mare de a dezvolta cancer decât un individ fără acest(ști) factor(i) de risc.

Acești factori de risc pot include, de exemplu, vârsta, sexul, rasa, dieta, anamneza bolii anterioare, prezența unei boli precursoare, considerațiile genetice (de exemplu, ereditare) și acțiunea factorilor mediului ambiant. În unele exemple de realizare, un subiect cu risc sporit de cancer include, de exemplu, un subiect a cărui rude au suferit de această boală, iar cei a căror risc este determinat prin analiza markerilor genetici sau biochimici. Anamneza de a avea cancer poate fi, de asemenea, un factor de risc pentru cazuri de recurență a cancerului.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) care prezintă unul sau mai multe simptome asociate cu cancerul (de exemplu, o malignitate hematologică). În unele exemple de realizare, subiectul este într-un stadiu incipient al cancerului. În alte exemple de realizare, subiectul este într-un stadiu avansat al cancerului.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om), care urmează unul sau mai multe tratamente standard pentru tratarea cancerului (de exemplu, o boală malignă hematologică), cum ar fi chimioterapie, radioterapie, imunoterapie și/sau intervenție chirurgicală. Astfel, în unele exemple de realizare anterioare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, administrate înainte, în timpul sau după administrarea chimioterapiei, radioterapiei, imunoterapiei și/sau intervenției chirurgicale. Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) care este „refractor” la un tratament de cancer sau care se află în „recidiva” după un tratament pentru cancer (de exemplu, o boală malignă hematologică). Un subiect „refractor” la un tratament anticancer înseamnă ca acesta nu răspunde la tratamentul special, de asemenea, menționat ca fiind rezistent. Cancerul poate fi rezistent la tratamentul de la începutul tratamentului sau poate deveni rezistent în timpul tratamentului, de exemplu după ce tratamentul a demonstrat un anumit efect asupra cancerului, dar nu suficient pentru a fi considerat o remisiune sau remisiune parțială. Un subiect în „recidiva” înseamnă că cancerul a revenit sau semnele și simptomele de cancer au revenit după o perioadă de

îmbunătățire, de exemplu după ce un tratament a demonstrat reducerea efectivă a cancerului, cum ar fi după ce un subiect este în remisiune sau remisiune parțială.

În unele exemple de realizare, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la cel puțin un tratament anticancer sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin un tratament anticancer, sau ambele (i) și (ii). În unele dintre exemplele de realizare, subiectul este refractar la cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticancer (inclusiv, de exemplu, chimioterapii standard sau experimentale).

În unele exemple de realizare, subiectul este refractar la cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticancer (inclusiv, de exemplu, chimioterapia standard sau experimentală) selectate dintre fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agenți de alchilare, alemtuzumab și alte tratamente chimioterapice, cum ar fi CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamidă hiperfractionată, vincristină, doxorubicină, dexametazonă, metotrexat, citarabină); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă); R-FCM (rituximab, fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă); bortezomib și rituximab; temsirolimus și Velcade®; Iod-131 tositumomab (Bexxar®) și CHOP; CVP (ciclofosfamidă, vincristină, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozidă); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab); FR (fludarabină, rituximab); și D.T. APCE (dexametazonă, talidomidă, cisplatină, Adriamicin®, ciclofosfamidă, etopozidă); și idelalisib.

Alte exemple de tratamente chimioterapice (inclusiv chimioterapii standard sau experimentale) sunt descrise mai jos. În plus, tratamentul anumitor limfoame este revizuit în [Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma". *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294]. Tabloul incidenței limfomului în Statele Unite ale Americii este prezentat în [Morton, L.M., *et al.* "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276].

De exemplu, tratamentul limfoamelor non-Hodgkin (LNH), în special de origine B-celulare, includ utilizarea anticorpilor monoclonali, metodelor de chimioterapie standard (de exemplu, CHOP, CVP, FCM, MCP și altele asemenea), radioimunoterapia și combinații ale acestora, în special integrarea unei terapii cu anticorpi cu chimioterapie. Exemplele de anticorpi monoclonali neconjugați pentru limfom non-Hodgkin / cancer B-celulare includ rituximab, alemtuzumab, anticorpii anti-CD20 umani sau umanizați, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 și anti-CD74. Exemplele de agenți anticorpi experimentali utilizați în tratamentul limfomului non-Hodgkin / cancerelor B-celulare includ ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab și bevacizumab. Exemplele de scheme standard de chimioterapie pentru limfom non-Hodgkin / cancer B-celulare includ CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison), FCM (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă), CVP (ciclofosfamidă, vincristină și prednison), MCP (mitoxantronă, clorambucil și prednisolon), R-CHOP (rituximab plus CHOP), R-FCM (rituximab plus FCM), R-CVP (rituximab plus CVP) și R-MCP (R-MCP). Exemplele de radioimunoterapie pentru limfom non-Hodgkin / cancer B-celulare includ ibritumomab tiuxetan Itriu-90-marcat și tositumomab Iod-131-marcat.

Într-un alt exemplu, tratamentele terapeutice pentru limfom cu celule de manta (LCM) includ chimioterapii combinate precum CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison), hiperCVAD (ciclofosfamidă hiperfractionată, vincristină, doxorubicină, dexametazonă, metotrexat, citarabină) și FCM (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă). În plus, aceste scheme pot fi suplimentate cu anticorpii monoclonali rituximab (Rituxan) pentru a forma terapii combinate R-CHOP, hiperCVAD-R și R-FCM. Alte metode includ combinarea oricărei dintre terapiile menționate anterior cu transplantul de celule stem sau tratamentul cu ICE (ifosfamidă, carboplatină și etopozidă). Alte metode de tratament al limfomului cu celule de manta includ imunoterapia, cum ar fi utilizarea anticorpilor monoclonali ca Rituximab (Rituxan). Rituximab poate fi utilizat pentru tratarea cancerului B-celular indolent, inclusiv a limfomului de zonă marginală, MW, LLC și a limfomului cu limfocite mici. O metodă modificată este radioimunoterapia, în care un anticorp monoclonal este combinat cu o particulă de radioizotop, cum ar fi Iod-131 tositumomab (Bexxar®) și Itriu-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). Într-un alt exemplu, Bexxar® este utilizat în tratamentul secvențial cu CHOP. Un alt exemplu de imunoterapie include utilizarea vaccinurilor anticanceromatoase, care se bazează pe natura genetică a tumorii unui subiect individual. Un exemplu de vaccin anti-limfom este GTO-99 (MiVax®). Cu toate acestea, alte metode de tratament al limfomului cu celule de manta includ transplantul autolog de celule stem cuplat cu doze mari de chimioterapie, sau tratamentul limfomului cu celule de manta include administrarea inhibitorilor proteazomului, cum ar fi Velcade® (bortezomib sau PS-341), sau a agenților de antiangiogeneză, cum ar fi talidomida, în special în combinație cu Rituxan. O altă metodă de tratament este administrarea medicamentelor care duc la degradarea proteinei Bcl-2 și creșterea sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, cum ar fi oblimersen (Genasense) în combinație cu alți agenți chimioterapeutici. O altă metodă de tratament include administrarea inhibitorilor mTOR, care pot duce la inhibarea creșterii celulare și chiar moartea celulelor; un exemplu nelimitativ este Temsirolimus (CCI-779) și Temsirolimus în combinație cu Rituxan®, Velcade® sau alți agenți chimioterapeutici.

Alte terapii recente au fost dezvăluite pentru LCM [*Nature Reviews*; Jares, P. 2007]. Astfel de exemple includ Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), Stiril sulfone, Obatoclox (GX15-070), TRAIL, anticorpi anti-TRAIL DR4 și DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, Curcumina, Vorinostat (SAHA), Talidomida, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013) și Geldanamycin (17-AAG).

Exemple de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata macroglobulinemia Waldenstrom (MW) includ perifozină, bortezomib (Velcade®), rituximab, citrat de sildenafil (Viagra®), CC-5103, talidomidă, epratuzumab (anticorp hLL2-anti-CD22 umanizat), simvastatină, enzastaurină, campat-1H, dexametazonă, DT APCE, oblimersen, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, alemtuzumab, beta aletină, ciclofosamidă, clorhidrat de doxorubicină, prednison, sulfat de vincristină, fludarabină, filgrastim, melfalan, interferon alfa recombinant, carmustină, cisplatină, ciclofosamidă, citarabină, etopozidă, melfalan, Dolastatina 10, indiu In 111 anticorp monoclonal MN-14, itriu I 90 epratuzumab umanizat, globulină anti-timocit, busulfan, ciclosporină, metotrexat, micofenolat mofetil, limfocite alogene terapeutice, Itriu I 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatină, tiotepa, paclitaxel, aldesleukină, interferon alfa recombinant, docetaxel, ifosfamidă, mesna, interleuchină-12recombinantă, interleuchină-11recombinantă, inhibitor de proteină familială Bcl-2 ABT-263, denileuchină difitox, tanespimicină, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligand recombinant flt3, trombopoietină umană recombinantă, celule ucigase limfochin-activate, amifostină trihidrat, aminocampotecină, clorhidrat de irinotecan, acetat de caspofungină, clofarabină, epoetină alfa, nelarabină, pentostatina, sargarmostim, vinorelbina ditartrat, vaccin peptidic analog WT-1, WT1 126-134 vaccin peptidic, fenretinid, ixabepilon, oxaliplatină, anticorp monoclonal CD19, anticorp monoclonal CD20, acizi grași omega-3, clorhidrat de mitoxantronă, acetat de octreotid, tositumomab și iod I-131 tositumomab, motexafin gadolinu, trioxid de arsen, tipifarnib, complex HSPPC-96 tumoare-derivat autolog uman, veltuzumab, briostatina 1 și clorhidrat de doxorubicină lipozomală PEGilat, și orice combinație a acestora.

Exemplele de proceduri terapeutice utilizate pentru tratarea MW includ transplantul de celule stem din sângele periferic, autotransplantul de celule stem hematopoietice, autotransplantul de măduvă osoasă, terapia cu anticorpi, terapia biologică, terapia cu inhibitor al enzimei, iradierea totală a corpului, infuzia celulelor stem, ablatia maduvei osoase cu suport de celule stem, transplantul de celule stem din sângele periferic *in vitro*-tratate, transplantul de sânge din cordonul ombilical, metoda imunoenzimatică, studiul farmacologic, gamaterapia cu izotopi radioactivi de cobalt-60 prin transfer liniar de energie scăzut (low-LET cobalt-60 gamma rai terapi), bleomicina, intervențiile chirurgicale convenționale, radioterapia și transplantul de celule stem hematopoietice alogene nonmieloablative.

Exemplele de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata limfomul difuz cu celule B mari (LDCBM) cu terapii medicamentoase [Blood 2005 Abramson, J] includ ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison, anti-anticorpi monoclonali CD20, etopozida, bleomicina, mulți dintre agenții listați pentru Waldenstrom, și orice combinație a acestora, cum ar fi ICE și R-ICE.

Exemplele de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata leucemia limfocitară cronică (LLC) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) includ Clorambucilul (Leukeran), Ciclofosfamida (Ciloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), Fludarabina (Fludara), Pentstatina (Nipent), Cladribina (Leustarin), Doxorubicina (Adriamicin®, Adriblastine), Vincristina (Oncovin), Prednisonul, Prednisolonul, Alemtuzumabul (Campat, MabCampat), mulți dintre agenții menționați pentru Waldenstrom, și chimioterapia și chemoimunoterapia combinată, inclusiv schema combinată comună: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisonul); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatina, etopozida); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabul); și FR (fludarabina, rituximabul).

Într-un alt aspect, invenția prevede o metodă de sensibilizare a unui subiect (de exemplu, un om) care este (i) refractar la cel puțin un tratament chimioterapic sau (ii) în recidivă după tratamentul cu chimioterapie, sau ambele (i) și (ii), în care metoda include administrarea compozițiilor farmaceutice (inclusiv, de exemplu, a tabletelor și formelor medicamentoase unificate) descrise în prezentul document la subiect. Un subiect care este sensibilizat este un subiect care este receptiv la tratamentul care implică administrarea compozițiilor farmaceutice (inclusiv, de exemplu, a tabletelor și formelor medicamentoase unificate) descrise în prezentul document, sau care nu a dezvoltat rezistență la un astfel de tratament.

Într-un alt aspect, invenția prevede în prezentul document metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) pentru un cancer, cu comorbiditate, în care tratamentul este eficace pentru tratarea comorbidității. O „comorbiditate” pentru cancer este o boală care apare în același timp cu cancerul.

În unele exemple de realizare, invenția prevede în prezentul document metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) pentru leucemie limfocitară cronică (LLC), cu comorbiditate, în care tratamentul este eficace pentru tratarea comorbidității. Mulți subiecți cu LLC vor avea una sau mai multe alte boli, de exemplu boli care afectează sistemul tensiunii arteriale, sistemele vascular și cardiac, sistemul endocrin și metabolic, sistemul genitourinar, sistemul artromuscular, sistemul respirator, sistemul neurologic, sistemele gastrointestinale superior și inferior, sistemul psihiatric, sistemele urechii, nasului și gâtului, sistemul renal sau sistemul hepatic. Morbiditățile specifice ale LLC includ, dar nu sunt limitate la, unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamar, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă vulvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită [Satram-Hoang et al., *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Turmes et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1): 49-56)].

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al unei comorbidități a LLC la un subiect (de exemplu, un om), în care metoda include administrarea compozițiilor farmaceutice (inclusiv, de exemplu, a tabletelor și formelor medicamentoase unificate) descrise în prezentul document la subiect. În unele exemple de realizare, comorbiditatea

este selectată din grupul constând din unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamar, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă vulvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită.

#### *Monoterapia și terapiile combinate*

Invenția prevede metode de tratament în care un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este singurul agent terapeutic administrat la subiect. Invenția prevede, de asemenea, metode de tratament în care un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este dat unui subiect în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi suplimentari. Atât monoterapia, cât și terapiile combinate sunt destinate și descrise pentru utilizare în metodele detaliate în prezentul document, cum ar fi într-o metodă de tratament al oricărei dintre bolile sau stările detaliate în prezentul document și pentru utilizare cu orice subiect detaliat în prezentul document.

#### *Monoterapia*

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute include administrarea la un subiect care necesită aceasta a unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în care subiectul nu urmează terapia pentru aceiași boală sau stare cu un alt agent sau procedură.

În unele exemple de realizare în care compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este administrat ca o monoterapie la subiectul care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea un cancer, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la cel puțin o terapie anticanceroasă sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie anticanceroasă, sau ambele (i) și (ii). În unele dintre exemplele de realizare, subiectul este refractar la cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticanceroase (inclusiv, de exemplu, chimioterapii standard sau experimentale). De exemplu, în unele exemple de realizare, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la o terapie cu utilizarea unui anticorp anti-CD20, a unui agent de alchilare (de exemplu, bendamustina), a unui analog purinic (de exemplu, fludarabina), a unei antracicline, sau a oricărei combinații a acestora; (ii) în recidivă după tratamentul cu un anticorp anti-CD20, un agent de alchilare (de exemplu, bendamustina), un analog purinic (de exemplu, fludarabina), o antraciclină sau orice combinație a acestora, sau ambele (i) și (ii).

Un subiect uman care este refractar la cel puțin o terapie anticanceroasă și/sau se află în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie anticanceroasă, astfel cum este descris mai sus, putea fi supus unei sau mai multor terapii anterioare. În unele exemple de realizare, astfel de subiecți au urmat una, două, trei sau patru, sau cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru sau cel puțin cinci, sau între una și zece, între una și nouă, între una și opt, între una și șapte, între una și șase, între una și cinci, sau între una și patru terapii anticanceroase înainte de tratament cu utilizarea metodelor descrise în prezentul document (de exemplu, înainte de administrarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, ca o monoterapie).

Trebuie să se înțeleagă faptul că atunci când un subiect (de exemplu, un om) este tratat cu compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, ca o monoterapie, subiectul poate urma, de asemenea, una sau mai multe alte terapii care nu sunt terapii anticanceroase.

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al unei comorbidități a unui cancer, inclusiv, dar fără a se limita la LLC, într-un subiect (de exemplu, un om) care a fost diagnosticat cu cancer, de exemplu LLC, în care metoda include administrarea unei terapii pentru tratamentul comorbidității în combinație cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia la subiect.

În unele exemple de realizare, comorbiditatea este selectată din grupul constând din unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamar, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă vulvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită.

#### *Terapiile combinate*

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute include administrarea la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta a unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, împreună cu un al doilea agent activ, care poate fi util pentru tratarea unui cancer, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute. De exemplu, al doilea agent poate fi un agent anti-inflamator. Tratamentul cu al doilea agent activ poate fi până la, concomitent cu sau după tratamentul cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. În unele exemple de realizare, un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, este combinat cu un alt agent activ într-o singură formă medicamentoasă. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la un produs care conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau

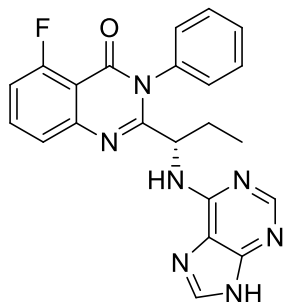
co-cristal ale acestuia, și un agent terapeutic suplimentar ca un preparat combinat pentru utilizare secvențială, separată sau simultană în terapie, de exemplu o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute.

Invenția prevede, de asemenea, în prezentul document metode de tratament în care compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, administrate la un subiect (de exemplu, un om) care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea un cancer este administrat subiectului în combinație cu una sau mai multe terapii, inclusiv una sau mai multe dintre terapiile anticanceroase descrise mai sus. Astfel, în unele exemple de realizare, metoda de tratament al cancerului la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta, include administrarea la un subiect a unei cantități eficiente de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, împreună cu una sau mai multe terapii suplimentare, care pot fi utile pentru tratarea cancerului. Una sau mai multe terapii suplimentare pot implica administrarea unui sau mai multor agenți terapeutici. Terapeuticele anticanceroase adecvate care pot fi utilizate în combinație cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, includ, dar nu sunt limitate la, unul sau mai mulți agenți selectați din grupul constând din agenți chimioterapeutici (de exemplu, mitomicină C, carboplatină, taxol, cisplatină, paclitaxel, etopozid, doxorubicină), agenți antitumorali radioterapeutici, inhibitori ai topoizomerazei I (egcamptotesin sau topotecan), inhibitori ai topoizomerazei II (de exemplu, daunomicină și etopozid), agenți de alchilare (de exemplu, ciclofosamidă, melfalan și BCNU), agenți direcționați către tubulină (de exemplu, taxol și vinblastină), inhibitori ai PI3K (de exemplu, compușii A, B și sub C de mai jos), inhibitori ai lizil-oxidazei 2 și agenți biologici (de exemplu, anticorpi, cum ar fi anticorp anti-CD20, IDEC 8, imunotoxine și citochine).

