Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

(11) **MX 2013000103 A**

(12) **SOLICITUD de PATENTE**

(43) Fecha de publicación: **13/06/2013**

(22) Fecha de presentación: **07/01/2013**
(21) Número de solicitud: **2013000103**

(51) Int. Cl: ***C07D487/04*** *(2006.01)*
A61K 31/4985 *(2006.01)*
A61P 35/00 *(2006.01)*
C07D519/00 *(2006.01)*

(86) Número de solicitud PCT: **US 11/41705**
(87) Número de publicación PCT: **WO 2011/163527 (29/12/2011)**

(30) Prioridad(es): **23/06/2010 US 61/357,745**

(71) Solicidante:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.*
130 Waverly Street 02139 Cambridge Massachusetts US

(72) Inventor(es):
DAMIEN FRAYSSE
Unit 88, Milton Park Abingdon Oxfordshire OX144RY GB
JOANNE PINDER
SOMHAIRLE MACCORMICK
PHILIP MICHAEL REAPER
STEVEN JOHN DURRANT
JEAN-DAMIEN CHERRIER
RONALD MARCELLUS ALPHONSUS KNEGTEL
ANIZA NIZARALI VIRANI

(74) Representante:
MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ
Hamburgo No. 260 Distrito Federal 06600 MX

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA ART.**

(54) Title: **PYRROLO- PYRAZINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE.**

(57) Resumen

La presente invención se relaciona con compuestos de pirrolopirazinas útiles como inhibidores de proteína cinasa ATR. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de esta invención; métodos para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones con los compuestos de esta invención; procesos para preparar los compuestos de esta invención; intermedios para la preparación de los compuestos de esta invención y métodos para usar los compuestos en aplicaciones in vitro, tal como el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por tales cinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas. Los compuestos de esta invención tienen la fórmula I: (fórmula) donde las variables son tal como se describen en la presente.

(57) Abstract

The present invention relates to pyrrolopyrazines compounds useful as inhibitors of ATR protein kinase. The invention also relates to pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of this invention; methods of treating of various diseases, disorders, and conditions using the compounds of this invention; processes for preparing the compounds of this invention; intermediates for the preparation of the compounds of this invention; and methods of using the compounds in in vitro applications, such as the study of kinases in biological and pathological phenomena; the study of intracellular signal transduction pathways mediated by such kinases; and the comparative evaluation of new kinase inhibitors. The compounds of this invention have formula I: wherein the variables are as defined herein.

DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA ATR

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La cinasa ATR ("ATM y Rad3 relacionados") es una proteína cinasa involucrada en las respuestas celulares al daño en el ADN. La cinasa ATR actúa con cinasa ATM ("ataxia telangiectasia mutada") y muchas otras proteínas para regular una respuesta celular al daño en el ADN, en lo que usualmente se denomina Respuesta al Daño en el ADN ("DDR", por sus siglas en inglés). La DDR estimula la reparación del ADN, promueve la supervivencia y detiene la evolución del ciclo celular mediante la activación de los puntos de control del ciclo celular, que proporcionan tiempo para la reparación. Sin la DDR, las células son mucho más sensibles al daño en el ADN y mueren rápidamente a causa de lesiones en el ADN inducidas por procesos celulares endógenos tales como la replicación del ADN o agentes que dañan el ADN exógeno comúnmente usados en terapias para el cáncer.

Las células sanas pueden contar con un sinfín de diferentes proteínas para reparar el ADN que incluyen la DDR de cinasa ATR. En algunos casos estas proteínas pueden compensarse entre ellas mediante la activación de los procesos funcionales de reparación del ADN redundante. Por el contrario, muchas células cancerosas hospedan defectos en

algunos de sus procesos de reparación del ADN, tales como señalización de ATM, y, por consiguiente, muestran una mayor confianza en sus restantes proteínas intactas de reparación del ADN que incluyen ATR.

Además, muchas células cancerosas expresan oncogenes activados o carecen de supresores tumorales clave, y esto puede hacer que estas células cancerosas sean susceptibles a fases desreguladas de replicación del ADN que a su vez causan el daño en el ADN. La ATR ha estado implicada como un componente crítico de la DDR en respuesta a la replicación alterada del ADN. Como resultado, la supervivencia de estas células cancerosas depende más de la actividad de ATR que la de las células sanas. Por consiguiente, los inhibidores de ATR pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, ya sea usados solos o en combinación con agentes que dañan el ADN, debido a que interrumpen un mecanismo de reparación del ADN que es más importante para la supervivencia celular en muchas células cancerosas que en células normales sanas.

De hecho, se ha demostrado que la interrupción de la función de ATR (por ejemplo, por eliminación de genes) promueve la muerte de células cancerosas tanto en ausencia como en presencia de agentes que dañan el ADN. Esto sugiere que los inhibidores de ATR pueden ser eficaces tanto como agentes simples y como sensibilizantes potentes a

radioterapia o quimioterapia genotóxica.

Los péptidos de ATR pueden expresarse y aislarse mediante el uso de una variedad de métodos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo, Ünsal-Kaçmaz *et ál*, PNAS 99: 10, págs. 6673-6678, 14 de mayo de 2002; véase también Kumagai *et ál*. Cell 124, págs. 943-955, 10 de marzo de 2006; Unsal-Kacmaz *et ál*. Molecular and Cellular Biology, febrero de 2004, págs. 1292-1300, y Hall-Jackson *et ál*. Oncogene 1999, 18, 6707-6713).

Por todos estos motivos, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de ATR potentes y selectivos para el tratamiento del cáncer, ya sea como agentes simples o como terapias de combinación con radioterapia o quimioterapia genotóxica.

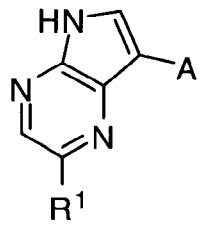
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de pirrolopirazina útiles como inhibidores de la proteína cinasa ATR. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de esta invención; métodos para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones con los compuestos de esta invención; procesos para preparar los compuestos de esta invención; intermedios para la preparación de los compuestos de esta invención y métodos para usar los compuestos en aplicaciones *in vitro*, tal como el estudio de cinasas en fenómenos

biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por tales cinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas. Estos compuestos tienen una capacidad inesperada para tratar el cáncer como agentes únicos. Estos compuestos también muestran una sorprendente sinergia con otros agentes cancerígenos, tales como cisplatino, en terapias de combinación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

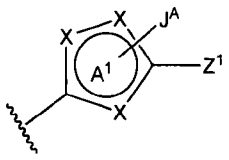
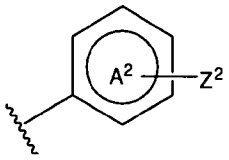
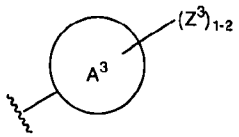
Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es hidrógeno, alquiloC_{1-6} o un anillo monocíclico de 3-7 miembros completamente saturado, parcialmente saturado o aromático con 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico aromático de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J;

A es , ,  o ;

A^1 es un heteroarilo de 5 miembros donde X es carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre; donde X es nitrógeno o carbono;