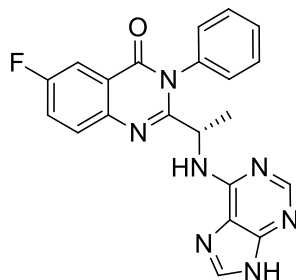
În unele exemple de realizare, metoda de tratament al cancerului la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta, cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, cu una sau mai multe terapii suplimentare selectate din grupul constând din fludarabină, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab, ciclofosamidă, clorambucil, doxorubicină, hidroclozură de doxorubicină, vincristină, sulfat de vincristină, melfalan, busulfan, carmustină, prednison, prednisolon, dexametazon, metotrexat, citarabină, mitoxantrona, hidroclozură de mitoxantrona, bortezomib, temsirolimus, carboplatină, etoposidă, talidomidă, cisplatină, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, anti-CD74, ofatumumab, ha20, PRO131921, CHIR-12.12, apolizumab, milatuzumab, bevacizumab, ibritumomab tiuxetan itriu-90-marcant, tositumomab, iod-131 tositumomab, ifosamidă, vaccin GTP-99, oblimersen, flavopiridol, PD0332991, R-roscovitină, stirilsulfone, Obatoclast, TRAIL, anti-TRAIL DR4 și anticorpi DR5, Everolimus, BMS-345541, Curcumină, Vorinostat, lenalidomidă, geldanamycină, perifosină, citrat de sildenafil, CC-5103, simvastatină, enzastaurină, campat-1H, DT PACE, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, beta aletină, filgrastim, interferon recombinant alfa, dolastatină 10, indiu In 111 anticorp monoclonal MN-14, anti-timocit globulină, ciclosporină, micofenolat mofetil, limfocite alogene terapeutice, tacrolimus, tiotepa, paclitaxel, aldesleukină, docetaxel, ifosamidă, mesna, interleuchină-12 recombinantă, interleuchină-11 recombinantă, ABT-263, denileuchină difitox, tanespimicină, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligandul recombinant flt3, trombopoietină recombinantă umană, celule ucigașe limfochin-activate, amifostină trihidrat, aminocampotecină, hidroclozură de irinotecan, acetat de caspofungină, clofarabină, epoetină alfa, nelarabină, pentostatină, sargramostim, vinorelbina ditratat, vaccin peptidic analog WT-1, vaccin peptidic WT1 126-134, fenretinid, ixabepilon, oxaliplatină, anticorp monoclonal CD19, anticorp monoclonal CD20, acizi grași omega-3, acetat de octreotid, gadolinium motexafin, trioxid de arsen, tipifarnib, complex HSPPC-96 tumoare-derivat autolog uman, veltuzumab, briostatina 1, hidroclozură lipozomală PEGilată, transplant de celule stem din sângele periferic, autotransplant de celule stem hematopoietice, autotransplant de măduvă osoasă, infuzie a celulelor stem, ablație a măduvei osoase cu suport de celule stem, transplant de celule stem din sângele periferic tratate *in vitro*, transplant de sânge din cordonul ombilical, gammaterapie cu izotopi radioactivi de cobalt-60 prin transfer liniar de energie scăzut (low-LET cobalt-60 gamma ray therapy), bleomicină, intervenții chirurgicale convenționale, radioterapie și transplant de celule stem hematopoietice alogene nonmieloablative.

În unele exemple de realizare, una sau mai multe terapii implică utilizarea unui inhibitor al fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K), inclusiv, de exemplu, Compușii A, B sau C, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestor compuși. Structurile Compușilor A, B și C sunt prezentate mai jos.

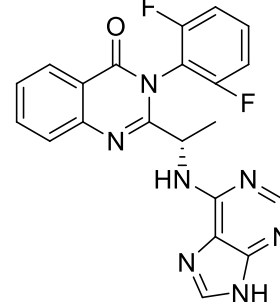
Compusul A



Compusul B



Compusul C



În alte exemple de realizare a metodelor descrise mai sus implică utilizarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în combinație cu una sau mai multe terapii suplimentare, una sau

mai multe terapii suplimentare este alta decât o terapie cu utilizarea Compusului A, Compusului B sau Compusului C, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestor compuși. Într-un exemplu de realizare a metodelor descrise mai sus care implică utilizarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în combinație cu una sau mai multe terapii suplimentare, una sau mai multe terapii suplimentare este alta decât o terapie cu utilizarea Compusului A sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestor compuși. Într-un alt exemplu de realizare a metodelor descrise mai sus care implică utilizarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în combinație cu una sau mai multe terapii suplimentare, una sau mai multe terapii suplimentare este alta decât o terapie cu utilizarea Compusului B sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un alt exemplu de realizare a metodelor descrise mai sus care implică utilizarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în combinație cu una sau mai multe terapii suplimentare, una sau mai multe terapii suplimentare este alta decât o terapie cu utilizarea Compusului C sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al lizil-oxidazei 2 (LOXL2) sau o substanță care se leagă la LOXL2, inclusiv, de exemplu, un anticorp monoclonal umanizat (mAb) cu un izotip IgG4 de imunoglobulină direcționat împotriva LOXL2 uman.

Compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate fi utili ca agenți de chemosensibilizare, și, prin urmare, poate fi util în combinație cu alte medicamente chimioterapice, în special, medicamentele care induc apoptoza.

O metodă de creștere a sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, care cuprinde administrarea la un subiect (de exemplu, un om) care urmează chimioterapia a unui agent chimioterapeutic, împreună cu un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, într-o cantitate suficientă pentru a crește sensibilitatea celulelor canceroase la agentul chimioterapeutic este de asemenea prezentată în prezenta descriere. Exemplele de alte medicamente chimioterapice care pot fi utilizate în combinație cu entități chimice descrise în prezentul document includ inhibitori ai topoizomerazei I (camptotesină sau topotecan), inhibitori ai topoizomerazei II (de exemplu, daunomicină și etopozidă), agenți de alchilare (de exemplu, ciclofosamidă, melfalan și BCNU), agenți direcționați către tubulină (de exemplu, taxol și vinblastină) și agenți biologici (de exemplu, anticorpi, cum ar fi anticorp anti CD20, IDEC 8, imunotoxine și citochine). Într-un exemplu de realizare a metodei de creștere a sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, agentul chimioterapeutic este altul decât Compusul A sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un alt exemplu de realizare a metodei de creștere a sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, agentul chimioterapeutic este altul decât Compusul B sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Într-un alt exemplu de realizare a metodei de creștere a sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, agentul chimioterapeutic este altul decât Compusul C sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, se utilizează în combinație cu Rituxan® (Rituximab) sau alți agenți care lucrează prin epuizarea selectivă a CD20+B celulelor.

Incluse în prezenta descriere sunt metode de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau boli autoimune și/sau inflamatorii, și/sau a unei reacții inflamatorii acute care cuprinde administrarea la un subiect care necesită aceasta a unei cantități eficiente de un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în combinație cu un agent anti-inflamator. Agenții anti-inflamatori includ, dar nu se limitează la AINS, inhibitori specifici și COX-2 nespecifici ai enzimei ciclooxigenaza, compuși cu aur, corticosteroizi, metotrexat, antagoniști ai receptorului factorului de necroză tumorală (TNF), imunosupresoare și metotrexat. Exemplele de AINS includ, dar nu sunt limitate la ibuprofen, flurbiprofen, naproxen și naproxen sodic, diclofenac, combinații de diclofenac sodic și misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacină, etodolac, fenoprofen calcic, ketoprofen, nabumetonă sodică, sulfasalazină, tolmetină sodică și hidroxiclorochină. Exemplele de AINS includ, de asemenea, inhibitori specifici COX-2 (de exemplu, un compus care inhibă COX-2 cu o IC<sub>50</sub> care este cel puțin de 50 de ori mai mică decât IC<sub>50</sub> pentru COX-1), cum ar fi celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib și/sau rofecoxib.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul antiinflamator este un salicilat. Salicilații includ dar nu sunt limitați la acid acetilsalicilic sau aspirină, salicilat de sodiu, și salicilați de colină și de magneziu. Agentul antiinflamator poate fi, de asemenea, un corticosteroid. De exemplu, corticosteroizii pot fi aleși dintre cortizon, dexametazonă, metilprednisolon, prednisolon, prednisolon sodiu fosfat și prednison. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic antiinflamator este un compus de aur, cum ar fi aurotiomalat de sodiu sau auranofin. În unele exemple de realizare, agentul antiinflamator este un inhibitor metabolic, cum ar fi un inhibitor al dihidrofolatreductazei, cum ar fi metotrexat sau un inhibitor al dihidroorotatdehidrogenazei, cum ar fi leflunomidă.

În unele exemple de realizare, sunt utilizate combinații în care cel puțin un compus antiinflamator este un anticorp monoclonal anti-C5 (cum ar fi eculizumab sau pexelizumab), un antagonist al TNF, cum ar fi entanercept, sau infliximab, care este un anticorp monoclonal alfa anti-TNF.

În unele exemple de realizare, sunt utilizate combinații în care cel puțin un agent terapeutic este un compus imunosupresor, cum ar fi metotrexat, leflunomidă, ciclosporină, tacrolimus, azatioprină sau micofenolat de mofetil.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la metode de tratament în care compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, administrate la un subiect (de exemplu, un om) care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea o boală autoimună este administrat subiectului în combinație cu unul sau

mai mulți agenți anti-inflamatori sau imunosupresori selectați din grupul constând din ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, naproxen sodic, diclofenac, diclofenac sodic, misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacină, etodolac, fenoprofen calcic, ketoprofen, nabumetonă sodică, sulfasalazină, tolmetină sodică, hidroxiclorochină, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxibul, etoricoxib, rofecoxib, acid acetilsalicilic, salicilat de sodiu, salicilat de colină, salicilat de magneziu, cortizon, dexametazona, metilprednisolon, prednisolon, prednisolon sodiu fosfat, prednison, tiomalat de sodiu aur, auranofin, metotrexat, dihidroorotat de leflunomidă, leflunomidă, ciclosporină, tacrolimus, azatioprină, micofenolat de mofetil, eculizumab, pexelizumab, entanercept și infliximab. Trebuie să se înțeleagă că orice combinații ale agenților terapeutici suplimentari descriși mai sus pot fi utilizate, ca și cum fiecare și orice combinație a fost enumerată în mod individual. De exemplu, în anumite exemple de realizare, agenții terapeutici suplimentari includ un inhibitor al PI3K și un inhibitor al LOXL2.

#### *Compoziții farmaceutice și administrarea*

Compușii cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sunt administrați de obicei sub formă de compoziții farmaceutice. Prin urmare, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, unul sau mai mulți dintre compușii descriși sau o sare acceptabilă farmaceutic, un co-cristal acceptabil farmaceutic sau ester acceptabil farmaceutic ai acestuia, și unul sau mai mulți vehiculi acceptabili farmaceutic, cum ar fi excipienți, purtători, inclusiv diluanți inerti solizi și materialele de umplutură, diluanți, inclusiv soluții sterile apoase și diferiți solvenți organici, potențiatori de penetrare, solubilizatori și adjuvanți. Compozițiile farmaceutice pot fi administrate singure sau în combinație cu alți agenți terapeutici. Astfel de compoziții sunt preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17t Ed. (1985); Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)].

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate în doze unice sau multiple prin oricare dintre modurile acceptate de administrare a agenților având utilizări similare, de exemplu, astfel cum este descris în acele brevete și cereri de brevete încorporate prin referință, inclusiv căile rectală, bucală, intranasală și transdermică, prin injecție intraarterială, intravenos, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutanat, oral, local, ca un inhalant sau printr-un dispozitiv impregnat sau acoperit cum ar fi un stent, de exemplu, sau un polimer cilindric arteră-inserat.

Un mod de administrare este parenteral, în special prin injecție. Formele în care compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi încorporate pentru administrarea prin injecție includ suspensii apoase sau uleioase sau emulsii, cu ulei de susan, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac sau ulei de arahide, precum și elixiruri, manitol, dextroză sau o soluție apoasă sterilă, și vehicule farmaceutice similare. Soluțiile apoase saline pot fi utilizate în mod convențional pentru injecție. Etanol, glicerol, propilen glicol, polietilenglicol lichid și altele asemenea (și amestecurile adecvate ale acestora), derivați de ciclodextrină și uleiuri vegetale pot fi de asemenea utilizate. Fluiditatea adecvată poate fi menținută, de exemplu, prin utilizarea unei acoperiri, cum ar fi lecitina, prin menținerea dimensiunii necesare a particulei în cazul dispersiei și prin utilizarea surfactanților. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi realizată cu diverși agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, parabenii, clorobutanol, fenol, acid sorbic, timerosal, și alții asemenea.

Soluțiile injectabile sterile sunt preparate prin încorporarea unui compus conform prezentei invenții în cantitatea cerută în solvențul adecvat cu diverse alte ingrediente enumerate mai sus, după cum este necesar, urmată de sterilizarea prin filtrare. În general, dispersiile sunt preparate prin încorporarea diferitelor ingrediente active sterilizate într-un vehicul steril care conține mediul de dispersie bazic și alte ingrediente necesare dintre cele enumerate mai sus. În cazul pulberilor sterile pentru Obținerea soluțiilor injectabile sterile, metodele preferate de preparare sunt tehnici de uscare în vid și liofilizare care produc o pulbere de ingredient activ plus orice ingredient suplimentar dorit dintr-o soluție filtrată steril anterior a acestuia. În unele exemple de realizare, pentru administrare parenterală, soluții injectabile sterile sunt preparate care conțin o cantitate eficientă terapeutic, de exemplu, 0,1 până la 1000 mg de compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Se va înțelege, totuși, că cantitatea de compus administrată de obicei va fi determinată de un medic, în lumina circumstanțelor relevante, inclusiv starea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul real administrat și activitatea relativă a acestuia, vârsta, greutatea și răspunsul subiectului individual, gravitatea simptomelor subiectului, și altele asemenea.

Administrarea orală este o altă cale de administrare a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Administrarea poate fi prin capsule sau tablete acoperite enteric, sau altele asemenea. La prepararea compozițiilor farmaceutice care conțin compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, ingredientul activ este de obicei diluat cu un excipient și/sau inclus într-un astfel de purtător care poate fi sub forma unei capsule, pachetel, hârtie sau alt container. Când excipientul servește ca diluant, acesta poate fi sub forma unui material solid, semi-solid sau lichid (ca mai sus), care acționează ca un vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (sub formă solidă sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% de masă din compusul activ, capsule gelatinoase moi și tari, soluții injectabile sterile și pulberi ambalate sterile.

Câteva exemple de excipienți adecvați într-o formulare orală includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă acacia, fosfat de calciu, algiinați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloza microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă sterilă, sirop și metilceluloză. Formulările pot include în plus: agenți de lubrifiere



cum ar fi talc, stearat de magneziu și ulei mineral; agenți de umectare; emulsifianți și agenți de suspendare; conservanți, cum ar fi metil și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare.

Compozițiile farmaceutice descrise în prezenta invenție pot fi formulate astfel încât să asigure o eliberare rapidă, prelungită sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la subiect prin utilizarea procedeelelor cunoscute în domeniu. Sistemele de eliberare a medicamentului cu eliberare controlată pentru administrare orală includ sisteme de pompare osmotică și sisteme disoluționale care conțin rezervoare acoperite cu polimer sau formulări matriciale medicament-polimer. Exemple de sisteme cu eliberare controlată sunt date în brevetele [US 3845770 publicat 1974-11-05; US 4326525 publicat 1982-04-27; US 4902514 publicat 1990-02-20; US 5616345 publicat 1997-04-01]. O altă formulare pentru utilizare în metodele din prezenta invenție utilizează dispozitive de eliberare transdermică (patch-uri). Astfel de plasturi transdermici pot fi utilizați pentru a asigura infuzia continuă sau discontinuă a compușilor prezentei invenții în cantități controlate. Construcția și utilizarea plasturilor transdermici pentru eliberarea agenților farmaceutici este bine cunoscută în domeniu. A se vedea, de exemplu, brevetele [US 5023252 publicat 1991-06-11; US 4992445 publicat 1991-02-12; US 5001139 publicat 1991-03-19]. Astfel de plasturi pot fi construiți pentru eliberarea continuă, pulsatilă sau la cerere a agenților farmaceutici.

În unele exemple de realizare, compozițiile descrise în prezenta invenție sunt formulate într-o formă medicamentoasă unificată. Termenul „forme medicamentoase unificate” se referă la unități fizice discrete adecvate ca doze unitare pentru subiecți (de exemplu, subiecți umani și alte mamifere), fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un purtător farmaceutic adecvat (de exemplu, o tabletă, capsulă, fiolă). Compușii sunt administrați în general într-o cantitate eficientă farmaceutic. În unele exemple de realizare, pentru administrare orală, fiecare unitate de dozare conține de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 5000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 4000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 3000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 2000 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 2000 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 2000 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 2000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 300 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 350 mg la aproximativ 1000 mg, aproximativ 400 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 450 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 500 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 550 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 600 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 650 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 700 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 750 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 800 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 850 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 900 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 950 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 300 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 350 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 400 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 450 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 500 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 550 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 600 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 650 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 700 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 300 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 350 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 400 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 450 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 300 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 350 mg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 75 mg la aproximativ 300 mg,



aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 150 mg la aproximativ 250 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 25 mg la aproximativ 225 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 175 mg la aproximativ 200 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 50 mg la aproximativ 150 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 25 mg la aproximativ 100 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 100 mg sau aproximativ 75 mg până la aproximativ 100 mg de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

În unele exemple de realizare, pentru administrare orală, fiecare unitate de dozare conține aproximativ 1 mg, aproximativ 2 mg, aproximativ 5 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 225 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 500 mg, aproximativ 550 mg, aproximativ 600 mg, 650 mg, 700 mg, aproximativ 750 mg, aproximativ 800 mg, aproximativ 850 mg, aproximativ 900 mg, aproximativ 950 mg sau aproximativ 1000 mg de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

Dozele pentru administrare orală descrise mai sus pot fi administrate o dată pe zi (QD) sau de două ori pe zi (BID). În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, se administrează oral într-o doză unitară de aproximativ 1 mg o dată pe zi, aproximativ 2 mg o dată pe zi, aproximativ 5 mg o dată pe zi, aproximativ 10 mg o dată pe zi, aproximativ 15 mg o dată pe zi, aproximativ 20 mg o dată pe zi, aproximativ 25 mg o dată pe zi, aproximativ 30 mg o dată pe zi, aproximativ 35 mg o dată pe zi, aproximativ 40 mg o dată pe zi, aproximativ 45 mg o dată pe zi, aproximativ 50 mg o dată pe zi, aproximativ 75 mg o dată pe zi, aproximativ 100 mg o dată pe zi, aproximativ 125 mg o dată pe zi, aproximativ 150 mg o dată pe zi, aproximativ 175 mg o dată pe zi, aproximativ 200 mg o dată pe zi, aproximativ 225 mg o dată pe zi, aproximativ 250 mg o dată pe zi, aproximativ 300 mg o dată pe zi, aproximativ 350 mg o dată pe zi, aproximativ 400 mg o dată pe zi, aproximativ 450 mg o dată pe zi, aproximativ 500 mg o dată pe zi, aproximativ 550 mg o dată pe zi, aproximativ 600 mg o dată pe zi, aproximativ 650 mg o dată pe zi, aproximativ 700 mg o dată pe zi, aproximativ 750 mg o dată pe zi, aproximativ 800 mg o dată pe zi, aproximativ 850 mg o dată pe zi, aproximativ 900 mg o dată pe zi, aproximativ 950 mg o dată pe zi sau aproximativ 1000 mg o dată pe zi. În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, se administrează oral într-o doză unitară de aproximativ 1 mg de două ori pe zi, aproximativ 2 mg de două ori pe zi, aproximativ 5 mg de două ori pe zi, aproximativ 10 mg de două ori pe zi, aproximativ 15 mg de două ori pe zi, aproximativ 20 mg de două ori pe zi, aproximativ 25 mg de două ori pe zi, aproximativ 30 mg de două ori pe zi, aproximativ 35 mg de două ori pe zi, aproximativ 40 mg de două ori pe zi, aproximativ 45 mg de două ori pe zi, aproximativ 50 mg de două ori pe zi, aproximativ 75 mg de două ori pe zi, aproximativ 100 mg de două ori pe zi, aproximativ 125 mg de două ori pe zi, aproximativ 150 mg de două ori pe zi, aproximativ 175 mg de două ori pe zi, aproximativ 200 mg de două ori pe zi, aproximativ 225 mg de două ori pe zi,

aproximativ 250 mg de două ori pe zi, aproximativ 300 mg de două ori pe zi, aproximativ 350 mg de două ori pe zi, aproximativ 400 mg de două ori pe zi, aproximativ 450 mg de două ori pe zi, aproximativ 500 mg de două ori pe zi, aproximativ 550 mg de două ori pe zi, aproximativ 600 mg de două ori pe zi, aproximativ 650 mg de două ori pe zi, aproximativ 700 mg de două ori pe zi, aproximativ 750 mg de două ori pe zi, aproximativ 800 mg de două ori pe zi, aproximativ 850 mg de două ori pe zi, aproximativ 900 mg de două ori pe zi, aproximativ 950 mg de două ori pe zi sau aproximativ 1000 mg de două ori pe zi.