A^2 es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno; A^2 se encuentra independiente y opcionalmente sustituido con hasta 2 apariciones de halo o CN;

A^3 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Z^1 es H, un alifáticoC_{1-6}; donde se reemplazan 0-2 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} con -NR'-, -O-, -S-, C(O); o un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^1 se

encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1;

Z^2 es H, un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^2;

Z^3 es H, cicloalquiloC_{3-6}, halo, CN, NO_2 o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); Z^3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^3;

Z^4 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; Z^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^4;

J es halo, CN o V, o $(V)_t$-R^2;

V es un grupo alifáticoC_{1-10} donde hasta 3 unidades de

metileno están opcionalmente remplazadas por O, NR", C(O), S, S(O) o $S(O)_2$; donde el grupo alifáticoC_{1-10} está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo o CN;

R^2 es un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3-7 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo, CN, cicloalquiloC_{3-6} o alifáticoC_{1-10}; donde hasta 3 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con NR', O, S o CO;

cada J^1, J^2 y J^4 es independientemente halo, CN, NO_2 o X^1;

J^A es X^A o X^A-Q^A;

X^A es un alifáticoC_{1-6}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); donde el alifáticoC_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con halo o alquiloC_{1-3};

Q^A es fenilo,

X^1 es un alifáticoC_{1-6}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); donde X^1 se encuentra opcional e independientemente sustituido con 1-4 apariciones de J^{X1};

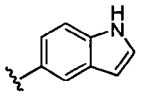
J^{X1} es halo o un anillo monocíclico de 3-6 miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

J^3 es halo, CN, fenilo, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo;

cada R' y R" es independientemente hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$;

t es 0 o 1.

En algunas modalidades,

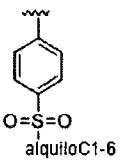
cuando A^3 es , R^1 no es fenilo opcionalmente sustituido;

cuando A^2 es piridinilo, R^1 no es fenilo opcionalmente sustituido o pirazinilo opcionalmente sustituido;

cuando A^2 es pirrolilo, R^1 no es ciclohexilo opcionalmente sustituido;

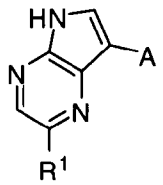
cuando A^2 es fenilo, R^1 no es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, morfolinilo o piperazinilo;

cuando A^2 es fenilo y R^1 es fenilo; R^1 se encuentra sustituido con 4-SO_2(alquiloC$_{1-6}$) tal como se muestra en la fórmula ii-a;



ii-a.

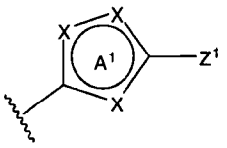
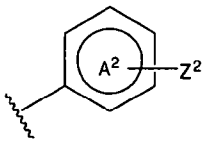
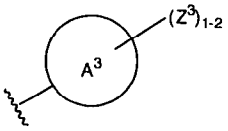
Otra modalidad proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es hidrógeno, alquiloC_{1-6} o un anillo monocíclico de 3-7 miembros completamente saturado, parcialmente saturado o aromático con 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J;

A es  ,  ,  o  ;

A^1 es un heteroarilo de 5 miembros donde X es carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre;

A^2 es un heteroarilo de 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno; A^2 se encuentra independiente y opcionalmente sustituido con hasta 2 apariciones de halo o CN;

A^3 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Z^1 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1;

Z^2 es hidrógeno, un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O), un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^2;

Z^3 es H, cicloalquiloC_{3-6}, halo, CN, NO_2 o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); Z^3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5

grupos J^3;

Z^4 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; Z^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^4;

J es halo, CN o V, o $(V)_t$-R^2;

V es un grupo alifáticoC_{1-10} donde hasta 3 unidades de metileno están opcionalmente remplazadas por O, NR", C(O), S, S(O) o $S(O)_2$; donde el grupo alifáticoC_{1-10} está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo o CN;

R^2 es un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3-7 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo, CN, cicloalquiloC_{3-6} o alifáticoC_{1-10}; donde hasta 3 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con NR', O, S o CO;

cada J^1, J^2 y J^4 es independientemente halo, CN, NO_2 o X^1;

X^1 es un alifáticoC_{1-6}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); donde X^1 se encuentra opcional e independientemente sustituido con 1-4 apariciones de J^{X1};

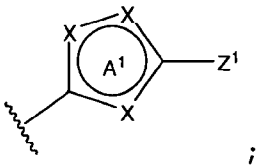
J^{X1} es halo o un anillo monocíclico de 3-6 miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

J^3 es halo, CN, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo;

cada R' y R" es independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

t es 0 o 1.

En algunas modalidades,

A^1 es 

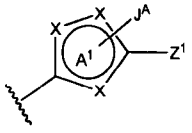
;

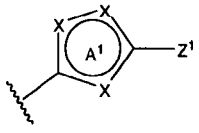
A^2 es un heteroarilo de 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno;

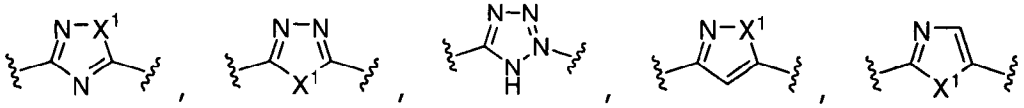
Z^1 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^1 se

encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1; y

J^3 es halo, CN, fenilo, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo.

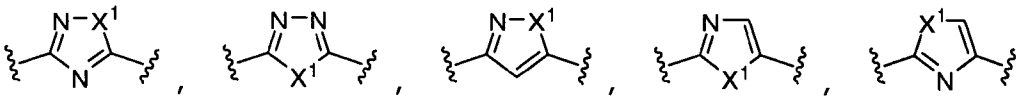
De acuerdo con una modalidad, A es .

De acuerdo con otra modalidad, A es . En algunas modalidades, A^1 se selecciona de los siguientes:

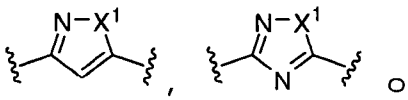


; donde X^1 es O, NR o S; R es H o alquiloC_{1-6}.

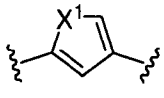
En otras modalidades, A^1 se selecciona de los siguientes:

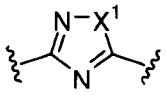


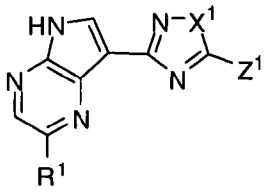
. En algunas modalidades, X^1 es O, NR o S; donde R es H o alquiloC_{1-6}. En otras modalidades, A^1 es



. En aun otras modalidades, A^1

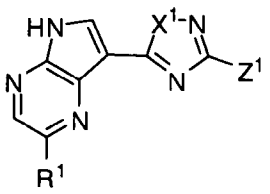
es  . En algunas modalidades, X^1 es S. En otras modalidades, X^1 es O.

Debe tenerse en cuenta que los grupos A^1 pueden enlazarse a la pirrolopirazina y Z^1 en al menos dos formas diferentes. Por ejemplo,  puede enlazarse en las dos formas ilustradas a continuación:



(tal como se dibuja)

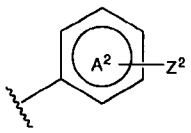
y



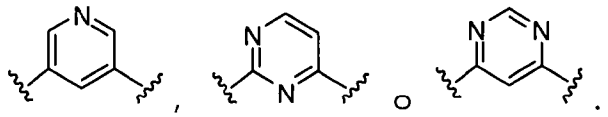
(inverso)

En algunas modalidades, X^1 es S u O. En otras modalidades, X^1 es O.

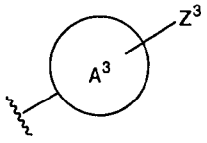
De acuerdo con otra modalidad, Z^1 es un anillo aromático de 5-6 miembros. En algunas modalidades, Z^1 es fenilo. En determinadas modalidades, Z^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-2 grupos J^1. En algunas modalidades, J^1 es $-CH_2NHR'$ o $CHalquiloC_{1-6})NHR'$. En otras modalidades, R' es H (J^1 es $-CH_2NH_2$ o $CHalquiloC_{1-6})NH_2$). De acuerdo con otra modalidad, Z^1 es COOH. De acuerdo con aun otra modalidad, Z^1 es $alquiloC_{1-6}$.

De acuerdo con otra modalidad, A es  . En

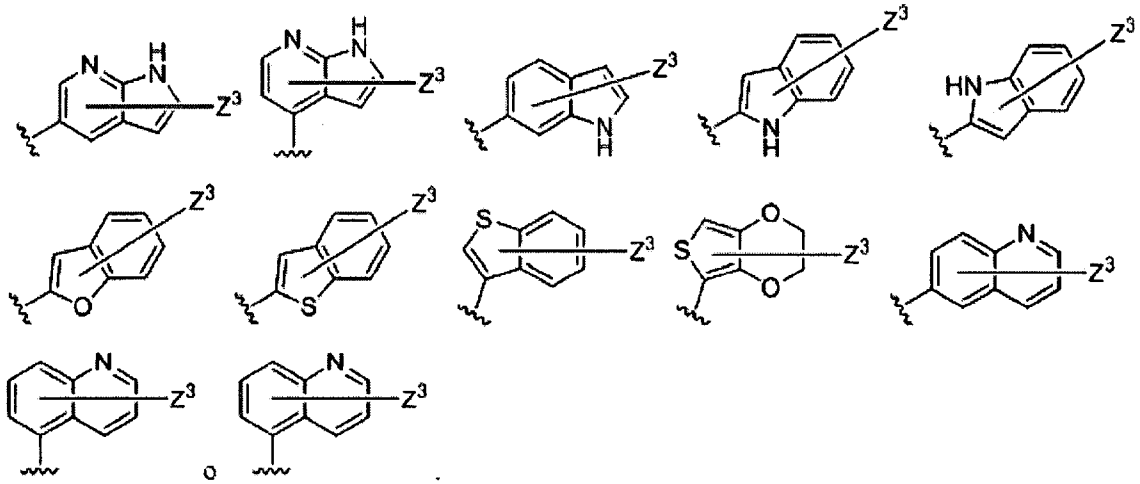
algunas modalidades, A^2 es un heteroarilo de 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno. En otras modalidades, A^2 es piridinilo o pirimidinilo. En algunas modalidades, A^2 está sustituido con una aparición de Z^2. En algunas modalidades, la una aparición de Z^2 se enlaza a la posición 3 del anillo de 6 miembros. En aun otras modalidades, A^2 se selecciona de los siguientes:

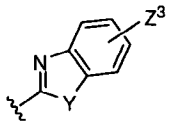


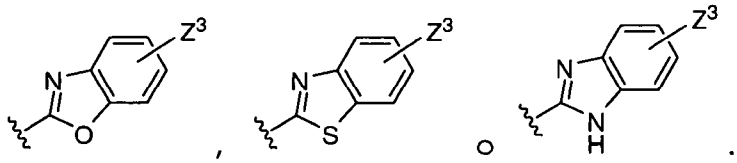
En algunas modalidades, A^2 es fenilo y Z^2 es CN, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, OCH_3 o tretrazolilo.

De acuerdo con otra modalidad, A es . En algunas modalidades, A^3 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo heteroaromático es benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, azaindolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dihidrotienodioxinilo, quinolinilo o isoquinolinilo. En otras modalidades, el anillo heteroaromático es benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo o benzofuranilo.

En algunas modalidades, A es

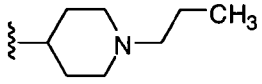


En otras modalidades, A es . En algunas modalidades, Y es O, NR o S; donde R es H o alquiloC_{1-4}. En otras modalidades, A se selecciona de los siguientes:

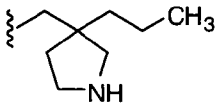


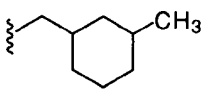
De acuerdo con otra modalidad, A es .

En algunas modalidades, Z^1 y Z^2 puede ser un alifáticoC_{1-10} donde 0-4 unidades de metileno son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, N o S. Debe comprenderse que cuando una unidad de metileno es reemplazada con un anillo cíclico,

tal como cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, el anillo cíclico puede adjuntarse a las unidades de metileno de la cadena alifática en dos puntos de unión del anillo. Estos pueden encontrarse en dos átomos diferentes del anillo o en un átomo del anillo (se forma un espirociclo). Por ejemplo, un alifáticoC_4 donde una unidad de metileno se reemplaza con un heterociclilo de 6 miembros con un átomo de nitrógeno podría tener el siguiente aspecto: 

. Aquí el anillo heterocíclico (piperidina) reemplaza la primera unidad de metileno del alifáticoC_4. El anillo de piperidina se enlaza a los átomos que lo rodean mediante dos puntos de unión en el anillo: un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno.

Un alifáticoC_5 donde una unidad de metileno (en este caso, la segunda unidad) se reemplaza con un heterociclilo de 5 miembros con un átomo de nitrógeno podría tener el siguiente aspecto: 

. En este caso el anillo heterocíclico (pirrolidina) se enlaza a las unidades de metileno del alifático por dos puntos de unión del mismo átomo de carbono. Finalmente, un alifáticoC_3 donde una unidad de metileno se reemplaza con un ciclohexilo podría tener el siguiente aspecto: 

. Aquí el anillo

heterociclohexilo reemplaza la segunda unidad de metileno del alifático. El anillo ciclohexilo se enlaza a las unidades de metileno del alifático que lo rodean por dos átomos de carbono diferentes del anillo ciclohexilo.

En algunas modalidades, Z^4 es un anillo aromático de 5-6 miembros. En otras modalidades, Z^4 es fenilo.

De acuerdo con otra modalidad, R^1 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es un anillo monocíclico. En otras modalidades, R^1 es un heterociclilo o un cicloalifático de 3-7 miembros. En aun otras modalidades, R^1 es un anillo aromático de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, R^1 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo. En algunas modalidades, R^1 es fenilo.