În unele exemple de realizare, pentru administrare parenterală, fiecare unitate de dozare conține de la 0,1 mg până la 1 g, 0,1 mg până la 700 mg sau 0,1 mg până la 100 mg de un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia.

Pentru oricare dintre unitățile de dozare descrise în prezenta invenție, se va înțelege, totuși, că cantitatea de compus administrată de obicei va fi determinată de un medic, în lumina circumstanțelor relevante, inclusiv starea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul real administrat și activitatea sa relativă, vârsta, greutatea și răspunsul subiectului individual, gravitatea simptomelor subiectului, precum și altele asemenea.

Pentru Obținerea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție de preformulare solidă care conține un amestec omogen al compusului cu formula I sau al unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia. Când ne referim la aceste compoziții de preformulare ca omogene, se înțelege că ingredientul activ este dispersat uniform în întreaga compoziție astfel încât compoziția să poată fi ușor împărțită în forme medicamentoase la fel de eficiente, cum ar fi tablete, pilule și capsule. Tabletele sau pilulele descrise în prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a asigura o formă medicamentoasă care să permită avantajul unei acțiuni prelungite sau pentru a proteja față de condițiile acide ale stomacului. De exemplu, tableta sau pilula poate conține o doză interioară și un component de dozare exterior, cel din urmă fiind sub forma unui înveliș peste primul. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește pentru a rezista dezintegrării în stomac și a permite componentului interior să treacă intact în duoden sau să fie eliberat cu întârziere. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi sau învelișuri enterice, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu materiale cum ar fi șelac, alcool cetilic și acetat de celuloză.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare pot include soluții și suspensii în solvenți organici sau apoși, acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora și pulberi. Compozițiile lichide sau solide care conțin compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați descriși mai sus. De preferință, compozițiile sunt administrate pe cale respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile în solvenți de preferință acceptabili farmaceutic pot fi nebulizate prin utilizarea de gaze inerte. Soluțiile nebulizate pot fi inhalate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi fixat la o mască de față sau mașină de respirație cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile de soluție, suspensie sau pulbere pot fi administrate, de preferință oral sau nazal, din dispozitive care eliberează formularea într-un mod adecvat.

#### *Schema de dozare*

În metodele prezentate în prezenta descriere, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, se administrează într-o cantitate eficientă terapeutic pentru atingerea scopului propus. Determinarea unei cantități eficiente terapeutic este în capacitatea persoanelor de specialitate în domeniu, în special în lumina descrierii detaliate a prezentei invenții. În unele exemple de realizare (metode de tratament al cancerului), o cantitate eficientă terapeutic de compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate (i) să reducă numărul de celule canceroase; (ii) să reducă dimensiunea tumorii; (iii) să inhibe, retardeze, încetinească într-o anumită măsură, și de preferință să stopeze infiltrarea celulelor canceroase în organele periferice; (iv) să inhibe (de exemplu, lent într-o anumită măsură și de preferință să stopeze) metastaza tumorii; (v) să inhibe creșterea tumorii; (vi) să întârziere apariția și/sau reapariția unei tumori; și/sau (vii) să amelioreze într-o anumită măsură unul sau mai multe dintre simptomele asociate cu cancerul. În diverse exemple de realizare, cantitatea este suficientă pentru a ameliora, diminua, reduce și/sau întârzia unul sau mai multe simptome ale cancerului.

Cantitatea eficientă terapeutic poate varia în funcție de subiect și boala sau starea care trebuie tratată, greutatea și vârsta subiectului, severitatea bolii sau stării, precum și modul de administrare, care pot fi ușor determinate de către un specialist în domeniu.

Schema de dozare a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, în metodele prezentate în prezenta descriere poate varia în funcție de indicație, calea de administrare și severitatea stării, de exemplu. În funcție de calea de administrare, o doză adecvată poate fi calculată în funcție de greutatea corporală, suprafața corporală sau mărimea organului. Schema de dozare finală este determinată de medicul curant în vederea unei practici medicale, luând în considerare diferiți factori care modifică acțiunea medicamentelor, de exemplu, activitatea specifică a compusului, identitatea și gravitatea stării de boală, capacitatea de reacție a subiectului, vârsta, starea, greutatea corporală, sexul și dieta subiectului, precum și severitatea oricărei infecții. Factorii suplimentari care pot fi luați în considerare includ timpul și frecvența de administrare, combinațiile de medicamente, sensibilitățile de reacție și toleranța/răspunsul la terapie. Rafinarea ulterioară a dozelor adecvate pentru tratament care implică oricare dintre formulările menționate în prezenta descriere se face în mod obișnuit de către medicul specialist fără experimentări inutile, în special în lumina informațiilor de dozare și analizelor descrise,



aproximativ 300 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 225 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 225 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 175 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 175 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 125 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 75 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 125 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 2 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 100 mg sau aproximativ 75 mg până la aproximativ 100 mg.

În unele exemple de realizare, dozele exemplare ale compusului cu formula I sau ale unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pentru un subiect uman poate fi de aproximativ 1 mg, aproximativ 2 mg, aproximativ 5 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 225 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 500 mg, aproximativ 550 mg, aproximativ 600 mg, aproximativ 650 mg, aproximativ 700 mg, aproximativ 750 mg, aproximativ 800 mg, aproximativ 850 mg, aproximativ 900 mg, aproximativ 950 mg, aproximativ 1000 mg, aproximativ 1200 mg, aproximativ 1400 mg, aproximativ 1600 mg, aproximativ 1800 mg, aproximativ 2000 mg, aproximativ 2200 mg, aproximativ 2400 mg, aproximativ 2600 mg, aproximativ 2800 mg, aproximativ 3000 mg, aproximativ 3200 mg, aproximativ 3400 mg, aproximativ 3600 mg, aproximativ 3800 mg, aproximativ 4000 mg, aproximativ 4200 mg, aproximativ 4400 mg, aproximativ 4600 mg, aproximativ 4800 mg sau aproximativ 5000 mg.

În alte exemple de realizare, metodele prezentate cuprind continuarea tratamentului subiectului (de exemplu, un om) prin administrarea dozelor compusului cu formula I sau ale unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, la care eficacitatea clinică este atinsă sau reducerea dozelor prin creșteri la un nivel la care eficacitatea poate fi menținută. În unele exemple de realizare, metodele prezentate cuprind administrarea la subiect (de exemplu, un om) a unei doze zilnice inițiale de 100 mg până la 1000 mg de compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și administrarea dozelor zilnice ulterioare de compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, timp de cel puțin 6 zile, în care fiecare doză zilnică ulterioară este crescută cu 50 mg până la 400 mg. Astfel, trebuie de asemenea înțeles că doza compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate fi crescută cu incrementele până la obținerea eficacității clinice. Incrementele de aproximativ 25 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 100 mg sau aproximativ 125 mg, sau aproximativ 150 mg, sau aproximativ 200 mg, sau aproximativ 250 mg, sau aproximativ 300 mg pot fi utilizate pentru a crește doza. Doza poate fi crescută zilnic, o dată la două zile, două, trei, patru, cinci sau șase ori pe săptămână sau o dată pe săptămână.

Frecvența dozării va depinde de parametrii farmacocinetici ai compusului administrat, calea de administrare și boala special tratată. Doza și frecvența de administrare poate depinde și de farmacocinetică și farmacodinamică, precum și datele de toxicitate și eficiență terapeutică. De exemplu, informații farmacocinetice și farmacodinamice despre compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi colectate prin studii preclinice *in vitro* și *in vivo*, confirmate ulterior la om în timpul studiilor clinice. Astfel, pentru compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, utilizate în metodele prezentate în prezenta descriere, o doză eficientă terapeutică poate fi estimată inițial din analizele biochimice și/sau pe bază de celule. Apoi, doza poate fi formulată în modele animale pentru a obține un interval dorit de concentrație circulantă care modulează expresia sau activitatea Syk. Deoarece sunt realizate studii umane informații suplimentare vor apărea în ceea ce privește nivelurile de dozare corespunzătoare și durata de tratament pentru diferite boli și stări.

Toxicitatea și eficiența terapeutică a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi determinate prin proceduri farmaceutice standard în culturi celulare sau animale experimentale, de exemplu, pentru determinarea LD<sub>50</sub> (doza letală pentru 50% din populație) și ED<sub>50</sub> (doza eficientă terapeutică în 50% din populație). Raportul dozei dintre efectele toxice și terapeutice este „indicele terapeutic”, care de obicei este exprimat ca raportul LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Compușii care prezintă indici terapeutici mari, adică, doza toxică este substanțial mai mare decât doza eficientă, sunt preferați. Datele obținute din aceste analize de culturi celulare și studii pe animale suplimentare pot fi utilizate în formularea unui interval de dozare pentru uz uman. Dozele a astfel de compuși se află, de preferință, într-un interval de concentrații circulante care includ ED<sub>50</sub> cu toxicitate redusă sau absentă.

Administrarea compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, poate fi realizată în condiții de hrănire. Termenul condiții de hrănire sau variații ale acestora se referă la consumul sau preluarea hranei, fie în forme solide sau lichide, sau calorii, sub orice formă adecvată, înainte sau în același timp, atunci când compușii sau compozițiile farmaceutice ale acestora sunt administrate. De exemplu, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi administrate la subiect (de exemplu un om) în câteva minute sau ore de calorii consumatoare (de exemplu, o masă). În unele exemple de realizare, compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi administrate la subiect (de exemplu un om) în termen de 5-10 minute, aproximativ 30 minute sau aproximativ 60 minute de calorii consumatoare.

#### *Articole de fabricație și kituri*

Compozițiile (inclusiv, de exemplu, formulări și unități de dozare) conținând compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, pot fi preparate și plasate într-un container adecvat, și etichetate pentru tratamentul unei stări indicate. Prin urmare, invenția se referă, de asemenea, la un articol de fabricație, cum ar fi un container care cuprinde o formă medicamentoasă unitară a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia și o etichetă care conține instrucțiuni de utilizare a compușilor. În unele exemple de realizare, articolul de fabricație este un container care cuprinde formă medicamentoasă unitară a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și cel puțin un vehicul acceptabil farmaceutic. Articolul de fabricație poate fi o sticlă, flacon, fiolă, aplicator de unică folosință sau altele asemenea, care conține compoziția farmaceutică prezentată în prezenta descriere. Containerul poate fi format dintr-o varietate de materiale, cum ar fi sticlă sau plastic și într-un singur aspect conține, de asemenea, o etichetă pe sau asociată cu containerul care indică direcțiile pentru utilizare în tratamentul cancerului sau stărilor inflamatorii. Trebuie înțeles faptul că ingredientul activ poate fi ambalat în orice material care poate îmbunătăți stabilitatea chimică și fizică, cum ar fi o pungă din folie de aluminiu. În unele exemple de realizare, bolile sau condițiile indicate pe etichetă pot include, de exemplu, tratamentul cancerului.

Orice compoziție farmaceutică prezentată în prezenta descriere poate fi utilizată în articolele de fabricație, la fel ca și cum fiecare și orice compoziție au fost enumerate în mod specific și individual pentru a fi utilizate într-un articol de fabricație.

Seturi cuprinzând o compoziție farmaceutică ce conține un compus cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, sunt de asemenea furnizate. De exemplu, un set poate cuprinde forme medicamentoase unitare ale compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, precum și un prospect conținând instrucțiuni de utilizare a compoziției în tratamentul unei stări medicale. În unele exemple de realizare, setul cuprinde o formă medicamentoasă unitară a compusului cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristal ale acestuia, și cel puțin un vehicul acceptabil farmaceutic. Instrucțiunile de utilizare din set pot fi pentru tratarea unui cancer, inclusiv, de exemplu, a unei boli maligne hematologice. În unele exemple de realizare, instrucțiunile sunt îndreptate spre utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul cancerului, cum ar fi a leucemiei sau limfomului, inclusiv a leucemiei sau limfomului recidivat și refractar. În unele exemple de realizare, instrucțiunile de utilizare din set pot fi pentru tratarea unui cancer hematologic selectat din grupul constând din limfom cu limfocite mici, limfom non-Hodgkin (LNH), limfom non-Hodgkin indolent, iLNH refractar, limfom cu celule de manta, limfom, limfom limfoplasmocitar, limfom de zonă marginală, limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic, limfom cu celule B de zonă marginală splenică (+/- limfocite vilozitate), limfom de zonă marginală nodal (+/- celule B monocitoide), limfom cu celule B de zonă marginală extranodal de tipul țesutului limfoid asociat mucoaselor, limfom cu celule T cutanat, limfom cu celule T extranodal, limfom cu celule mari anaplastic, limfom cu celule T angioimunoblastic, micoză fungoidă, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, limfom mediastinal cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom efuziune primar, limfom

cu celule mici neclivate, limfomul Burkitt, mielom multiplu, plasmocitom, leucemie limfocitară acută, leucemie limfoblastică acută cu celule T, leucemie limfoblastică acută cu celule B, leucemie prolimfocitară cu celule B, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară cronică, leucemie mielomonocitară juvenilă, boală reziduală minimă, leucemie cu celule păroase, mielofibroză primară, mielofibroză secundară, leucemie mieloidă cronică, sindrom mielodisplazic, boală mieloproliferativă și macroglobulinemia Waldstrom. Într-un exemplu de realizare, instrucțiunile de utilizare din kit pot fi pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice sau al limfomului non-Hodgkin. Într-un exemplu de realizare, NHL este limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular, limfom cu limfocite mici, limfom limfoplasmocitar și limfom zona marginală. Într-un exemplu de realizare, malignitatea hematologică este limfom non-Hodgkin. În unele exemple de realizare, bolile sau condițiile indicate pe etichetă pot include, de exemplu, tratamentul cancerului.

În unele cazuri, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul unei tumori solide, în care tumoarea solidă este de la un cancer selectat din grupul constând din cancer pancreatic, cancer urologic, cancer de vezică urinară, cancer colorectal, cancer de colon, cancer mamar, cancer de prostată, cancer renal, cancer hepatocelular, cancer tiroidian, cancer colecistic, cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nemicrocelular, cancer pulmonar microcelular), cancer ovarian, cancer cervical, cancer gastric, cancer endometrial, cancer esofagian, cancer la cap și gât, melanom, cancer neuroendocrin, cancer la nivelul SNC, tumori cerebrale (de exemplu, gliomul, oligodendrogliomul anaplastic, glioblastomul multiform la adulți și astrocitomul anaplastic la adulți), cancer osos, sarcom de țesut moale, retinoblastoame, neuroblastoame, efuziuni peritoneale, efuziuni pleurale maligne, mezoteliom, tumori Wilms, neoplasme trofoblastice, hemangiopericitoame, sarcoame Kaposi, carcinom mixoid, carcinom cu celule rotunde, carcinom pavimentos, carcinoame pavimentoase esofagiene, carcinoame orale, cancere ale cortexului suprarenal, tumori producătoare de ACT.

În unele cazuri, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul unei tulburări alergice și/sau a unei boli autoimune și/sau inflamatorii, și/sau a unei reacții inflamatorii acute. În unele exemple de realizare, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul unei boli autoimune. În unele exemple de realizare, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul unei boli autoimune selectate din grupul constând din lupus eritematos sistemic, miestenie gravis, artrită reumatoidă, encefalomielită diseminată acută, purpură trombocitopenică idiopatică, scleroză multiplă, sindromul Sjogren, psoriazis, anemie hemolitică autoimună, astm, colită ulceroasă, boala Crohn, boală de intestin iritabil și boală pulmonară obstructivă cronică. În unele exemple de realizare, boala autoimună este selectată din grupul constând din astm, artrită reumatoidă, scleroză multiplă, boală pulmonară obstructivă cronică și lupus eritematos sistemic.

Orice compoziție farmaceutică prezentată în prezenta descriere poate fi utilizată în seturi, la fel ca și cum fiecare și orice compoziție au fost enumerate în mod specific și individual pentru utilizarea unui set.

#### *Sinteza*

Compușii invenției pot fi obținuți utilizând metodele descrise în prezenta invenție și modificările de rutină ale acestora, care vor fi evidente având în vedere descrierea de față și metodele bine cunoscute în domeniu. Metode de sinteză convenționale și bine cunoscute pot fi utilizate suplimentar la cele prezentate în prezenta descriere. Sinteza compușilor tipici cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic, sau co-cristalină ale acestuia, poate fi realizată astfel cum este descris în exemplele care urmează. Dacă este disponibil, reactivii pot fi procurați din comerț, de exemplu, de la Sigma Aldrich sau alți furnizori chimici.

#### *Sintezele generale*

Compușii conform prezentei descrieri din exemplele de realizare tipice pot fi sintetizați folosind schemele de reacție generale descrise mai jos. Va fi evident, având în vedere descrierea de față, că schemele generale pot fi modificate prin substituirea materiilor prime de pornire cu alte materiale cu structuri similare pentru a rezulta în produse care sunt diferite în mod corespunzător. Descrierile de sinteze urmează pentru a oferi numeroase exemple de modul în care materiile prime de pornire pot varia pentru a oferi produse corespunzătoare. Având în vedere un produs dorit, pentru care sunt definite grupele substituente, materiile prime de pornire necesare, în general, pot fi determinate prin inspecție. Materiile prime de pornire sunt de obicei obținute din surse comerciale sau sintetizate folosind metode publicate. Pentru sinteza compușilor care sunt exemple de realizare ale prezentei invenții, inspectarea structurii compusului care trebuie sintetizat va oferi identitatea fiecărui grup substituent. Identitatea produsului final se va face, în general, aparent identitatea materiilor prime de pornire necesare printr-un simplu proces de inspecție, având în vedere exemplele din prezenta descriere.

#### *Parametrii reacției de sinteză*

Compușii din această descriere pot fi obținuți din materii prime de pornire ușor disponibile folosind, de exemplu, următoarele metode și proceduri generale. Se va aprecia că acolo unde sunt date condiții de procedeu tipice sau preferate (adică, temperaturi de reacție, timpi, rapoarte molare ale reactanților, solvenți, presiuni, etc.), pot fi folosite și condiții de procedeu dacă nu se specifică altfel. Condițiile de reacție optime pot varia în funcție de reacții particulare sau de solventul utilizat, dar astfel de condiții pot fi determinate de un specialist în domeniu prin proceduri de optimizare de rutină.

În plus, după cum va fi evident pentru specialiștii în domeniu, grupări protectoare convenționale pot fi necesare pentru a împiedica anumite grupări funcționale să sufere reacții nedorite. Grupările protectoare adecvate pentru diferite grupări funcționale, precum și condițiile adecvate pentru protejarea și deprotejarea anumitor grupări

funcționale sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, numeroase grupări protectoare sunt descrise în [T. W. Greene și G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York] și referințele citate în prezenta descriere.

În plus, compușii acestei descrieri pot conține un centru chiral. Prin urmare, dacă se dorește, astfel de compuși pot fi obținuți sau izolați ca stereoisomeri puri, adică ca enantiomeri individuali sau ca amestecuri îmbogățite cu stereoisomeri. Toți acești stereoisomeri (și amestecuri îmbogățite) sunt incluși în scopul acestei descrieri, cu excepția cazului în care se indică altfel. Stereoizomerii puri (sau amestecurile îmbogățite) pot fi obținuți folosind, de exemplu, materii prime de pornire optic active sau reactivi stereoselectivi bine cunoscuți în domeniu. Alternativ, amestecurile racemice ale acestor compuși pot fi separate utilizând, de exemplu, cromatografia pe coloană chirală, agenți de descompunere chirali, și altele asemenea.

Materiile prime de pornire pentru următoarele reacții sunt compuși cunoscuți în general sau pot fi preparate prin procedee cunoscute sau modificări evidente ale acestora. De exemplu, multe dintre materiile prime de pornire sunt disponibile de la furnizori comerciali cum ar fi Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, SUA). Altele pot fi preparate prin procedee sau modificări evidente ale acestora, descrise în texte de referință standard [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5; Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5<sup>th</sup> Edition, 2001); Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)].

Termenii „solvent”, „solvent organic inert” sau „solvent inert” se referă la un solvent inert în condițiile reacției fiind descris împreună cu acestea (inclusiv, de exemplu, benzen, toluen, acetonitril, tetrahidrofuran („TF”), dimetilformamidă („DMF”), cloroform, clorură de metilen (sau diclormetan), eter dietilic, metanol, piridină și altele asemenea). Dacă nu se specifică contrariul, solvenții utilizați în reacțiile prezentei dezvoltări sunt solvenții organici inerți, iar reacțiile sunt efectuate într-o atmosferă de gaz inert, de preferință azot.

Termenul „c.s.” înseamnă adăugarea unei cantități suficiente pentru a obține o funcție declarată, de exemplu, pentru a aduce soluția la volumul dorit (adică 100%).

Următoarele exemple sunt incluse pentru a demonstra exemplele de realizare preferate ale invenției. Specialiștii în domeniu vor aprecia că tehnicile descrise în exemplele care urmează reprezintă tehnici descoperite de către inventator pentru a funcționa bine în practica dezvoltării și astfel pot fi considerate moduri preferate pentru practicarea ei. Cu toate acestea, specialiștii în domeniu ar trebui, în lumina prezentei dezvoltări, să aprecieze că multe modificări pot fi făcute în exemplele de realizare specifice care sunt dezvoltate și totuși să obțină un rezultat asemănător sau similar, fără a se îndepărta de spiritul și scopul dezvoltării.

#### *Lista de abrevieri și acronime*

<i>Abreviere</i>	<i>Semnificație</i>
°C	Grade Celsius
anal	Analitic
ATP	Adenozin-5'-trifosfat
ATX II	Toxina din Anemonia sulcata
AcOH	Acid acetic
ACN	Acetonitril
CAN	Nitrat de amoniu ceric
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CHO	ovar de hârciog chinezesc
conc.	Concentrat
d	Dublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Trifluorură de (dietilamino)sulf
dd	Dublet de dublete
DCE	1,2-diclorețan
DCM	Diclorometan
DEAD	Azodicarboxilat dietilic
DIPEA	N,N-diizopropiletilamină
DMAP	4-dimetilaminopiridină
DME	1,2-dimetoxietan
DMF	Dimetilformamidă
DMSO	Dimetilsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen
AE	Alcool etilic
FEC	Fluid extracelular
EDTA	Acid etilendiaminotetraacetic
EGTA	Acid etilenglicoltetraacetic
echiv/ec	Echivalenți
IEP	Ionizare prin electropulverizare

Ac	Acetat
Et	Etil
EtOAc	Acetat de etil
g	Grame
HEPES	(Acid 4-(2-hidroxietyl) -1-piperazinetansulfonic)
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu
	Hexafluorofosfat
hERG	Genă înrudită umană eter-à-go-go
HMDS	hexametildisilazan(azidă)
CLPÎ	Cromatografia lichidă cu performanță înaltă
h	Ore
Hz	Hertz
AIP	Alcool izopropilic
IC50	Jumătate din concentrația inhibitorie maximală
IMR-32	Linie celulară de neuroblastom uman
J	Constantă de cuplare
Kg	Kilogram
kHz	Kilohertz
HLA	Hidruură de amoniu de litiu
CLSM/CL-SM	Cromatografie lichidă-spectrometrie de masă
M	Molar
m	multiplu
m/z	raport sarcină-masă
M+	Picul masic
M+H	Picul masic plus hidrogen
mCPBA	acid 3-cloroperoxibenzoic
Me	Metil
MeOH	Metanol
mg	Miligram
MHz	Megahertz
min/m	Minut
ml/mL	Mmililitru
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopie de rezonanță magnetică
SM	Spectroscopie de masă
ms	Milisecundă
mV	Milivolt
mw	Microunde
N	Normal
mole	Mol
NMP	N-metilpirolidinonă
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
pA	Picoamperi
Ph	Fenil
ppm	Părți per milion
prep	Preparativă
c.s.	Cantitate suficientă pentru a atinge o funcție stabilită
Rf	Factor de retenție
FI	Fază inversă
TC/tc	Temperatura camerei
s	Secundă
s	Singlet
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetil
t	Triplet
TB	Tonic Block
TEA	Trietilamină
TFA	Acid trifluoracetic
TF	Tetrahidrofuran
CSS	Cromatografie în strat subțire
TMS	trimetilsilil

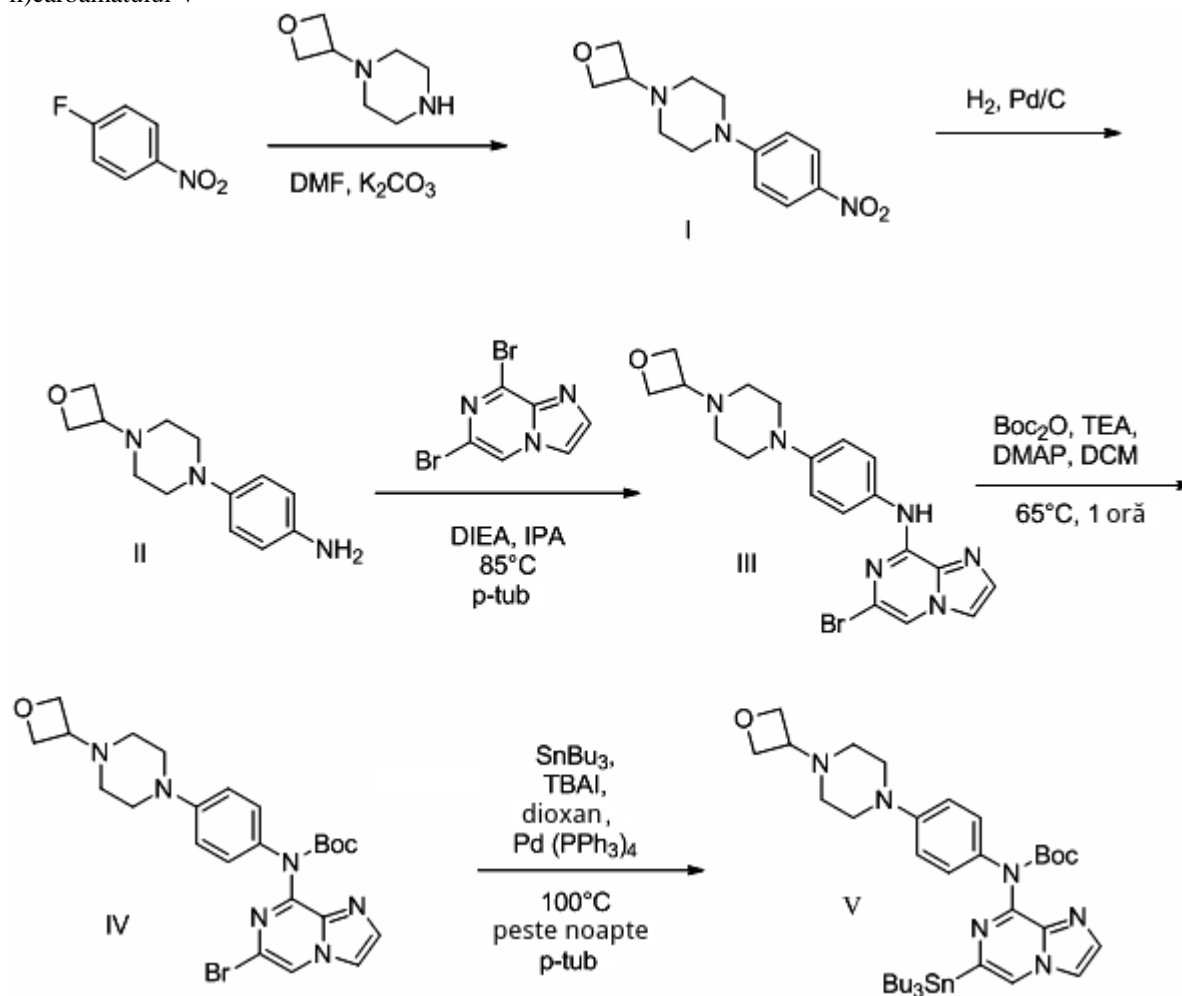


TTX	Tetrodotoxină
BDU	Bloc dependent de utilizare
TS	Tip sălbatic
δ	Deplasare chimică
μg	Microgram
μL/μl	Microlitru
μM	Micromolar
μm	Micrometru
μmol	Micromol

## EXEMPLE

### Obținerea intermediarilor comuni

Intermediarul 1.01. Obținerea terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatului IV și terț-butil 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil (6- (tributilstanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamatului V



1-(4-Nitrofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazină I: Într-un balon cu fund rotund de 500 mL, 1-(oxetan-3-il)piperazină (3,02 g, 21,26 mmol), carbonat de potasiu (5,87 g, 42,52 mmol), 1-fluoro-4-nitrobenzen (3,00 g, 21,26 mmol) s-au combinat în acetonitril (33 ml) și s-au agitat în atmosferă de azot peste noapte la 100°C. Amestecul s-a diluat cu apă (100 mL) și s-a extras cu DCM (100 mL x 3), s-a uscat pe carbonat de sodiu anhidru, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în DCM minim folosind un aparat cu ultrasunete și s-a dezintegrat cu hexan. Precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu hexan și s-a uscat pentru a obține compusul cu titlul I.

4-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilină II: Într-un vas de hidrogenare, 1-(4-nitrofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazină I (4,70 g, 17,85 mmol) s-a dizolvat cât mai mult posibil în MeOH (26 mL) și DCM (5 mL). S-a adăugat Pd/C (10%) (2,85 g, 2,68 mmol) și amestecul de reacție s-a depozitat în atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a agitat pe hidrogenator Parr la 45 psi. După 15 minute, amestecul de reacție s-a reîncărcat complet la 45 psi și s-a agitat timp de încă o oră. Materialul s-a filtrat pe celită, s-a spălat cu 25% MeOH/DCM și s-a concentrat pentru a obține compusul cu titlul II.

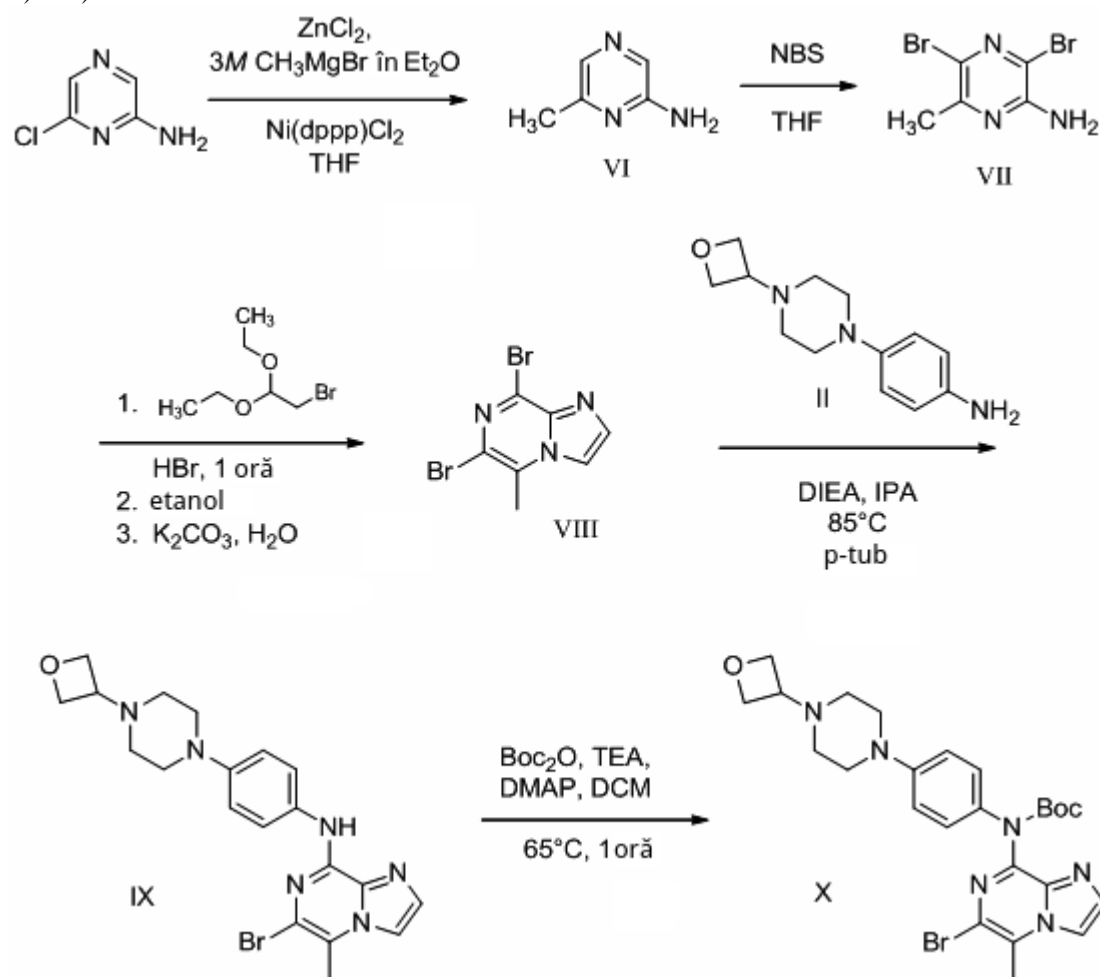
6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină III: La 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilină II (2,00 g, 8,57 mmol) s-a adăugat bază Hunig (3,29 mL) și 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (2,37 g, 8,57 mmol) în DMF (43 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la 85°C într-un tub de presiune peste noapte.

Materialul s-a stins cu bicarbonat de sodiu saturat, s-a extras cu DCM (120 mL x 3) și straturile organice s-au combinat și s-au spălat cu apă (120 mL x 3), s-au uscat pe carbonat de sodiu anhidru și s-au concentrat. Materialul brut s-a purificat folosind o coloană Isco de 120 g și s-a eluat utilizând un gradient în trepte de 0-60% (10% MeOH/DCM). Frațiunile dorite s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține compusul cu titlul III.

terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamat IV: 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină III (1000 mg, 2,33 mmol), di-terț-butil (1016,72 mg, 4,66 mmol) și N,N-dimetilpiridin-4-amină (21,34 mg, 0,17 mmol) s-au agitat în DCM (1,01 mL) și s-au refluxat la 65°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu 100 mL de DCM, s-a spălat cu H<sub>2</sub>O (x3), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Materialul brut s-a dizolvat în DCM minim, s-a încărcat pe un încărcător de silice preîncărcat și s-a eluat pe o coloană de 40 g, folosind 0-30% MeOH/DCM peste 20 de volume de coloană. Frațiunile dorite s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține compusul din titlu. Acest compus este utilizat în Exemplul 2.

terț-Butil 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilstaniil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat V: Într-un p-tub de 350 mL, terț-butil 6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamat IV (8150 mg, 15,39 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanan (11,67 mL, 23,09 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (889,43 mg, 0,77 mmol) și iodură de tetrabutilamoniu (5686,03 mg, 15,39 mmol) s-au combinat în dioxan (62 mL) și s-au încălzit la 110°C peste noapte. Conform CLSM, nici o materie primă de pornire nu a rămas. Amestecul de reacție s-a absorbit pe celită și s-a eluat pe o coloană de alumina de 160 g, folosind un gradient de 0-10-20-30-100% (50% EtOAc/Hex-Hex) menținut la 50% pentru 10-15 volume de coloană peste 50-60 volume de coloană pentru a obține compusul cu titlul V. Acest compus este utilizat în Exemplele 1 și 2.

Intermediarul 1.02. Obținerea terț-butil (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatului X



6-Metilpirazin-2-amină VI: La o soluție de clorură de zinc anhidră (II) (26,3 g, 193 mmol) în TF (150 mL) la 0°C s-a adăugat prin picurare bromură de metil magneziu 3M în eter dietilic (129 mL) timp de 1 oră. Apoi s-a adăugat [1,3-bis(difenilfosfino)propan]nichel (II) (2,08 g, 3,85 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. La amestecul de mai sus s-a adăugat o soluție de 6-cloro-2-aminopirazină (5,00 g, 38,6 mmol) în TF anhidru (25 mL) și amestecul de reacție s-a agitat, într-o atmosferă de azot, la reflux timp de 6 ore. După acest timp, amestecul s-a răcit la temperatura camerei, apoi la 0°C și s-a stins cu grijă cu clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL). Stratul organic s-a separat și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Agentul de uscare s-a filtrat și filtratul s-a concentrat

sub presiune redusă pentru a obține 6-metilpirazin-2-amina brută VI, care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,96 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H).

3,5-Dibromo-6-metilpirazin-2-amină VII: La o soluție de 6-metilpirazin-2-amină VI (2,00 g, 18,3 mmol) în TF (40 mL) la  $10^\circ\text{C}$  s-a adăugat N-bromosuccinimidă (6,70 g, 37,6 mmol) în porțiuni timp de 15 min și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei cu agitare. După 2 ore, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silice, gradient, hexan la EtOAc) pentru a obține 3,5-dibromo-6-metilpirazin-2-amină VII:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,93 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H).