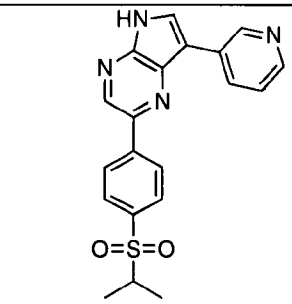
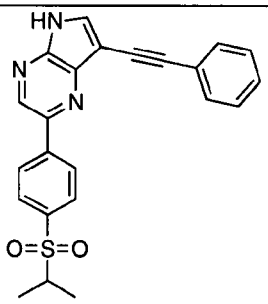
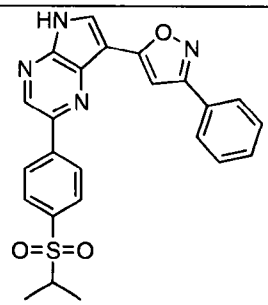
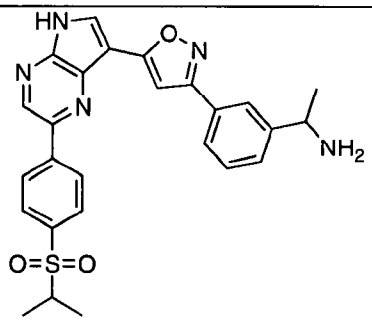
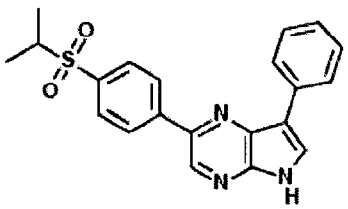
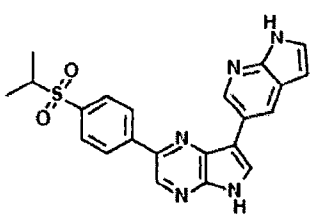
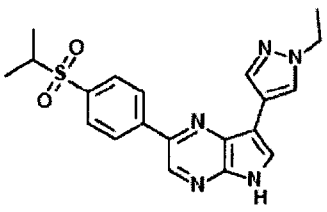
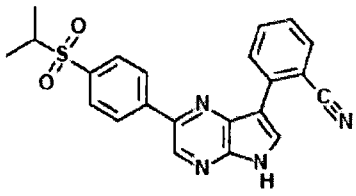
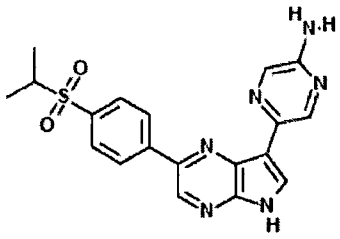
De acuerdo con otra modalidad, R^1 está sustituido con una a dos apariciones de J. En algunas modalidades, R^1 está sustituido en la posición para con J. En determinadas modalidades, J es V. En algunas modalidades, V es un grupo alifáticoC_{1-6} donde una unidad de metileno es reemplazada opcionalmente con $S(O)_2$. En algunas modalidades, V es -$S(O)_2$(alquiloC_{1-4}). En otras modalidades, V es $S(O)_2CH(CH_3)_2$.

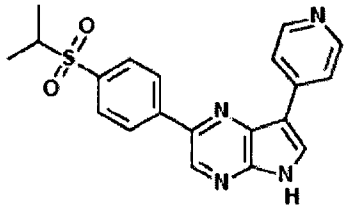
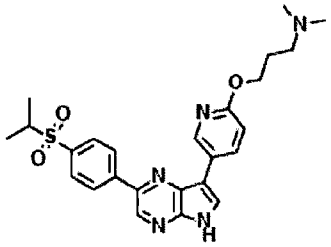
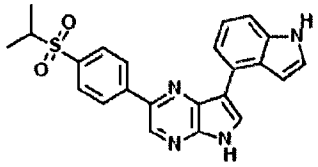
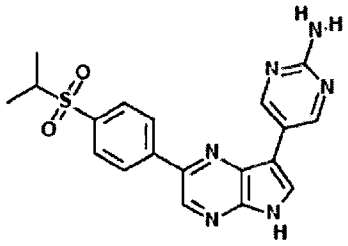
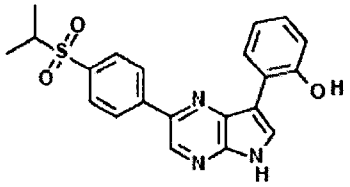
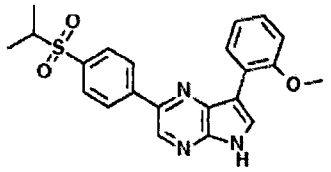
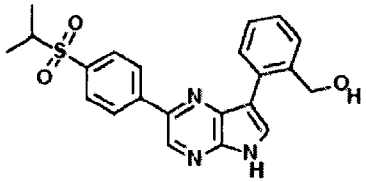
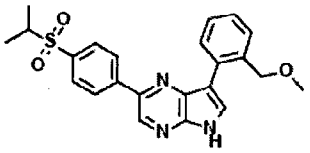
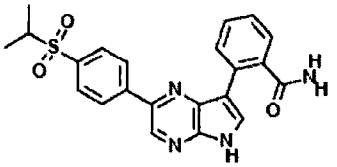
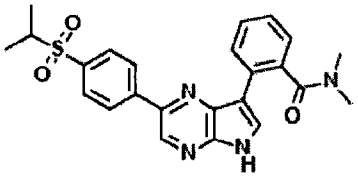
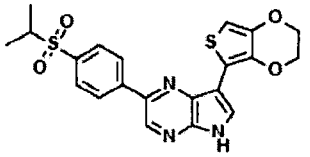
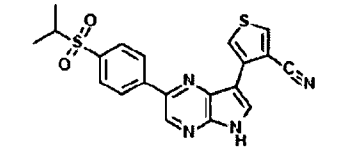
De acuerdo con otra modalidad, J es CN y se encuentra sustituida en la posición orto. En algunas modalidades, J es -$(V)_t$-R^2. En determinadas modalidades, V es $S(O)_2$.

De acuerdo con otra modalidad, R^2 es un cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclilo de 3-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