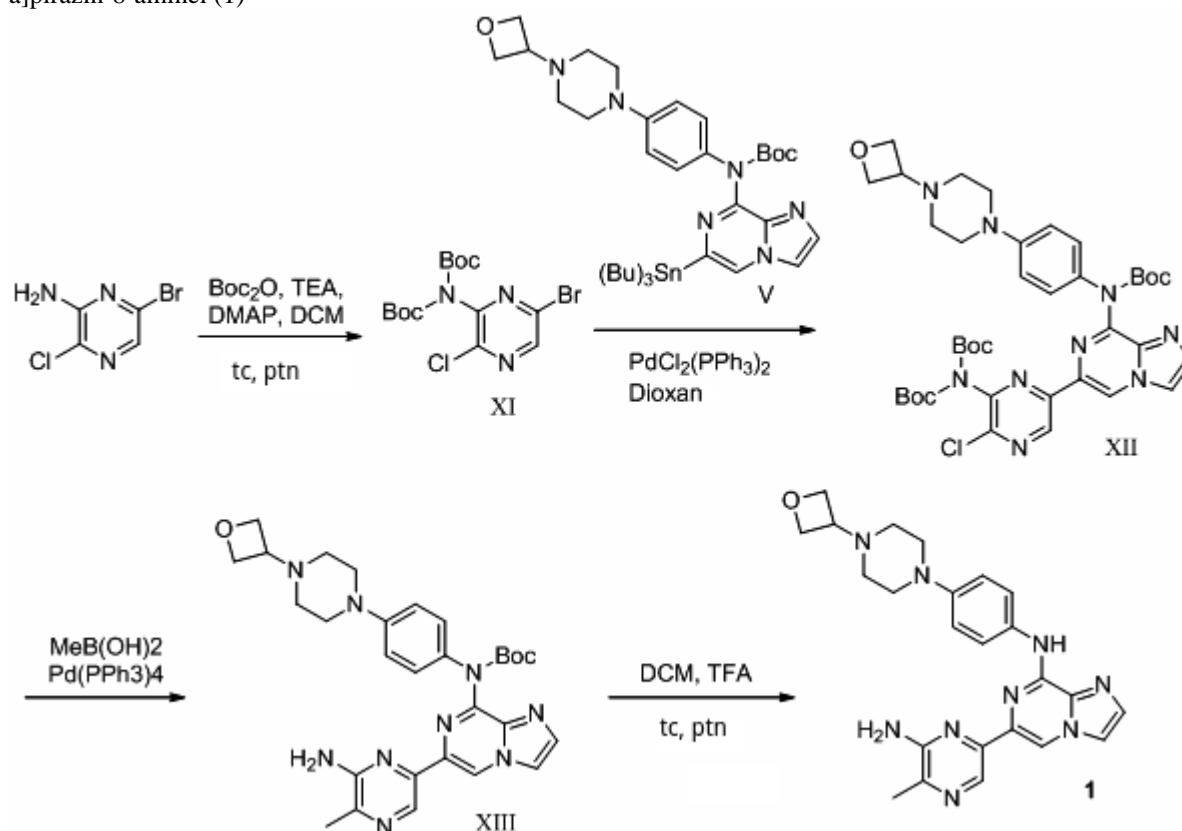
6,8-Dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazină VIII: Un amestec de 2-bromo-1,1-dietoxietan (3,21 mL, 20,7 mmol) și acid bromhidric apos 48% (1,0 mL) s-a agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei și s-a tratat cu bicarbonat de sodiu până când degajarea gazului a încetat. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a diluat cu etanol (15 mL). La acest amestec s-a adăugat 3,5-dibromo-6-metilpirazin-2-amină VII (3,00 g, 11,2 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la reflux timp de 16 ore. După acest timp, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 10 mL. Suspensia s-a filtrat și turta de filtrare s-a spălat cu etanol rece (5 mL). Turta de filtrare s-a preluat apoi în apă (50 mL) și pH-ul s-a ajustat la  $\sim 8$  cu carbonat de potasiu. Suspensia rezultată s-a filtrat și turta de filtrare s-a uscat la o greutate constantă în vid pentru a obține 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina VIII:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,74 (s, 3H).

6-Bromo-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină IX: Compusul IX a fost obținut din 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazină VIII folosind metoda descrisă pentru obținerea 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminei III din Exemplul intermediarului 1.01.

terț-bBtil (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate X: Compusul X a fost obținut din 6-bromo-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină IX folosind metoda descrisă pentru obținerea terț-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatei IV din Exemplul intermediarului 1.01. Acest compus este utilizat în Exemplul 4.

#### Sinteza exemplelor 1-7

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



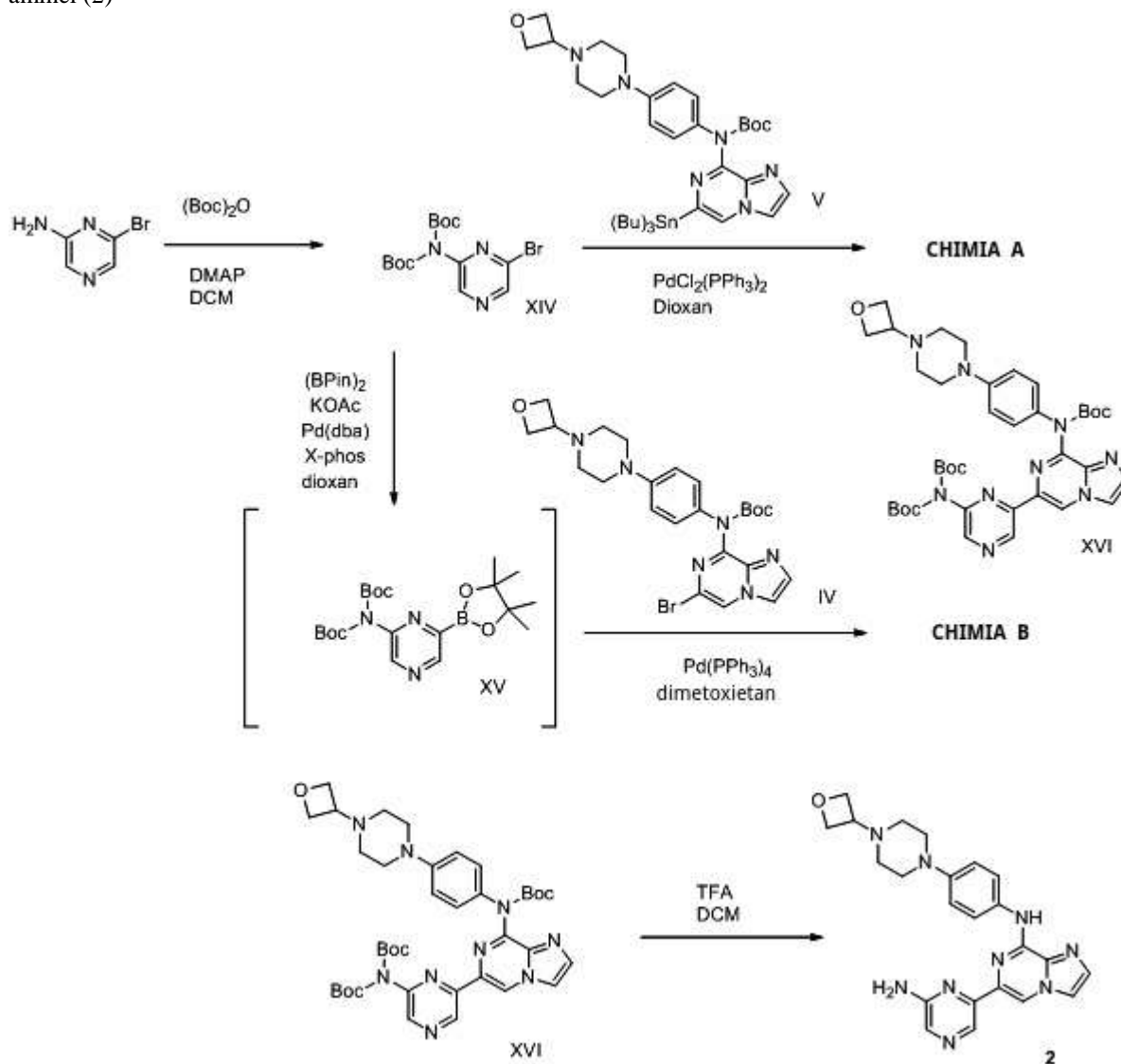
2-Bis (terț-butoxicarbonil)amino-6-bromo-3-cloropirazină XI: 6-Bromo-3-cloropirazin-2-amină (2000 mg, 9,59 mmol) s-a dizolvat în DCM (48 mL) urmată de trietilamină (3,99 mL, 28,78 mmol), dicarbonat de di-terț-butil (4188,12 mg, 19,19 mmol) și N,N-dimetilpiridin-4-amină (87,91 mg, 0,72 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte. Materialul brut s-a spălat cu apă, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Materialul brut s-a dizolvat în DCM minim și s-a încărcat într-un încărcător pe silice preambalat de 25 g și s-a eluat pe o coloană de 40 g, folosind 0-30% MeOH/DCM. Compusul XI din titlu a fost izolat și identificat prin CLSM și RMN. Produsul a fost un amestec de material mono și bis boc-protejat, în principal, bis boc-protejat astfel cum s-a observat prin RMN.

terț-Butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamat XII: tert-Butil 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilstanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat V (1000 mg, 1,4 mmol), 2-Bis(terț-butoxicarbonil)amino-6-bromo-3-cloropirazină XI (552 mg, 1,35 mmol) și PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (142,77 mg, 0,20 mmol) în 1,4-Dioxan (11,27 mL) s-au iradiat în cuptorul cu microunde timp de 20 minute la 140°C. Amestecul de reacție s-a absorbit pe celită și s-a eluat pe o coloană Gold Isco de 40 g folosind 0-10-100% (30% MeOH/DCM) peste 20 de volume de coloană. Frațiunile 34-39 au fost colectate și concentrate. Conform RMN, compusul din titlu XII a fost identificat și izolat.

terț-Butil (6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate XIII: Într-un flacon cu microunde, terț-butyl terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamate XII (300 mg, 0,44 mmol), acid metilboric (794,39 mg, 13,27 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (51,12 mg, 0,04 mmol) și Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (0,44 mL) s-au combinat în DME (1,77 mL) și s-au iradiat în cuptorul cu microunde timp de 20 minute la 150°C. Amestecul de reacție s-a prelucrat utilizând 25% MeOH/DCM și apă. Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat. Materialul brut a fost încărcat pe silice și eluat pe o coloană Gold de 40 g folosind 0-5-15-25-50% (30% MeOH/DCM) peste 45 de volume de coloană. Frațiunile dorite s-au concentrat și s-a obținut terț-butyl (6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatul XIII ca produs minor și compusul final dorit 1 ca un amestec inseparabil (total 208 mg) și s-au utilizat în reacția TFA.

6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (1): La o soluție de terț-butyl 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate XIII (48 mg, 0,09 mmol) și 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (1, 160 mg, 0,35 mmol) în DCM (2,5 mL) s-a adăugat TFA (0,16 mL, 2,15 mmol). S-a adăugat TFA suplimentar (0,48 mL, 6,5 mmol) la amestecul de reacție pentru a asigura terminarea reacției. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la 0°C și s-a stins cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, apoi s-a extras cu DCM (5 mL x 3), iar straturile organice combinate s-au spălat cu apă (5 mL x 2), soluție de sare (5 m $\ddot{u}$  x 1), s-au uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-au concentrat pentru a se obține produsul brut. Materialul brut a fost absorbit pe silice și eluat pe o coloană Gold Isco de 24 g folosind 0-15-25-40-100% (30% MeOH/DCM). Frațiunile dorite s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține compusul dorit. CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 458,22. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 9,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,58-4,45 (dt, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,50-2,4 (dt, 4H), 2,33 (s, 1H). Alternativ, compusul XII a putut fi luat direct la această etapă și de-protejat în mod similar pentru a obține analogul substituit cu 5-cloropirazină.

Exemplul 2. Obținerea 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminei (2)



2-Bis(terț-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazină XIV: La un amestec de 6-bromopirazin-2-amină (5 g, 28,7 mmol) și bicarbonat de di-terț-butil (25,09 g, 114,94 mmol) s-a adăugat DCM (10 mL) urmat de DMAP (0,351 g, 29 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 55°C timp de 1 oră, s-a răcit la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și DCM, s-a purificat pe silicagel și s-a concentrat pentru a obține 2-bis(terț-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazină XIV. CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 374,14. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ: 8,84 (d, 2H), 1,39 (s, 18H).

terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamațe XVI – calea CHIMIEI A: terț-Butil 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil(6-(tributilstanil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat V (215 mg, 0,291 mmol) a fost combinat cu 2-bis(terț-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazină XIV (217,58 mg, 0,581 mmol), bis(trifenilfosfin)paladiu (II) (30,61 mg, 0,044 mmol) și 1,4-dioxan (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat într-un reactor cu microunde la 120°C timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de KF, s-a extras cu EtOAc, s-a purificat pe silicagel, s-a eluat cu EtOAc. Frațiunile dorite s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține 100 mg (randament 46%) de terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamat XVI. CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 744,4. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,28-7,25 (d, 2H), 6,92-6,89 (d, 2H), 4,55-4,41 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,37 (s, 18H), 1,3 (s, 9H).

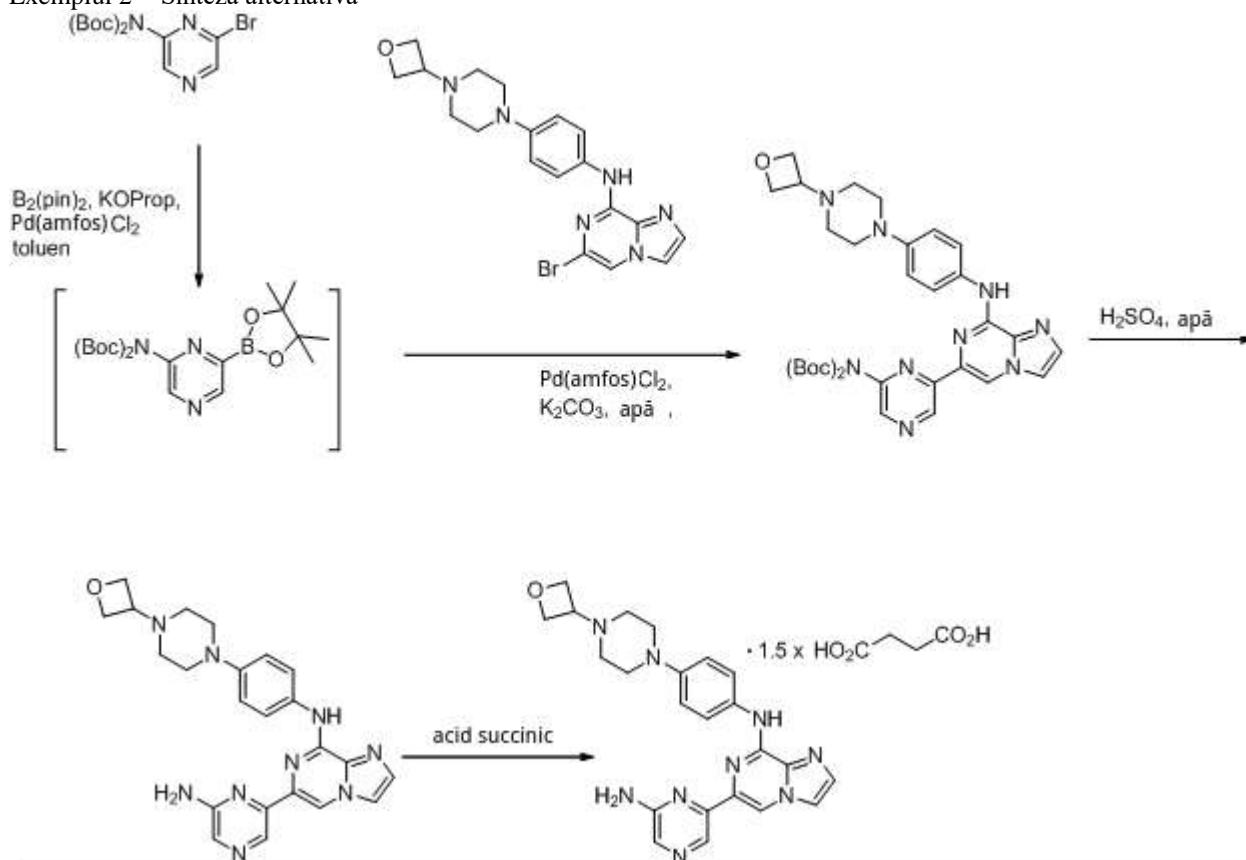
terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamat XVI – calea CHIMIEI B:

Etape 1: Într-un balon cu fund rotund uscat de 250 mL s-a adăugat 2-bis(terț-butoxicarbonil)amino-6-bromopirazină XIV (1,0g, 1,0 echiv, 2,67 mmol), KOAc (790 mg, 8,02 mmol, 3.0 echiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (750 mg, 2,94 mmol, 1,1 echiv.), Pd(dba)<sub>3</sub> (171 mg, 0,187mmol, 0,07echiv.) și X-phos (128 mg, 0,267 mmol, 0,1 echiv.) urmat de 1,4-dioxan (25 mL) și soluția s-a tratat cu ultrasunet timp de 5 minute și apoi s-a purjat

cu N<sub>2</sub> gazos timp de 5 minute. Balonul cu conținutul s-a plasat apoi în atmosferă de N<sub>2</sub> și s-a încălzit la 110°C timp de 90 min. După atingerea conversiei complete în pinacolboronat prin CLSM, amestecul de reacție a fost îndepărtat de căldură și s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei. După ce s-a răcit, conținutul de reacție s-a filtrat prin celită și turta de filtrare s-a spălat 3 x cu 20 mL de EtOAc. Soluția rezultată a fost apoi concentrată până la un sirop roșu-portocaliu profund oferind N, N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazin-2-amina XV, care a fost utilizată direct în etapa următoare.

Etapa 2: N,N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amină XV proaspăt formată (2,67 mmol pe bază de 100% conversie, 2,0 echiv. pe bază de bromură) s-a dizolvat în 20 mL de 1,2-dimetoxietan și la această soluție s-a adăugat terț-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamat IV (707 mg, 1,34 mmol, 1,0 echiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283 mg, 2,67 mmol, 2,0 echiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (155mg, 0,134 mmol, 0,1 echiv.) și apă (10mL) și soluția s-a degazat timp de 5 minute folosind N<sub>2</sub> gazos. Amestecul de reacție s-a plasat apoi în atmosferă de N<sub>2</sub> și s-a încălzit la 110°C timp de 90 min. CLSM a indicat consumarea completă a materiei prime de pornire de bromură și amestecul de reacție a fost îndepărtat de căldură și s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a diluat cu 100 mL de apă și 100 mL de 20% MeOH/DCM și stratul organic s-a recuperat, extras 1 x cu NaHCO<sub>3</sub> sat., 1 x cu soluție de sare sat. și apoi s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Soluția s-a filtrat apoi și s-a concentrată până la un solid portocaliu-roșu. Mostra a fost apoi suspendată în MeOH cald, s-a tratat cu ultrasunet, apoi s-a filtrat, s-a spălat 2 x cu 20 mL de MeOH rece și apoi substanța solidă de culoare crem s-a uscat în vid înalt peste noapte pentru a se obține 905 mg de terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatul XVI. 6-(6-Aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (2): La o soluție de terț-butil (6-(6-(bis(terș-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamatul XVI (200 mg, 0,269 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TFA (0,5 mL, 6,578 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore, s-a adăugat bicarbonat de sodiu saturat, s-a extras cu EtOAc și s-a purificat pe silicagel, s-a eluat cu 5% MeOH/EtOAc, 20% MeOH/EtOAc. Frațiunile dorite s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține compusul din titlu 2. CLSM-IEP<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 444,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,5 (s, 1H), 8,588 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95-7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,99-6,96 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 4H).

Exemplul 2 – Sinteza alternativă



Di-terț-butil {6-[8-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil} amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il}imidodicarbonat:

Într-un reactor de 720 L s-a adăugat di-terț-butil (6-bromopirazin-2-il)imidodicarbonat (18,5 kg, 1,41 echiv., 49 mol), bis(pinacolato)dibor (13,8 kg, 1,56 echiv., 54 mol), propionat de potasiu (11,9 kg, 3,02 echiv., 106 mol) și bis(di-terț-butil (4-dimetilaminofenil)fosfin)dichlorpaladiu (1,07 kg, 0,0043 echiv., 1,5 mol), urmat de toluen degazat

(173 L). Amestecul a fost degazat, apoi încălzit la 65°C până când reacția a fost considerată completă (0% terț-butil 2-((6-bromopirazin-2-il)(terț-butoxicarbonil)amino)-2-oxoacetat) prin CLUP. După completare, masa de reacție s-a răcit la 23°C. Odată răcită, 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (15,0 kg, 1,00 echiv., 35 mol) s-a adăugat și amestecul a fost degazat. O soluție apoasă degazată de carbonat de potasiu preparată folosind apă (54 L) și carbonat de potasiu (20,6 g, 4,26 echiv., 149 mol) s-a adăugat apoi la amestecul de reacție și conținutul reactorului s-a degazat. Conținutul reactorului s-a încălzit la 65°C până când reacția a fost considerată completă (1% 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină) prin CLUP. După completare, masa de reacție s-a răcit la 24°C.

Amestecul răcit s-a concentrat și apoi s-a diluat cu diclormetan (300 L), s-a transferat într-un reactor de 1900 L și s-a clătit cu diclormetan (57 L). *N*-acetil-L-cisteină (3,8 kg) s-a încărcat și amestecul s-a agitat timp de 15 ore. S-a adăugat apoi apă (135 L) și amestecul s-a filtrat și s-a clătit cu diclormetan (68 L). Stratul organic s-a recuperat și s-a spălat cu o soluție de sare preparată utilizând apă (68 L) și clorură de sodiu (7,5 kg).

Stratul organic rezultat s-a filtrat, apoi s-a concentrat și metil terț-butil eter (89,9 kg) s-a încărcat încet, menținând temperatura la 31°C. Conținutul s-a răcit la 0°C și s-a maturat, apoi s-a filtrat și s-a clătit cu metil terț-butil eter (32,7 kg) și s-a uscat la 40°C pentru a se obține 17,2 kg de di-terț-butil {6-[8-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il}imidodicarbonat.

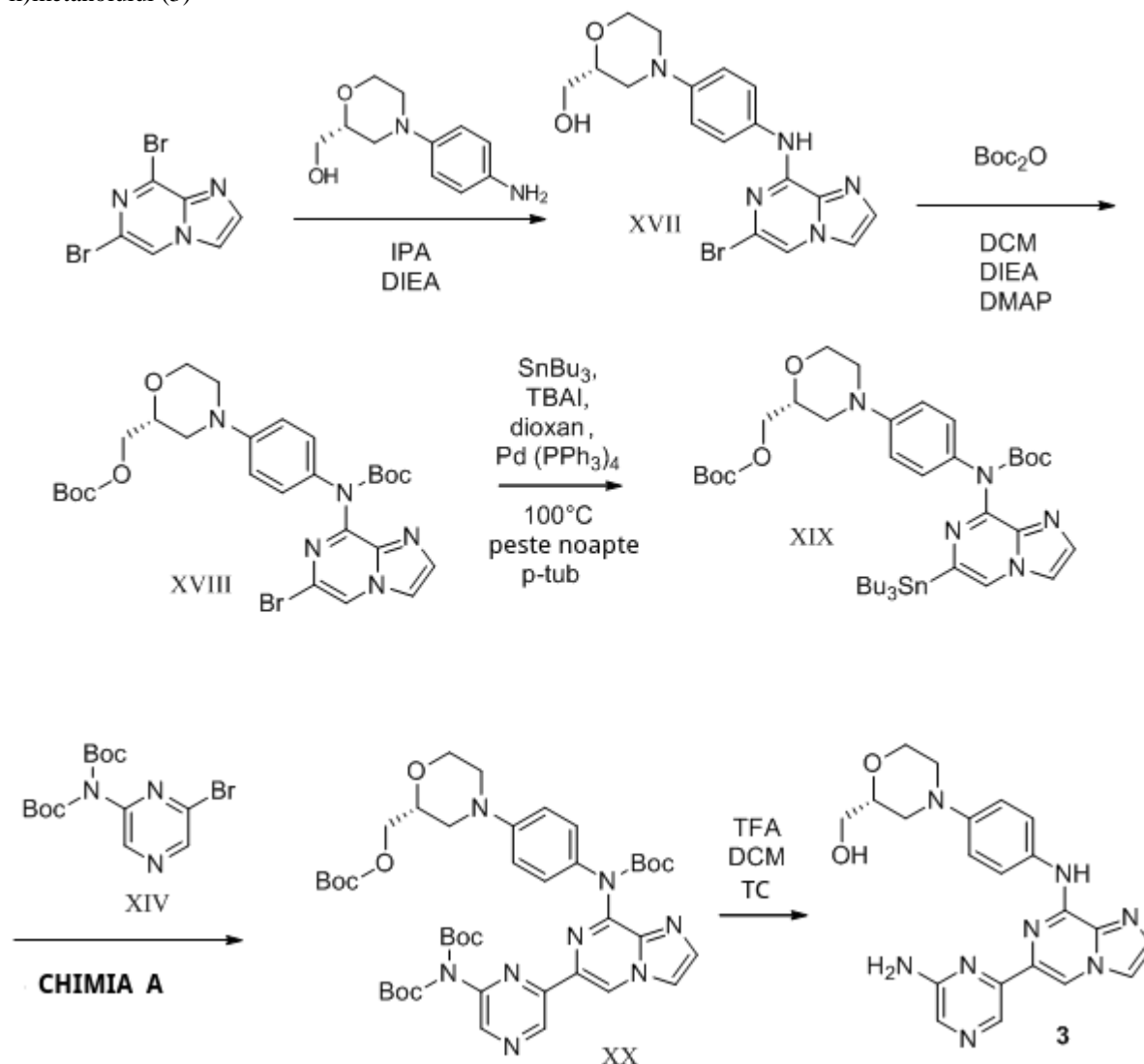
CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 644,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,71 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,46 (s, 18H).

Succinat de (6-(6-Aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 2):

Într-o suspensie de di-terț-butil {6-[8-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirazin-2-il}imidodicarbonat (225 g, 0,35 mol, 1 mol echiv.) în apă (12 părți) s-a adăugat o soluție de acid sulfuric (3,1 părți, 6,99 mol, 20 echiv. mol.) în apă (5 părți). Amestecul de reacție s-a încălzit la cca 40°C și s-a agitat la această temperatură timp de aproximativ 4 ore, moment în care reacția este considerată completă. Amestecul de reacție s-a răcit la cca 22°C, acetonă (3 părți) s-a încărcat și s-a adăugat o soluție de carbonat de sodiu (4,1 părți, 8,75 mol, 25,0 echiv. mol.) în apă (15 părți). Suspensia rezultată s-a filtrat și turta umedă s-a spălat cu apă în porții (4 x 1 părți), apoi cu metil terț-butil eter (4 părți). Turta umedă (baza liberă din Exemplul 2) s-a uscat la cca 60°C. La suspensia de bază liberă uscată din Exemplul 2 în 2-propanol (2,3 părți) s-a adăugat o soluție de acid succinic (Bază pe baza liberă izolată din Exemplul 2: 0,43 g, 1,6 echiv. mol.) în 2-propanol (15 părți). Suspensia rezultată s-a încălzit la cca 40°C și s-a agitat la această temperatură timp de aproximativ 2 ore și apoi s-a răcit la cca 22°C, urmată de o perioadă de agitare de cca. 16 ore. Suspensia s-a filtrat la cca 22°C și turta umedă s-a spălat cu 2-propanol (5 părți) și s-a uscat la cca 60°C pentru a se obține produsul.

CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 620,65. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,2 (broad s, 1,5H), 9,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,52 (dd, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 10H).

Exemplul 3. Obținerea (R)-(4-(4-(((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanolului (3)



(R)-(4-(4-(((6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol XVII: Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, echipat cu un condensator s-a plasat 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (2000 mg, 7,22 mmol) și s-a adăugat 30 mL de izopropanol, urmat de N,N-diizopropiletilamină (2,52 mL, 14,44 mmol) și (R)-(4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol (1504,12 mg, 7,22 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la reflux (baie de ulei  $95^\circ\text{C}$ ) peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit și precipitatele s-au colectat prin filtrare și s-au spălat cu izopropanol, urmat de hexan pentru a se obține compusul XVII dorit.

(R)-terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamat XVIII: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL s-a plasat (R)-(4-(4-(((6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol XVII (2,80 g, 6,9 mmol) și s-a adăugat DCM urmat de trietilamină (2,9 mL, 2,1 g, 20,8 mmol), DMAP (63g, 0,52 mmol) și bicarbonat de di-terț-butil (3,8g, 17,3mmol). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte, apoi s-a diluat cu DCM și apă, s-a separat, s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin chromatografie: ISCO 40 g silice cu 25 g încărcător de silice, eluând cu 0-100% EtOAc/hexan pentru a se obține compusul XVIII.

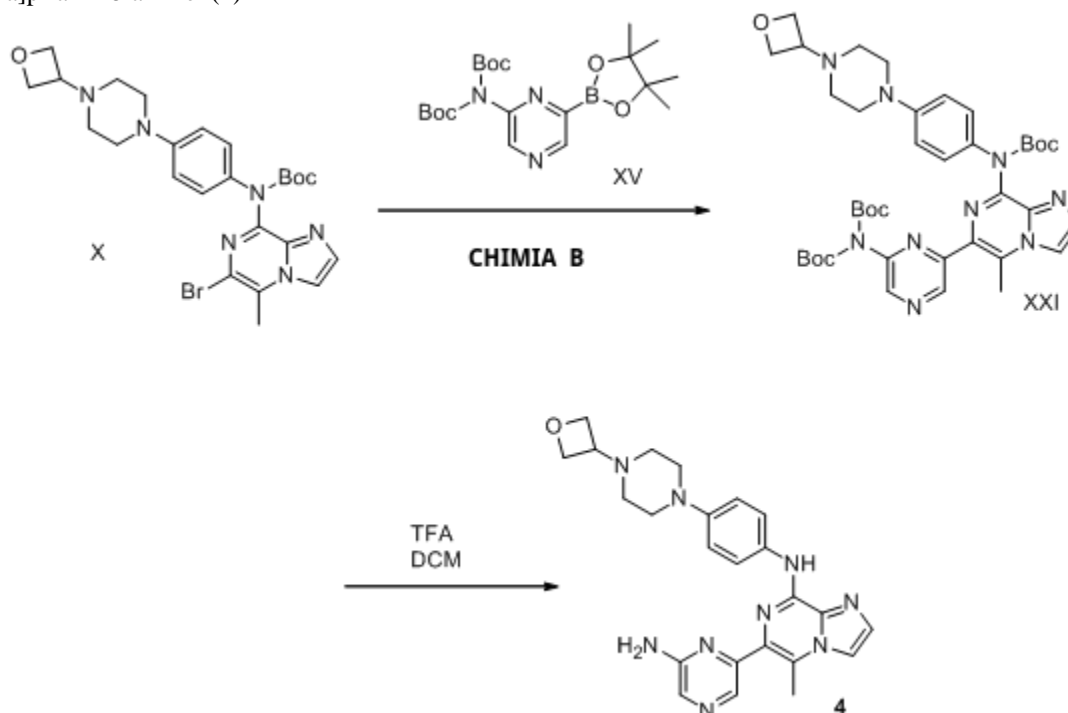
(R)-terț-Butil (4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributilstannil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat XIX: (R)-terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamatul XVIII a intrat în reacție conform metodei analoagă din Exemplul intermediarului 1.01 pentru a obține (R)-terț-butil (4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributilstannil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamatul XIX.

(R)-terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamatul XX: (R)-terț-Butil (4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)(6-(tributilstannil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamatul XIX a intrat în reacție cu 2-Bis(terț-butoxicarbonil) amino-6-bromopirazina XIV în conformitate cu metoda analoaga de CHIMIE A, astfel cum este descris în Exemplul 2 pentru a obține compusul dorit (R)-terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamatul XX.



(R)-(4-(4-((6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol (3): (R)-terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(2-(((terț-butoxicarbonil)oxi)metil)morfolino)fenil)carbamate XX (460 mg, 0,56 mmol) în DCM s-a adăugat într-un balon cu fund rotund, apoi s-a adăugat TFA (16,85 mmol 1,29 mL). Reacția a fost parțial completă după agitare ~5 ore. S-a adăugat încă 10 echivalenți TFA și s-a agitat peste noapte, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. 10% MeOH/DCM (~100 mL) și bicarbonat de sodiu ap. sat. s-au adăugat și s-a agitat timp de 15 min, s-a separat, s-a extras cu ~100 mL de 10% MeOH/DCM. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă și s-au uscat în vid. Solidul rezultat a fost triturat cu DCM, solidele s-au colectat prin filtrare și s-au uscat în vid pentru a se obține compusul 3. CLSM IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 419,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,57 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05- 6,93 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 4,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,71- 3,36 (m, 7H), 2,63 (td, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 12,1, 10,5 Hz, 1H). Izomerul (S) corespunzător sau amestecul racemic de compuși se obține în mod similar, folosind (S)-(4-(4-minofenil)morfolin-2-il)metanol sau un amestec racemic de (4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol, respectiv, în prima etapă.

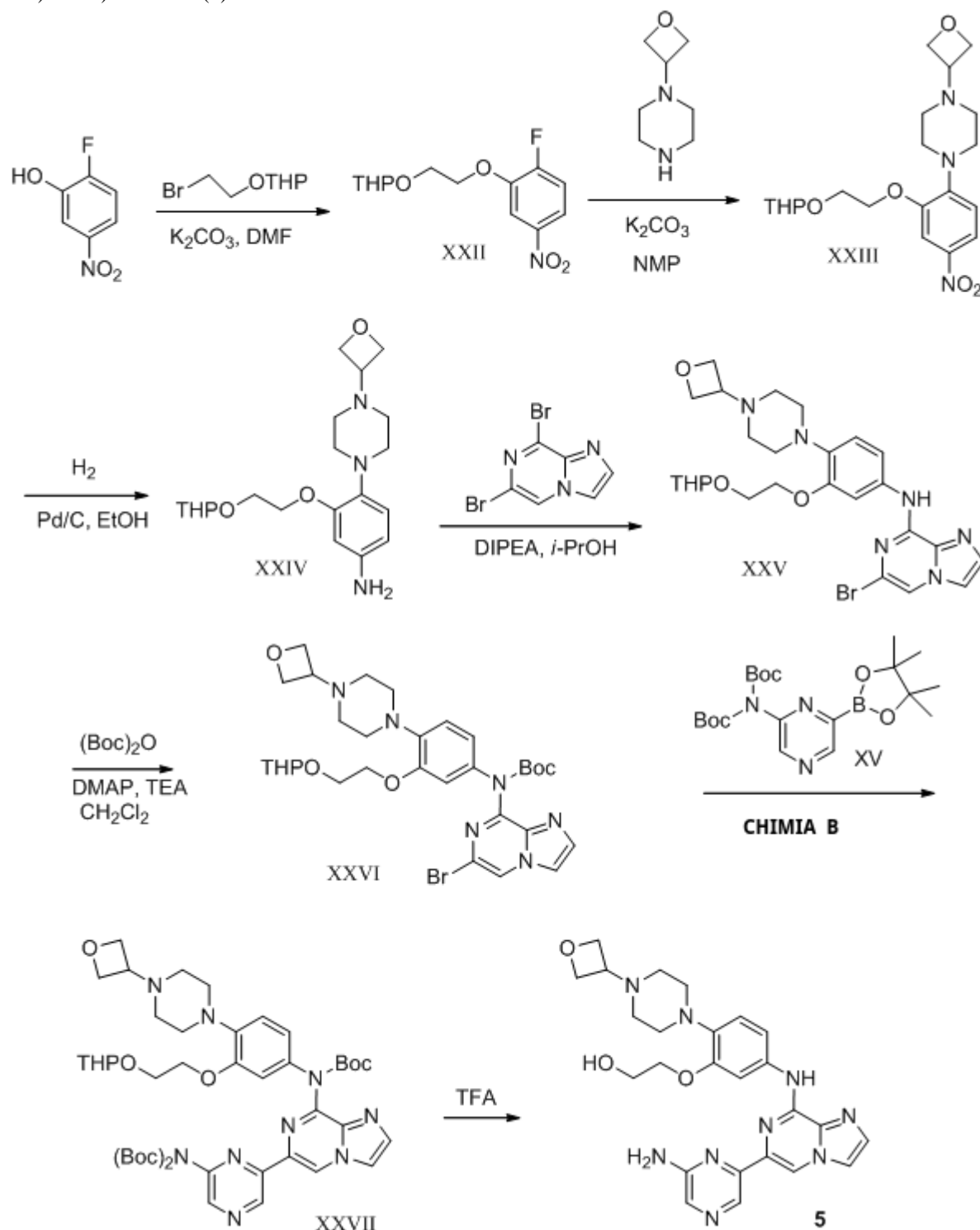
Exemplul 4. Obținerea 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminei (4)



terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate XXI: terț-Butil (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate X a intrat în reacție cu XV în conformitate cu metodele de CHIMIE B astfel cum este descris în Exemplul 2 pentru a obține compusul XXI dorit.

6-(6-Aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (4): Compusul terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)carbamate XXI a fost deprotejat prin metoda analoaga descrisă în Exemplul 2 pentru a obține compusul 4 dorit. CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 458,32. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,28 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,6-4,4 (dt, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,1 (t, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,4 (t, 4H).

Exemplul 5. Obținerea 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanolului (5)



2-(2-(2-Fluoro-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-piran **XXII**: Un amestec de 2-fluoro-5-nitrofenol (4 g, 25 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (4,4 mL, 28 mmol) și carbonat de potasiu (4,2 g 30 mmol) în DMF (50 mL) s-a agitat la 50°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc și H<sub>2</sub>O. Stratul apos a fost separat și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate s-au spălat cu H<sub>2</sub>O (de 5x pentru a îndepărta DMF) și soluție de sare și s-au uscat pe sulfat de sodiu. Reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană ISCO Rf (40 g coloană) eluând cu un gradient de 100% hexani – 1:1 hexani: EtOAc pentru a obține 2-(2-(2-fluoro-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-piranul **XXII**.