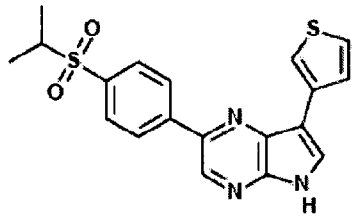
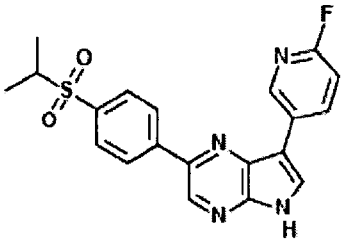
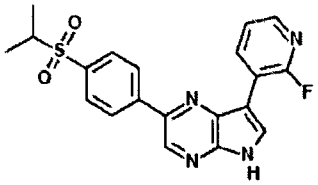
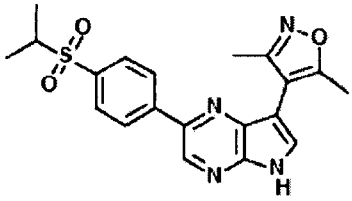
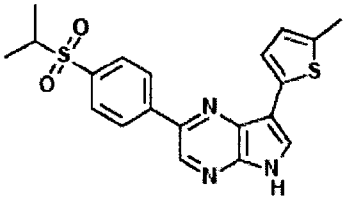
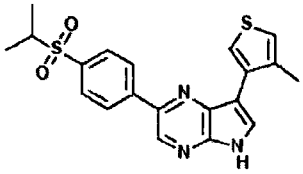
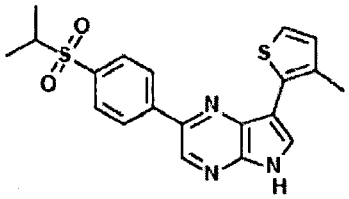
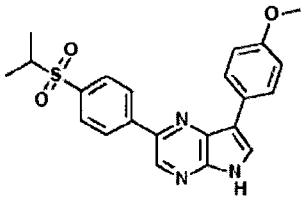
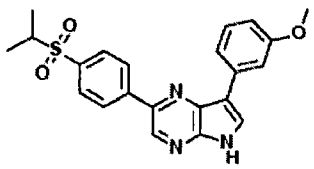
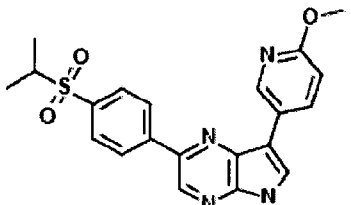
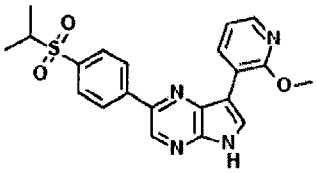
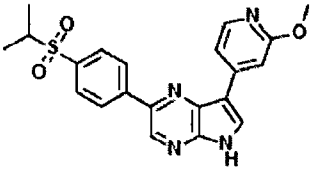
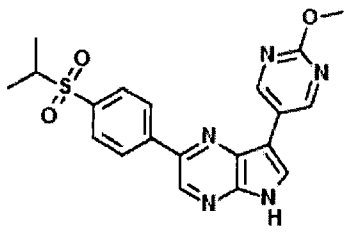
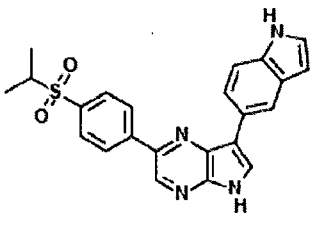
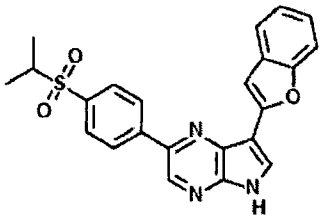
De acuerdo con otra modalidad, R^1 es fenilo sustituido en la posición para con J, donde J es $-S(O)_2(\text{alquilo}C_{1-4})$.

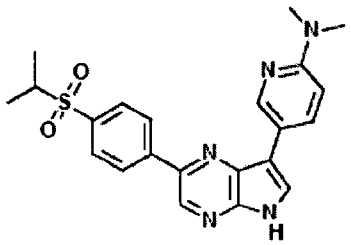
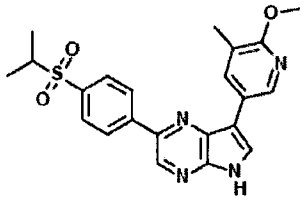
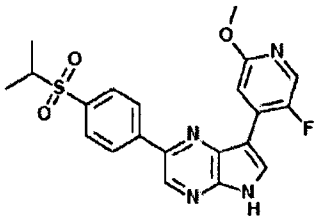
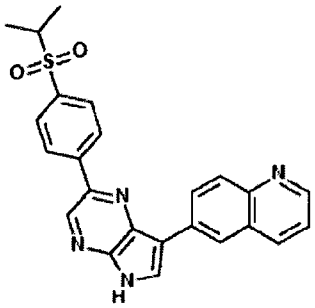
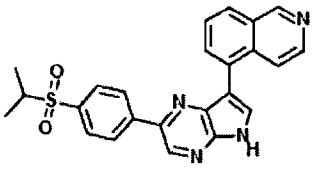
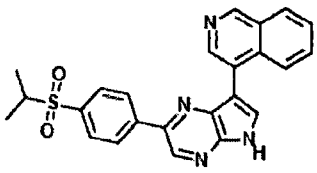
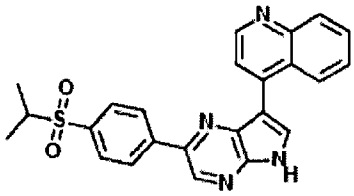
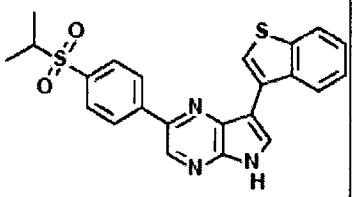
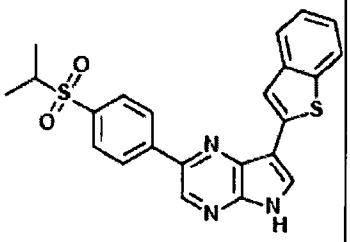
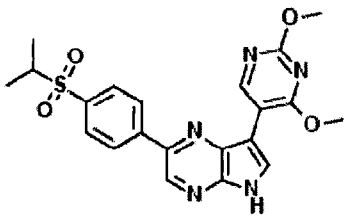
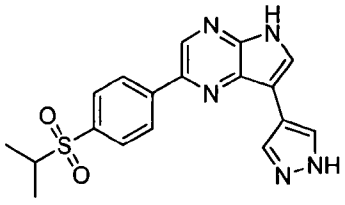
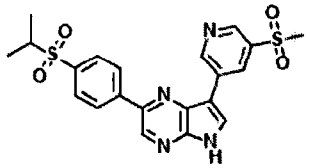
Otra modalidad proporciona un compuesto de la siguiente tabla:

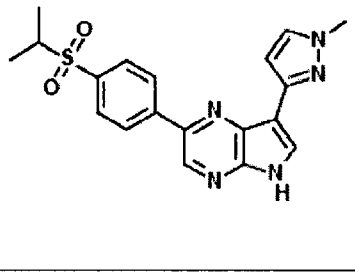
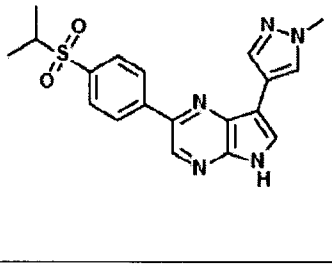
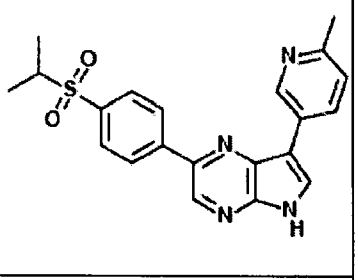
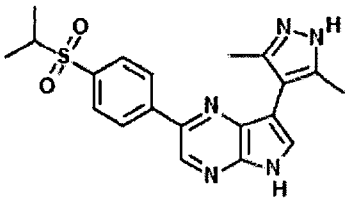
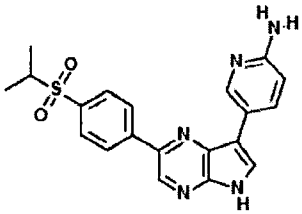
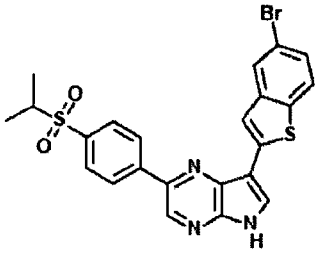
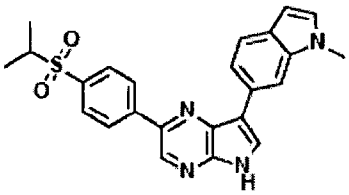
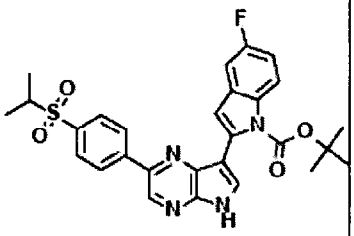
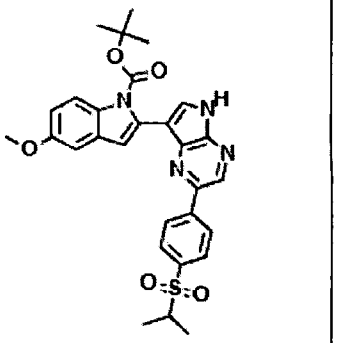
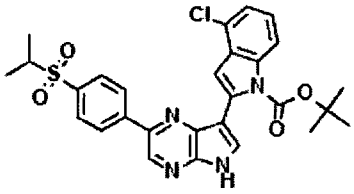
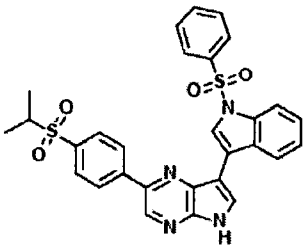
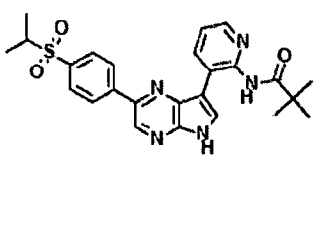
		
I-1	I-2	I-3
		
I-4	I-5	I-6
		

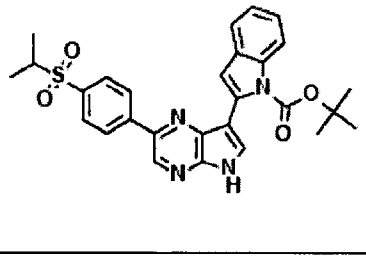
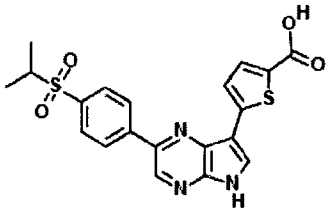
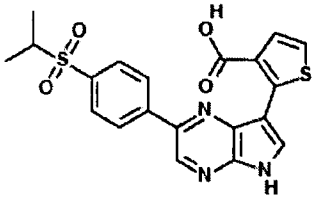
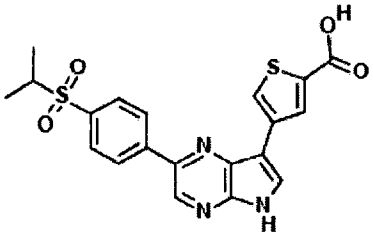
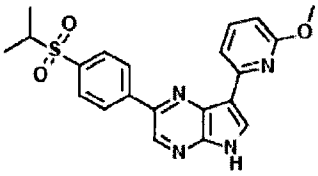
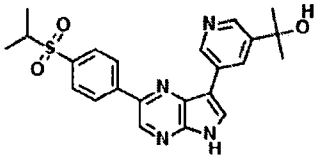
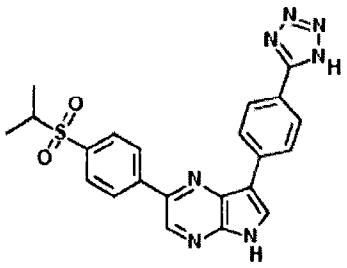
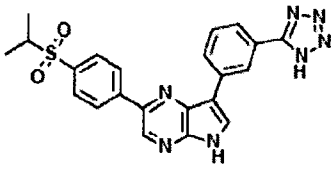
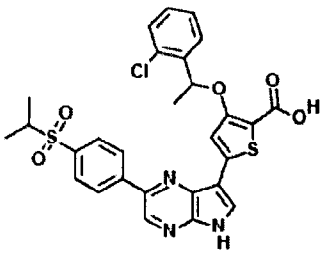
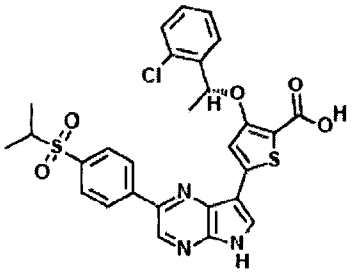
I-7	I-8	I-9
		
I-10	I-11	I-12
		
I-13	I-14	I-15
		
I-16	I-17	I-18
		
I-19	I-20	I-21

25

		
I-22	I-23	I-24
		
I-25	I-26	I-27
		
I-28	I-29	I-30
		
I-31	I-32	I-33
		

I-34	I-35	I-36
		
I-37	I-38	I-39
		
I-40	I-41	I-42
		
I-43	I-44	I-45
		
I-46	I-47	I-48

		
I-49	I-50	I-51
		
I-52	I-53	I-54
		
I-55	I-56	I-57
		
I-58	I-59	I-60

		
I-61	I-62	I-63
		
I-64	I-65	I-66
		
I-67	I-68	I-69
		
I-70		

En algunas modalidades, las variables son tal como se describen en los compuestos de la descripción que incluye los compuestos en las tablas precedentes.

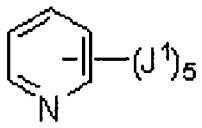
Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en general en la presente, y son ilustrados adicionalmente en las clases, subclases y especies descritas en la presente. Tal como se usan en la presente, se emplearán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la Tabla periódica de elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Tal como se describe en la presente, un intervalo específico de cantidades de átomos incluye cualquier número entero comprendido en él. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1 a 4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

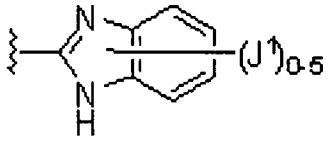
Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general en la presente, o como se ejemplifica en clases, subclases y especies particulares de la invención. Se entenderá que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de manera

intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente que se selecciona de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes abarcadas por esta invención son preferentemente aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

A menos que se indique lo contrario, un sustituyente conectado por un enlace extraído del centro de un anillo significa que el sustituyente se puede enlazar a cualquier posición del anillo. En el ejemplo **i** a continuación, por ejemplo, J^1 se puede enlazar a cualquier posición en el anillo piridilo. Para anillos bicíclicos, un enlace extraído a través de ambos anillos indica que el sustituyente se puede unir desde cualquier posición del anillo bicíclico. En el ejemplo **ii** a continuación, por ejemplo, J^1 se puede enlazar al anillo de 5 miembros (en el átomo de nitrógeno, por ejemplo) y al anillo de 6 miembros.



i



ii

El término "estable", tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente. En algunas modalidades, un compuesto estable o químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente al mantenerse a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en la presente, significa una cadena simple (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica, de hidrocarburo sustituido o no sustituido que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos.