1-(4-Nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazină **XXIII**: Un amestec de 2-(2-(2-fluoro-5-nitrofenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-piran **XXII** (1550 mg, 5,43 mmol), 1-(oxetan-3-il)piperazină (772 mg, 5,43 mmol) și carbonat de potasiu (1126,41 mg, 8,15 mmol) în NMP (6 mL) s-a agitat la 100°C timp de 8 ore. Stratul apos a fost separat și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate s-au spălate cu H<sub>2</sub>O (5 x pentru a îndepărta NMP) și soluție de sare și s-au uscat pe sulfat de sodiu. Reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană

ISCO Rf (24 g coloană) eluând cu un gradient de 100% DCM – 60:35:5 DCM:Et<sub>2</sub>O:MeOH pentru a obține 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina XXIII.

4-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilină XXIV: La o suspensie de 1-(4-nitro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-4-(oxetan-3-il)piperazină XXIII (2100 mg, 5,1 mmol) în etanol (50 mL) s-a adăugat 10% Pd/C (50% umed, 390 mg masă uscată) într-un flacon de hidrogenare Parr de 500 mL. Flaconul a fost evacuat, încărcat cu hidrogen gazos la o presiune de 50 psi și agitat la temperatura camerei timp de 2 ore într-un aparat de hidrogenare Parr. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a spălat cu etanol. Filtratul s-a concentrat în vid pentru a obține 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina XXIV.

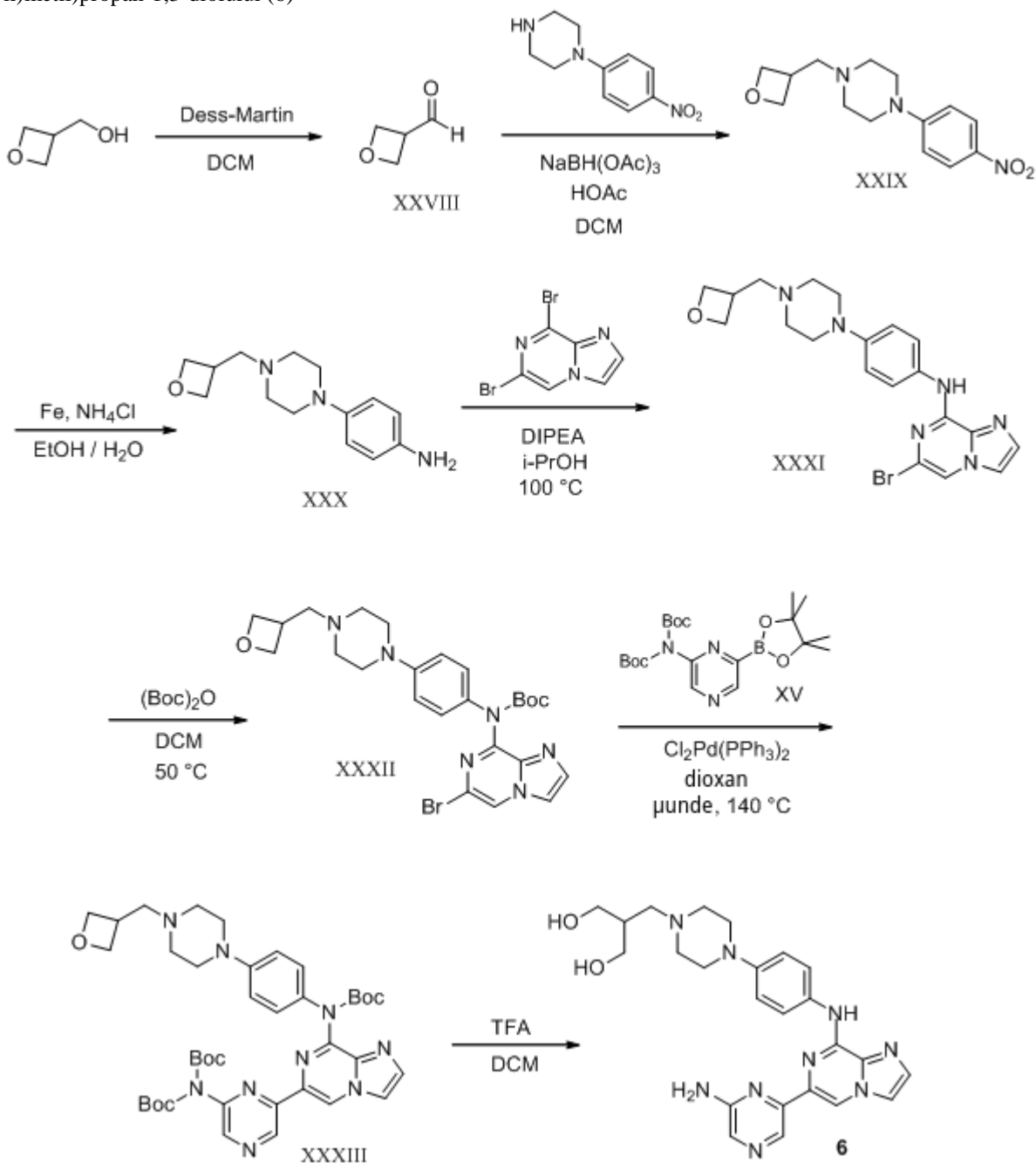
6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină XXV: La o soluție de 4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilină XXIV (619 mg, 2,17 mmol) și 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (601 mg, 2,2 mmol) în AIP (15 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (0,95 mL, 5,43 mmol). Amestecul s-a agitat la 110°C timp de 16 ore. După acest timp s-au adăugat DCM (10 mL) și NaHCO<sub>3</sub> apos sat. (15 mL). Stratul apos a fost separat și extras cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare (10 mL) și s-au uscat pe sulfat de sodiu. Reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană ISCO Rf (24 g coloană) eluând cu un gradient de 100% DCM – 60:35:5 DCM:Et<sub>2</sub>O:MeOH pentru a obține 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXV.

terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamate XXVI: 6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina XXV (1,2 g, 2,4 mmol) a reacționat în conformitate cu metoda analoaga descrisă în Exemplul intermediarului 1,01 (conversia III-IV) pentru a obține terț-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamatul XXVI.

terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamate XXVII: terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamatul XXVI a intrat în reacție cu XV în conformitate cu metodele de CHIMIE B astfel cum este descris în Exemplul 2 pentru a obține compusul dorit terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamate XXVII.

2-(5-((6-(6-Aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (5): Compusul terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamate XXVII (313 mg, 0,35 mmol) a fost deprotejat prin metoda analoaga descrisă în Exemplul 2 pentru a obține 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanolul (5). CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 504,3. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,50 (dt, *J* = 25,6, 6,3 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,73 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,40 (s, 4H).

Exemplul 6. Obținerea 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diolului (6)



Oxetan-3-carbaldehidă XXVIII: Într-un balon cu fund rotund echipat cu un agitator, oxetan-3-ilmetanol (2,00 g, 22,7 mmol) s-a dizolvat în DCM (50 mL) și periodinan Dess-Martin (10,67 g, 28,38 mmol) s-a adăugat într-o singură porție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solidele s-au filtrat prin celită și s-au spălat cu DCM (3 mL x 5). Filtratul s-a îndepărtat și s-a concentrat în vid și oxetan-3-carbaldehidă XXVIII brută rezultată s-a utilizat direct în etapa următoare.

1-(4-Nitrofenil)-4-(oxetan-3-ilmetil)piperazină XXIX: Într-un flacon cu fund rotund echipat cu un agitator s-au adăugat oxetan-3-carbaldehidă XXVIII (0,977 g, 11,35 mmol), 1-(4 nitrofenil) piperazină (1,18 g, 5,68 mmol) în DCM (100 mL) și HOAc (1,70 g, 28,38 mmol) în DCM (2 mL). După 5 minute, s-a adăugat NaBH(OAc)<sub>3</sub> (24,06 g, 113,05 mmol). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Majoritatea substanțelor volatile s-au îndepărtat în vid. S-a adăugat DCM (200 mL), urmat de soluție apoasă saturată de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) și amestecul rezultat s-a agitat timp de 20 de minute. Faza organică s-a separat și s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL x 3), soluție de sare (20 mL x 1), s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, s-a filtrat și solvenții s-au îndepărtat în vid. Reziudul a fost trecut printr-o coloană cu silicagel (MeOH:DCM = 0:100 până la 5:95 până la 25:75) pentru a obține compusul XXIX dorit.

4-(4-(Oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilină XXX: Într-un balon cu fund rotund echipat cu un agitator s-au adăugat 1-(4-nitrofenil)-4-(oxetan-3-ilmetil)piperazină XXIX (3,20 g, 11,54 mmol), etanol (60 mL) și apă (60 mL). După adăugarea fierului (4,51 g, 80,77 mmol) și clorurii de amoniu (4,32 g, 80,77 mmol), amestecul de reacție s-a încălzit

la 80°C timp de 1 oră, apoi s-a filtrat prin celită și s-a spălat cu DCM (5 mL x 5). Filtratul rezultat s-a extras cu DCM (20 mL x 3). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL x 2), soluție de sare (20 mL x 1), s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-au concentrat în vid. S-a obținut 4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilina XXX dorită.

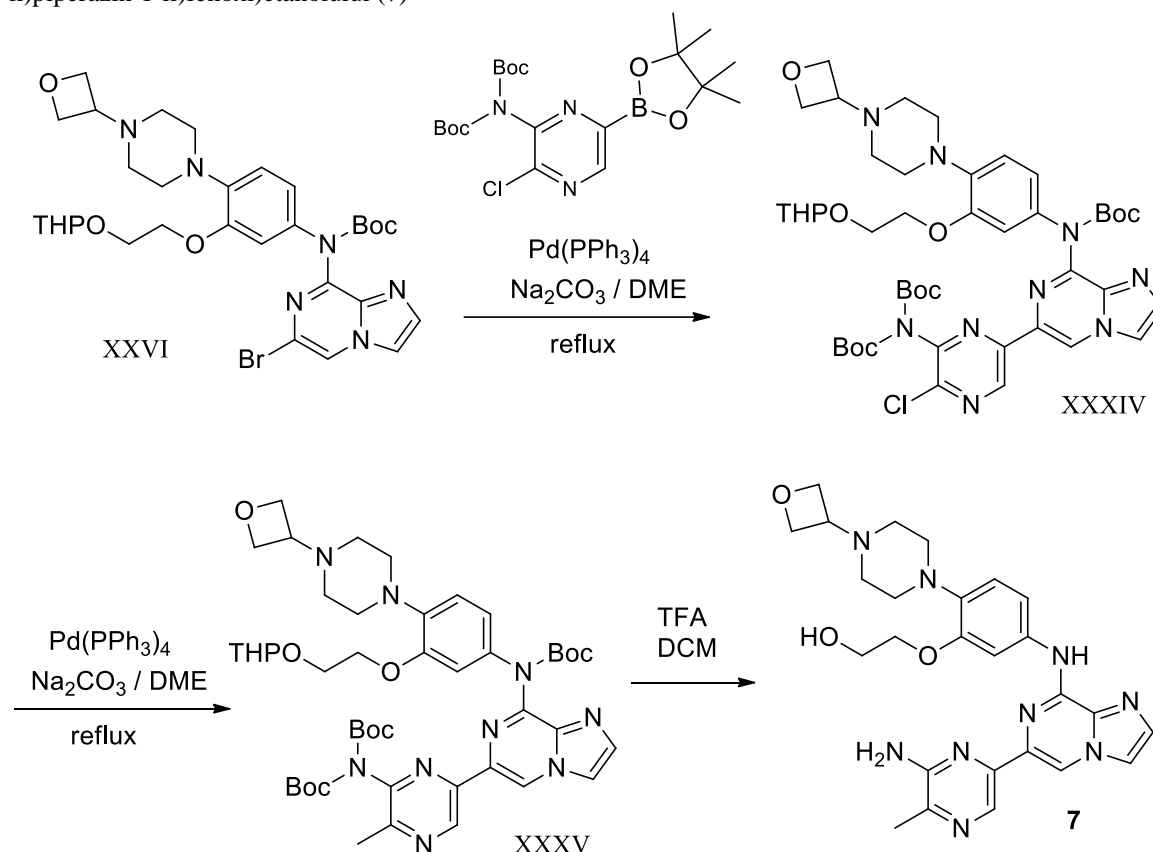
6-Bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină XXXI: Într-un tub sigilat echipat cu un agitator s-au adăugat 4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)anilină XXX (1,19 g, 4,81 mmol), 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (1,33 g, 4,81 mmol), izopropanol (24,1 mL) și diizopropiletilamină (1,37 g, 10,58 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C peste noapte. Majoritatea solvenților au fost îndepărtați în vid și DCM (200 mL) s-a adăugat la amestec. Soluția s-a spălat cu H<sub>2</sub>O (20 mL x 2), soluție de sare (20 mL x 1), s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, s-a filtrat și solvenții s-au îndepărtat în vid. Reziduul rezultat a fost trecut printr-o coloană cu silicagel (MeOH:DCM = 5:95) și solide de culoare roșu-deschis au fost obținute ca compusul XXXI dorit, 0,692 g.

terț-Butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(1-(oxetan-3-il-metil)piperidin-4-il)fenil)carbammat XXXII: Într-un balon cu fund rotund echipat cu un agitator s-au adăugat 6-bromo-N-(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină XXXI (560 mg, 1,27 mmol), DCM (11 mL), bicarbonat de di-terț-butil (414,4 mg, 1,90 mmol) și trietilamină (640,5 mg, 6,33 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C peste noapte. S-a adăugat DCM (200 mL) și soluția rezultată s-a fost spălat cu apă (20 mL x 2), soluție de sare (20 mL x 1), s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, s-a filtrat și solvenții s-au îndepărtat în vid. Cromatografia pe coloană a dat compusul XXXII dorit sub formă de solide galbene.

terț-Butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbammat XXXIII: Într-un balon cu fund rotund echipat cu un agitator a-au adăugat terț-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbammat XXXII (150 mg, 0,276 mmol), N,N-BisBoc 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amină XV (255,8 mg, 0,607 mmol) în DME (2,3 ml), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16,0 mg, 0,14 mmol), soluție apoasă de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 0,91 mL, 0,91 mmol) și DME (2 mL). Amestecul s-a încălzit la 75°C timp de 2, apoi s-a adăugat DCM (200 mL) și amestecul rezultat s-a spălat cu apă (30 mL x 3), soluție de sare (30 mL x 1), s-a uscat pe MgSO<sub>4</sub>, s-a filtrat și solvenții s-au îndepărtat în vid. Purificarea prin coloană cu silicagel (MeOH:DCM = 5:95) a dat compusul XXXIII dorit.

2-((4-(4-((6-(6-Aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol (6): La o soluție de terț-butil (6-(6-(bis(terț-butoxicarbonil)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)carbammat XXXIII (250 mg, 0,33 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat TFA (940,3 mg, 8,25 mmol). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Mai mult TFA (752,2 mg, 6,60 mmol) s-a adăugat și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Majoritatea solvenților s-au îndepărtat în vid, s-au adăugat DCM (200 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) și amestecul rezultat s-a agitat timp de 30 minute. Faza organică s-a separat, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL x 4), soluție de sare (20 mL x 1). Faza apoasă s-a extras cu DCM (30 mL x 2). Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare (20 mL x 1), s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, s-au filtrat, iar solvenții s-au îndepărtat în vid. Materialul brut s-a purificat pe o coloană ISCO, MeOH:DCM = 0:100 până la 5:95 până la 7,5:92,5 până la 25:75 până la eluarea compușilor doriți. S-au obținut doi compuși, primul este compusul oxetan; iar celălalt compusul 6 dorit. CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 476. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,48 (s, 2H), 4,51 (broad s, 2H), 3,43 (d, *J* = 6 Hz, 4H), 3,12 (broad m, 4H), 2,54 (broad m, 4H), 2,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (m, 1H).

Exemplul 7. Obținerea 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanolului (7)



terț-Butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamat XXXIV: Un balon echipat cu un condensator de reflux a fost încărcat cu terț-butil (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)carbamat XXVI (obținut astfel cum este descris în Exemplul 5) (352 mg, 0,52 mmol), 2-(bis-boc-amino)-3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazină (obținută prin metoda analoaga astfel cum este utilizată în Exemplul 2 pentru obținerea compusului XV) (500 mg, 1,1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) în carbonat de sodiu (1,6 mL, 1M în H<sub>2</sub>O) și DME (4,8 mL). Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu DCM și H<sub>2</sub>O. Stratul apos a fost separat și extras cu DCM. Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană ISCO Rf (4 g coloană) eluând cu un gradient de 100% DCM – 100% 60/35/5 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH, fracțiunile corespunzătoare s-au combinat și s-au concentrat pentru a obține compusul dorit terț-butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamat XXXIV.

terț-Butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamat XXXV: Un flacon cu microunde a fost încărcat cu terț-butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-cloropirazin-2-il)carbamat XXXIV (258 mg, 0,28 mmol), acid metilboric (503 mg, 8,4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 mg, 0,03 mmol) în carbonat de sodiu (0,8 mL, 1M în H<sub>2</sub>O) și DME (2,5 mL). Amestecul s-a încălzit la 150°C timp de 20 min. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu DCM și H<sub>2</sub>O. Stratul apos a fost separat și extras cu DCM. Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat s-a purificat prin cromatografie pe coloană ISCO Rf (4 g coloană) eluând cu un gradient de 100% DCM – 100% 75/18/7 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH pentru a se obține compusul dorit terț-butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamat XXXV.

2-(5-((6-(6-Amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (7): La o soluție de terț-butil terț-butoxicarbonil(6-(8-((terț-butoxicarbonil)(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-metilpirazin-2-il)carbamat XXXV (165 mg, 0,18 mmol) în DCM (2,2 mL) s-a adăugat TFA (1,1 mL, 0,11 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a diluată cu 9:1 DCM:MeOH și H<sub>2</sub>O. Stratul apos s-a separat și s-a extras cu 9:1 DCM:MeOH. Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat s-a purificat prin

cromatografie pe coloană eluând cu un gradient de 100% 75/18/7 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH – 100% 70/20/10 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH pentru a obține compusul dorit 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol (7, 56 mg, 59%). CLSM-IEP<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 518,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,85-7,66 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,50 (dt, *J* = 25,2, 6,3 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Alternativ, compusul XXXIV a putut fi luat direct la această etapă și de-protejat în mod similar pentru a obține analogul substituit cu 5-cloropirazină.

#### Forme de monomesilat și succinat

Analiza prin metoda difracției de raze X pe pulberi (XRPD) a formelor de monomesilat (MSA) și succinat ale compusului din Exemplul 2 s-a realizat pe un difractometru (PANanalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Olanda) utilizând radiația de cupru (CuKα, λ = 1,5418 Å). Probele au fost preparate pentru analiză prin depunerea probei pulverulente în centrul unui suport din aluminiu echipat cu o placă de fond zero. Generatorul a fost operat la o tensiune de 45 kV și un amperaj de 40 mA. Fantele utilizate au fost Soller 0,02 rad., antidispersie 1,0° și divergență. Viteza de rotație a probei a fost de 2 sec. Scanările au fost efectuate de la 2 până la 40° 2-teta. Analiza datelor a fost realizată prin versiunea X'Pert Highscore 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Olanda) și versiunea X'Pert de vizualizare a datelor 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Olanda). Difractogramele XRPD pentru Formele mono-MSA I & II au fost obținute cu ajutorul instrumentului setat după cum urmează: 45 KV, 40 mA, CuKα, λ = 1,5418 Å, interval de scanare 2.- 40°, lungimea pasului 0,0167°, timp de calculare: 15,875 s. Difractogramele XRPD pentru Formele succinatului I & II au fost obținute cu ajutorul instrumentului setat după cum urmează: 45 KV, 40 mA, CuKα, λ = 1,5418 Å, interval de scanare 2.- 40°, lungimea pasului 0,0084°, timp de calculare: 95,250 s.