En aun otras modalidades, los grupos alifáticos

contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en aun otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos específicos incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo. Los grupos alifáticos también pueden ser cíclicos o tener una combinación de grupos lineales o ramificados y cíclicos. Ejemplos de tales tipos de grupos alifáticos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2CH(CH_3)$-ciclohexilo.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_8 o a un hidrocarburo bicíclico C_8-C_{12} completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula donde cualquier anillo individual en el sistema de anillos bicíclicos tiene 3-7 miembros. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, de modo no taxativo, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, de modo no taxativo, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o

"heterocíclico" tal como se usa en la presente significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado. En algunas modalidades, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico tiene tres a catorce miembros en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, de modo no taxativo, 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos) pueden estar linealmente fusionados, con puentes o ser espirocíclicos.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo sustituido con N)).

El término "no saturado" o "insaturado", tal como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación. Tal como sabría el experto en la técnica, los grupos insaturados pueden ser parcialmente insaturados o completamente insaturados. Los ejemplos de grupos parcialmente insaturados incluyen, de modo no taxativo, buteno, ciclohexeno y tetrahidropiridina. Los grupos completamente insaturados pueden ser aromáticos, anti-aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de grupos completamente insaturados incluyen, de modo no taxativo, fenilo, ciclooctatetraeno, piridilo, tienilo y 1-metilpiridin-2(1H)-ona.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, tal como se

definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

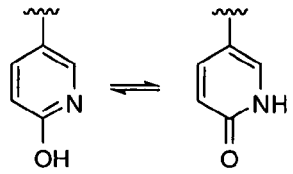
El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático y donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo arilo".

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y donde cada anillo en el

sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Ejemplos de anillos heteroarilos incluyen, de modo no taxativo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Deberá entenderse que el término "heteroarilo" incluye determinados tipos de anillos heteroarilo que existen en equilibrio entre dos formas diferentes. Más específicamente,

por ejemplo, se supone que las especies tales como hidropiridina y piridinona (y de forma similar, hidroxipirimidina y pirimidinona) están comprendidas en la definición de "heteroarilo".



El término "grupo protector", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En determinadas modalidades, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, de las siguientes características: a) se agrega de manera selectiva a un grupo funcional con buen resultado para proporcionar un sustrato protegido que es b) estable frente a reacciones que ocurren en uno o más de otros sitios de reacción y c) se elimina de manera selectiva con buen resultado mediante reactivos que no atacan el grupo funcional desprotegido regenerado. Tal como lo entendería un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos pueden también reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. En Greene, T.W., Wuts, P. G "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, New York: 1999 (y otras ediciones del libro),

cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia, se detallan ejemplos de grupos protectores. El término "grupo protector de nitrógeno", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas anteriormente para un grupo protector, y algunos ejemplos de grupos protectores de nitrógeno también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

En algunas modalidades, una unidad de metileno de una cadena alifática o alquilo se reemplaza opcionalmente con otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, de modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno, azufre, - C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- y -SO_2-. Estos átomos o grupos se pueden combinar para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, de modo no taxativo, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO_2-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO_2NR-, -NRSO_2-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR- y -NRSO_2NR-, donde R es, por ejemplo, H o alifáticoC_{1-6}. Debería entenderse que estos grupos se pueden

enlazar a las unidades de metileno de la cadena alifática mediante enlaces simples, dobles o triples. Un ejemplo de un reemplazo opcional (en este caso, átomo de nitrógeno) que se enlaza a la cadena alifática mediante un enlace doble sería -$CH_2CH=N-CH_3$. En algunos casos, especialmente en el extremo terminal, un reemplazo opcional puede enlazarse al grupo alifático mediante un enlace triple. Un ejemplo de esto sería $CH_2CH_2CH_2C \equiv N$. Debería entenderse que en esta situación el nitrógeno terminal no se encuentra unido a otro átomo.

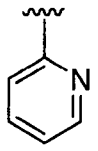
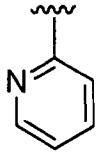
Además debería entenderse que el término "unidad de metileno" también puede referirse a unidades de metileno sustituidas o ramificadas. Por ejemplo, en un resto isopropilo [$-CH(CH_3)_2$], un átomo de nitrógeno (por ejemplo, NR) que remplaza la primera "unidad de metileno" mencionada resultaría en dimetilamina [$-N(CH_3)_2$]. En casos como este, un experto en la técnica entendería que el átomo de nitrógeno no tendrá ningún átomo adicional enlazado y la "R" de "NR" estaría ausente en este caso.

A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales pueden ocurrir dentro de la cadena y/o en cualquiera de los extremos de la cadena, es decir, ambos en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre que den como resultado un

compuesto químicamente estable. Por ejemplo, un alifáticoC_3 puede ser opcionalmente reemplazado con 2 átomos de nitrógeno para formar -C-N≡N. Además, los reemplazos opcionales pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático C_3 puede ser opcionalmente reemplazado con -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo ocurre en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está unido a un átomo de hidrógeno en el extremo terminal. Por ejemplo, si se reemplazara una unidad de metileno de -$CH_2CH_2CH_3$ con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH_2CH_3, -CH_2OCH_3 o -CH_2CH_2OH. Debería entenderse que si el átomo terminal no contiene ningún electrón de valencia libre, entonces no se requiere un átomo de hidrógeno en el extremo terminal (por ejemplo, -CH_2CH_2CH=O o -CH_2CH_2C≡N).

A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ej., enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, se incluyen en esta invención las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de enlace doble (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Tal como lo entendería un experto en la técnica, un sustituyente puede rotar libremente

alrededor de cualquier enlace rotable. Por ejemplo, un sustituyente ilustrado como  también representa .

Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos simples, así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

Asimismo, a menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando corresponda,

como una sal farmacéuticamente aceptable.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica de un compuesto de esta invención que, luego de su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea de manera directa o indirecta, un compuesto de esta invención o metabolito activo de manera inhibitoria o un residuo de él. Tal como se usa en la presente, el término "metabolito activo de manera inhibitoria o residuo de este" significa que un metabolito o un residuo de este es también un inhibidor de la proteína cinasa ATR.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et ál.* describen en forma detallada las sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1-19, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de los ácidos y las bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. Las sales de adición de ácidos se pueden preparar al 1) hacer reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislar la sal así formada.