Spectrele <sup>1</sup>H RMN ale formelor de monomesilat (MSA) și succinat ale compusului din Exemplul 2 au fost colectate pe un instrument Varian 400-MR 400MHz cu schimbător de probă 7620AS. Parametrii standard ai protonilor sunt după cum urmează: lățime spectrală: 14 la -2 ppm (6397,4 Hz); întârziere de relaxare: 1 sec; timpul de achiziție: 2,5559 sec; numărul de scanări sau repetiții: 8; temperatura: 25°C. Probele au fost preparate în dimetilsulfoxid-d<sub>6</sub>, dacă nu se specifică altfel. Analiza off-line a fost efectuată utilizând software-ul MNOVA.

Exemplul 8 Forma I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină

Forma I a sării acidului metansulfonic (MSA) a fost obținută prin dizolvarea a 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminei (Exemplul 2) în 11 volume de acetonă/H<sub>2</sub>O (36:64 vol.%) cu 1 echivalent molar de acid metansulfonic (MSA) la temperatura camerei. Soluția a fost apoi încărcată cu 19 volume de acetonă timp de 1 oră și conținutul reactorului a fost agitat la temperatura camerei peste noapte.

Analiza XRPD a Formei I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost efectuată astfel cum este descris mai sus și a afișat difractograma prezentată în Figura 1, cu picurile din tabelul de mai jos.

№	Poz. [°2θ.]	Rel. Int. [%]
1	19,6606	100
2	17,2746	93,07
3	17,8971	69,96
4	21,6306	65,74
5	25,7805	59,16
6	18,7593	51,5
7	13,7252	48,77
8	15,7206	41,91
9	24,7364	38,09
10	18,4345	36,84

Într-un exemplu de realizare Forma I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picurile XRPD 19,7 (19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971), 21,6 (21,6306) și 25,8 (25,7805). Într-un alt exemplu de realizare Forma I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 19,7 (19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971) și 21,6 (21,6306). Într-un alt exemplu de realizare Forma I a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 6,0, 6,2, 8,6 și 9,6.

Analiza RMN a Formei I a sării mono-MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4 (oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, a afișat difractograma prezentată în Figura 2.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,78 (p,  $J = 8,0$  Hz, 4H), 4,49 (m, 1H), 4,00-2,8 (m, 10H), 2,32 (s, 3H).

*Calorimetria de scanare diferențială (CSD):* CSD a fost realizată pentru fiecare dintre exemplele indicate în prezenta descriere cu ajutorul unui instrument TA Instruments Q2000 DSC. Proba a fost plasată într-o cuvă CSD de aluminiu, iar greutatea a fost înregistrată cu acuratețe. Cuva a fost acoperită cu un capac, apoi fie gofrată sau închisă ermetic. Aceeași celulă s-a încălzit într-o atmosferă de azot, la o viteză de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , până la o temperatură finală de  $300^\circ\text{C}$ . Indiu a fost utilizat ca standard de calibrare.

Analiza CSD a Formei I a sării mono-MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 3.

*Analiza termogravimetrică (ATG):* ATG a fost efectuată pentru fiecare dintre exemplele indicate în prezenta descriere cu ajutorul unui instrument TA Instruments Q5000 TGA. Fiecare probă a fost plasată într-o cuvă din aluminiu pentru probe și a fost introdusă în cuptorul TG. Cuptorul a fost încălzit într-o atmosferă de azot la o viteză de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  până la o temperatură finală de  $300^\circ\text{C}$ . Cuptorul ATG a fost calibrat folosind metoda determinării punctului Curie magnetic.

Analiza ATG a Formei I a sării mono-MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 4.

Exemplul 9 Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină

Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost obținută prin uscarea Formei I a sării mono-MSA de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 8) într-un cuptor cu vid la  $\sim 40^\circ\text{C}$  cu purjare de  $\text{N}_2$ .

Analiza XRPD a Formei II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost efectuată astfel cum este descris mai sus și a afișat difractograma prezentată în Figura 5, cu picurile din tabelul de mai jos.

No	Poz. [ $^\circ 2\theta$ .]	Rel. Int. [%]
1	17,2698	100
2	25,1384	67,84
3	20,4423	63,66
4	19,5732	62,11
5	18,5264	50,36
6	17,7884	50,07
7	21,6273	45,52
8	15,2397	44
9	6,855	35,01
10	13,65	26

Într-un exemplu de realizare Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423), 19,6 (19,5732) și 18,5 (18,5264). Într-un alt exemplu de realizare Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423) și 19,6 (19,5732). Într-un alt exemplu de realizare Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 6,1, 6,9, 11,0 și 13,6.

Analiza RMN a Formei II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, afișează spectrul RMN prezentat în Figura 6.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,85-4,72 (m, 4H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,30-2,75 (m, 10H), 2,34 (s, 3H).

Analiza CSD a Formei II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 7.

Analiza ATG a Forma II a monomesilatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 8.

Exemplul 10 Forma I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină



Forma I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost obținută prin dizolvarea a 1,6 echiv. mol. de acid succinic în TF și apoi adăugarea soluției acide la 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină. Materialul a fost apoi agitat la temperatura camerei cu un agitator magnetic peste noapte.

Analiza XRPD a Formei I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost efectuată astfel cum este descris mai sus și a afișat difractograma prezentată în Figura 9, cu picurile din tabelul de mai jos.

No	Poz. [°2 $\theta$ .]	Rel. Int. [%]
1	16,5	100
2	24,5	38,64
3	17,7	9,27
4	28,4	8,68
5	21,8	7,57
6	8,0	6,53
7	23,1	4,59
8	12,1	4,38
9	8,3	3,78
10	27,1	3,65

Într-un exemplu de realizare Forma I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 6,5, 24,5, 17,7, 28,4 și 21,8. Într-un alt exemplu de realizare Forma I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 16,5, 24,5, 8,0 și 8,3.

Analiza RMN a Formei I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, a afișat spectrul RMN prezentat în Figura 10.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,12 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,62 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 4,46 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,13 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 2,40 (s, 10H).

Analiza CSD a Formei I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 11.

Analiza ATG a Formei I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 12.

Procedeele de obținere a Formei I a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost repetat folosind IPA, Acetonă și 2-MeTF ca solvenți.

Exemplul 11 Forma II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină

Baza liberă a 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminei a fost încărcată cu 10,0 părți de 2-propanol, după care a urmat agitarea rapidă, pentru a forma o suspensie. O soluție separată de acid succinic (0,43 g, 1,6 echiv. mol.) în 2-propanol (15 părți) a fost preparată la temperatura ambiantă și s-a adăugat la suspensie. Suspensia rezultată a fost apoi agitată la temperatura ambiantă timp de aproximativ 1 zi. O altă soluție de acid succinic (0,09 părți, 0,3 echiv. mol.) în 2-propanol (3 părți) s-a adăugat la suspensie și suspensia rezultată s-a agitat la temperatura ambiantă timp de aproximativ două zile. O soluție suplimentară de acid succinic (0,27 părți, 1,0 echiv. mo.) în 2-propanol (8 părți) a fost preparată la temperatura ambiantă și s-a adăugat la suspensie și suspensia rezultată s-a agitat timp de aproximativ 2 zile. Apoi temperatura conținutului a fost ajustată la 40°C și suspensia s-a agitat timp de aproximativ două ore. Conținutul a fost apoi readus la temperatura ambiantă și agitat timp de aproximativ 16 ore. Suspensia rezultată a fost apoi filtrată, spălată cu 2-propanol (7,0 părți) și uscată la 60°C.

Analiza XRPD a Formei II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină a fost efectuată astfel cum este descris mai sus și a afișat difractograma prezentată în Figura 13, cu picurile din tabelul de mai jos.

No	Poz. [°2 $\theta$ .]	Rel. Int. [%]
1	24,9821	100
2	16,3186	38,39
3	21,952	18,44
4	7,8958	17,62

5	7,5828	6,9
6	28,5998	6,52
7	11,3329	5,73
8	30,8568	5,48
9	28,0273	5,21
10	21,5026	4,73

Într-un exemplu de realizare Forma II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 22,0 (21,952), 7,9 (7,8958) și 7,6 (7,5828). Într-un alt exemplu de realizare Forma II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi caracterizată prin picuri XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 7,9 (7,8958) și 7,6 (7,5828).

Analiza RMN a Formei II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, a afișat spectrul RMN prezentat în Figura 14.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47z (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,02- 6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 10H), 1,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

Analiza CSD a Formei II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 15.

Analiza ATG a Formei II a succinatului de 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină, efectuată astfel cum este descris mai sus, se poate vedea în Figura 16.

#### Exemple biologice

Exemplul 12: Analiza biochimică a activității Syk

Activitatea Syk a fost măsurată utilizând KinEASE (Cisbio), o analiză imunologică a fluorescenței cu transfer de energie prin rezonanță rezolvate în timp (TR-FRET). În această analiză, Syk-catalizează fosforilează un substrat peptidic marcat cu XL665. Anticorpul fosfo-tirozină-specific combinat cu Europiu leagă peptida fosforilată rezultată. Formarea peptidei fosforilate este cuantificată prin TR-FRET cu Europiu ca donor și acceptor XL665 într-o analiză finală în 2 etape. Pe scurt, test-compușii diluați serial în DMSO au fost livrați în planșete Corning cu 384 de godeuri de serie mică, de culoare albă utilizând dozatorul de lichide acustic Echo 550 (Labcite®). Enzima Syk și substraturile au fost distribuite în planșete analitice utilizând un Multi-Flo (Instruments Bio-Tek). Amestecul de reacție standard de 5 μL a conținut 20 μM ATP, 1 μM peptidă biotinitată, 0,015 nM de Syk în tampon de reacție (50 mM Hepes, pH 7,0, 0,02% NaN<sub>3</sub>, 0,1% BSA, 0,1 mM ortovanadat, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0,025% NP-40). După 30 de minute de incubare la temperatura camerei, 5 μL de Stop and Detect Solution (1:200 soluție de anticorp peptidic anti-fosforilat marcat cu Europiu criptat și 125 nM streptavidin-XL665 Tracer într-un tampon de detecție 50mM Hepes pH 7,0 conținând suficient EDTA) s-a adăugat. Planșeta a fost apoi incubată în continuare timp de 120 de minute la temperatura camerei și citită cu ajutorul unui cititor multimarcat Envision 2103 (PerkinElmer) cu excitație/emisie/FRET emisie la 340nm/615nm/665nm, respectiv. Intensitățile fluorescenței la lungimile de undă de emisie 615nm și 665nm au fost exprimate ca un raport (665nm/615nm). Inhibarea procentuală a fost calculată după cum urmează:

% inhibare = 100 x (Raport Probă- Ratio 0% Inhibare) / (Raport 100% Inhibare- Raport 0% inhibare) unde 0,1% DMSO (0% inhibare) a fost martorul negativ și 1 μM K252a (100% inhibare) a fost utilizat drept control pozitiv. Activitatea compușilor din Exemplele 1-7 este prezentată în tabelul de mai jos, demonstrând că compușii sunt inhibitori Syk cu IC<sub>50</sub> sub 50 nM.

Exemplul nr.: Denumirea compusului	Syk IC <sub>50</sub> (nM)
Ex.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	6,2
Ex.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	13,5
Ex.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	13,3
Ex.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	44
Ex.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	12,2
Ex.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol	14,5
Ex.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	8,7

## Exemplul 13: Analiza bazofilelor din sânge integral prin CD63 în HTBS cu 384 de godeuri

Activitatea Syk a fost evaluată în legătură cu activarea redusă a bazofilelor, măsurată prin expresia CD63 într-o analiză celulară a bazofilelor din sânge integral uman (25% din sânge). Activarea bazofilelor a fost măsurată în sângele integral uman folosind setul CAST Flow (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Elveția), urmând protocolul furnizat de fabricant cu modificări minore. Sânge integral uman proaspăt în heparină a fost colectat și livrat în aceeași zi (AllCells, Emeriville, CA). Probele de sânge integral au fost incubate fie cu DMSO (1% final) sau compuși diluați în serie în DMSO timp de 60 de minute la 37°C. Bazofilele au fost activate folosind mAb anti-FceRI și colorate cu anti-CD63-FITC și anti-CCR3-PE timp de 20 de minute la 37°C (per godeu: 50 μL de sânge integral s-au amestecat cu 113 μL de tampon de stimulare, 8,5 μL de anti-FceRI mAb, 8,5 μL de Ab stain CCR3-PE/CD63-FITC). Celulele au fost centrifugate la 1000 x g timp de 18 minute și 150 μL/godeu de supernatant eliminat. Celulele roșii sanguine au fost lizate și celulele fixate prin 2 runde de dezintegrare a celulelor: resuspendarea peletelor celulare cu 150 μL/godeu de tampon de liză 1X, incubarea la temperatura camerei timp de 10 minute și colectarea peletelor celulare prin centrifugare pentru 1200 rpm timp de 5 minute. Celulele au fost spălate cu 150 μL/godeu de tampon de spălare de două ori și resuspendate într-un volum final de 75 μL/godeu de tampon de spălare fie pentru analiză prin citometrie în flux imediată sau incubare peste noapte la 4°C, urmată de analiza prin citometrie în flux. Degranularea (activarea bazofilelor) a fost detectată prin expresia de suprafață CD63 pe celulele pozitive CCR3. Procentul celulelor pozitive CD63 din cadrul populației de bazofile selectate a fost determinat și normalizat la DMSO (control negativ) și compus de control (control pozitiv). Activitatea compușilor din Exemplele 1-7 sunt prezentate în tabelul de mai jos, demonstrând că compușii sunt eficienți în reducerea activării bazofilelor, cu CE<sub>50</sub> sub 200 nM.

Exemplul nr.: Denumirea compusului	CD63 EC <sub>50</sub> (nM)
Ex.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	51
Ex.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	80
Ex.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	63
Ex.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	157
Ex.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	120
Ex.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol	128
Ex.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	167

## Exemplul 14: Solubilitatea cinetică

Solubilitatea cinetică a compușilor în tampon fosfat la pH 7,4 a fost evaluată. Compușii de testat au fost dizolvați în dimetilsulfoxid la o concentrație de 10 mM. Probele inițiale au fost diluate, 3 μL, cu 297 μL din soluția tampon fosfat la pH 7,4 (soluție-tampon fosfat salină Dulbecco (Sigma-Aldrich D8662), molaritatea generală este 0,149M și pH 7,43). Probele au fost apoi incubate timp de 24 ore la 37°C cu agitare, apoi centrifugate și o alicvotă a fost luată și testată în legătură cu o concentrație standard cunoscută de 0,1 mM. Solubilitatea cinetică a compușilor din Exemplele 1-7 este prezentată în tabelul de mai jos, demonstrând că compușii au solubilitate cinetică la pH 7,4 mai mare de 90 μM.

Exemplul nr.: Denumirea compusului	Solubilitatea pH 7,4 (μM)
Ex.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	95
Ex.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	95
Ex.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	91
Ex.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	100
Ex.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	97
Ex.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol	99

## Exemplul 15: Analiza de stabilitate în hepatocitele umane

Stabilitatea compușilor în hematocitele umane ca clearance-ul prezis al hepatocitelor în L/oră/kg a fost evaluată. Compușii de testat au fost diluați la 200 μM (4 μL de 10 mM DMSO stoc în 196 μL ACN:H<sub>2</sub>O (50:50)). Propranolol a fost utilizat ca un control pozitiv și tampon numai fără hepatocite ca un control cu 0%. Aceștia au fost în continuare diluați la 4 μL cu 891 μL de tampon KHB (InVitroGRO număr de catalog Z99074) pentru a obține o soluție de dozare 2X. În fiecare planșetă cu 24 de godeuri, s-au adăugat 250 μL de soluție de dozare 2X, în fiecare godeu cu 250 μL de celule hepatocite (1 x 10<sup>6</sup> celule viabile/ml per godeu) sau KHB pentru probele de control pentru a obține o concentrație finală a compusului de 1 μM în timpul incubării. Concentrația finală a solventului a fost de 0,01% DMSO și 0,25% ACN. Planșeta de cultură a fost plasată pe un balansier și incubată la 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Probele au fost colectate la momentul 0, 1, 3 și 6 ore. Pierderea compusului de bază s-a determinat folosind metode CL-SM față de o curbă standard. Activitatea compușilor din Exemplele 1-7 este prezentată în tabelul de mai jos, arătând clearance-ul hepatocitelor de aproximativ 0,12 L/oră/kg sau mai puțin.

Exemplul nr.: Denumirea compusului	Hheps CL (L/oră/kg)
Ex.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	0,12
Ex.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	0,055
Ex.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	0,09
Ex.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	0,08
Ex.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	0,07
Ex.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol	0,08
Ex.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	0,05

## Exemplul 16: Comparația cu inhibitorii Syk cunoscuți

Analizele din Exemplele 8-11 s-au folosit pentru a compara compușii astfel cum sunt descriși în prezenta invenție cu compuși cunoscuți în domeniu. Datele care compară compușii din Exemplele 1-7 cu compușii descriși anterior sunt prezentate în tabelul care urmează. Din aceste rezultate, este clar că acești compuși astfel cum sunt descriși în prezenta invenție sunt dezirabili ca inhibitori ai Syk, cu activitatea Syk și CD63 îmbunătățită comparativ cu compușii cunoscuți, solubilitatea cinetică (cel puțin aproximativ 9 ori mai solubil) și clearance-ul hepatocitelor îmbunătățite (cel puțin aproximativ de 2 ori mai puțin clearance). Ca atare, combinația de activitate de inhibare a Syk și CD63 îmbunătățită cu solubilitate cinetică și clearance îmbunătățite oferă compuși care sunt de așteptat să fie eficiente în tratarea bolilor astfel cum s-a descris în prezenta invenție, cu proprietăți farmacocinetice îmbunătățite.

Denumirea compusului	Syk IC <sub>50</sub> (nM)	CD63 IC <sub>50</sub> (nM)	Solubilitatea pH 7,4 (μM)	CL Hheps (unități)
Ex.-1: 6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	6,2	51	95	0,12
Ex.-2: 6-(6-aminopirazin-2-il)-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	13,5	80	95	0,055
Ex.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)morfolin-2-il)metanol	13,3	63	91	0,09
Ex.-4: 6-(6-aminopirazin-2-il)-5-metil-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	44	157	100	0,08
Ex.-5: 2-(5-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol	12,2	120	97	0,07
Ex.-6: 2-((4-(4-((6-(6-aminopirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)fenil)piperazin-1-il)metil)propan-1,3-diol	14,5	128	99	0,08
Ex.-7: 2-(5-((6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)-2-(4-(oxetan-	8,7	167	nd	0,05

3-il)piperazin-1-il)fenoxi)etanol				
Compuși cunoscuți:				
6-(5-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	31	101	5	0,68
6-(3-aminofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	188	809	3	0,24
6-(5-amino-6-metilpiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	16	250	5	0,80
6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină	53	734	10	0,90

În prezenta descriere se face referire la diverse brevete, cereri de brevet de invenție și alte tipuri de publicații (de exemplu, articole din reviste). Descrierile tuturor brevetelor, cererilor de brevet și publicațiilor citate în prezentul document sunt încorporate în prezenta descriere prin referință în întregime pentru toate scopurile.