Las sales de un grupo amino formadas con ácidos

inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica como intercambio de iones, son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

Es posible preparar las sales de adición de bases 1) al hacer reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) al aislar la

sal así formada. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y $N^+(alquiloC_{1-4})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos descritos en la presente. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando corresponde, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Se pueden emplear otros ácidos y bases, aunque no sean farmacéuticamente aceptables en sí mismos, en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Abreviaturas

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

DMSO	dimetilsulfóxido
ATP	trifosfato de adenosina
^{1}HNMR	resonancia magnética nuclear de protones
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de

masas

TLC	cromatografía de capa fina
Rt	tiempo de retención

Usos de los compuestos

Un aspecto de esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de la cinasa ATR y por consiguiente son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la ATR está involucrada en la enfermedad, afección o trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizadas por la proliferación celular anormal o excesiva. Tales enfermedades incluyen una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa. Los ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, de modo no taxativo, cáncer y trastornos mieloproliferativos.

En algunas modalidades, los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula I. El término "cáncer" incluye, de modo no taxativo, las siguientes formas de cáncer. Oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, indiferenciado de células pequeñas,

indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Sistema genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de

células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (cáncer de cuello de útero, displasia de cuello de útero pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma), mama; Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome

mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno] células pilosas; trastornos linfoides; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, cáncer indiferenciado de tiroides, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endócrina múltiple tipo 2A, neoplasia endócrina múltiple tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma, paraganglioma y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

Por consiguiente, el término "célula cancerosa", tal como se utiliza en la presente, incluye una célula que padece cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal, de tiroides o de mama.

El término "trastornos mieloproliferativos" incluye trastornos tales como la policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de células mastocitosis sistémica y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica

aguda (APL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica aguda (ALL).

Profármacos o derivados farmacéuticamente aceptables

Además de los compuestos de esta invención, también se pueden emplear derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en la presente.

Los compuestos de esta invención también pueden existir como derivados farmacéuticamente aceptables.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, luego de ser administrado a un paciente que lo necesita, tiene la capacidad de proporcionar, de manera directa o indirecta, un compuesto como se describe en la presente de otra forma o un metabolito o residuo de este. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, ésteres y sales de los ésteres.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier éster, sal de un éster u otro derivado o sal de este farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, luego de su administración a un receptor, tiene la capacidad de proporcionar, ya sea de manera directa o indirecta, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo de forma inhibitoria o residuo de este. Los derivados o profármacos particularmente favoritos son los que

aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando los compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado oralmente se absorba más rápidamente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con relación a la especie original.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, de modo no taxativo, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metales y ésteres de sulfonato.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de cinasa ATR.

Un aspecto de esta invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden cualquiera de los compuestos tal como se describen en la presente y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en la presente, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos,

lubricantes y similares, tal como sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se describen varios portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Salvo que algún medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como al producir un efecto biológico no deseado, o que de alguna forma interactúe de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, dihidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros bloqueadores de polietileno-polioxipropileno, grasa

de lana, azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones como almidón de maíz y almidón de papa, celulosa y sus derivados como carboximetil celulosa sódica, celulosa de etilo y acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles como propilenglicol o polietilenglicol, ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, agentes amortiguadores como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con la opinión de quien los formula.

Terapias de combinación

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente

terapéutico adicional. En algunas modalidades, el método comprende la administración consecutiva o conjunta del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este y el agente terapéutico adicional.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente contra el cáncer. En otras modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que daña el ADN. En aun otras modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapia de radiación, quimioterapia u otros agentes típicamente usados en combinación con terapia de radiación o quimioterapia, tal como radiosensibilizadores y quimiosensibilizadores.

Como lo sabría un experto en la técnica, los radiosensibilizadores son agentes que se pueden usar en combinación con terapia de radiación. Los radiosensibilizadores funcionan en varias formas diferentes que incluyen, de modo no taxativo, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la terapia de radiación, trabajar en sinergia con la terapia de radiación para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar aditivamente con la terapia de radiación o proteger las células sanas circundantes del daño causado por la terapia de radiación. Asimismo, los quimiosensibilizadores son agentes que se pueden usar en combinación con quimioterapia. De manera similar, los quimiosensibilizadores funcionan en

varias formas diferentes que incluyen, de modo no taxativo, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la quimioterapia, trabajar en sinergia con la quimioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar aditivamente con quimioterapia o proteger las células sanas circundantes del daño causado por la quimioterapia.

Ejemplos de agentes que dañan el ADN que puede ser usados en combinación con compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, Agentes Platinantes, tales como Carboplatino, Nedaplatino, Satraplatino y otros derivados; inhibidores Topo I, tales como Topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; Antimetabolitos, tales como familia fólica (metotrexato, Pemetrexed y similares); antagonistas purinos y antagonistas de pirimidina (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6Mercaptopurina, 5-fluorouracil (5FU) y similares); Agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (Ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, Ifosfamida, y similares); nitrosoureas (por ejemplo, Carmustina); triazenos (Dacarbazina, temozolomida); Alquilsulfonatos (por ejemplo, Busulfán); Procarbazina y Aziridinas; Antibióticos, tales como Hidroxiurea; Antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina y otros derivados); Antracenedionas (Mitoxantrona y similares); familia Streptomyces (Bleomicina, Mitomicina C, actinomicina)

y luz ultravioleta.

Otras terapias o agentes contra el cáncer que se pueden usar en combinación con los agentes inventivos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en solo algunos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con rayo de neutrón, radioterapia con rayo de electrón, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, entre otros), terapia endócrina, modificadores de respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), entre otros), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ej., antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, de modo no taxativo, agentes que dañan el ADN enumerados en la presente, antimitóticos (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

También puede ser útil un compuesto de la presente invención para tratar cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); Aldesleucina (Proleukin®);

Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); allopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); bexaroteno en gel (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbitux®); clorambucil (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileucina diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorrubicina (Adriamycin PFS®); doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorrubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorrubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolone®); propionato de

dromostanolona (masterone injection®); Solución Elliott's B (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelin (Zoladex Implant®); acetato de goserelin (Zoladex®); acetato de histrelin (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetán (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de Leuprolide (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®);

paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de paclitaxel unidas a proteínas (Abraxane®); palifermin (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademasa Bovina)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); sodio porfimer (Photofrin®); procarbazina (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

Para tener acceso a una discusión más completa acerca de terapias actualizadas contra el cáncer véase http://www.nci.nih.gov/, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm y *The Merck*

Manual, 17ª edición 1999, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Composiciones para administración a un sujeto

Es posible formular los inhibidores de cinasa ATR o sales farmacéuticas de estos en composiciones farmacéuticas para su administración a animales o humanos. Estas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del inhibidor de ATR para tratar o prevenir las enfermedades o afecciones descritas en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra modalidad de la presente invención.

La cantidad exacta de compuesto requerida para el tratamiento variará de sujeto a sujeto, dependerá de la especie, la edad y la condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en formas unitarias de dosificación para facilitar la administración y lograr uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", tal como se usa en la presente, se refiere a una unidad físicamente separada del agente adecuado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance de la opinión médica bien fundada. El nivel específico de dosis

eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", tal como se usa en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente, un ser humano.

En algunas modalidades, estas composiciones opcionalmente comprenden en forma adicional uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes conocidos con los cuales estas composiciones se pueden combinar se enumeran anteriormente en la sección "Terapias de combinación", así como a lo largo de la *descripción*. Algunas modalidades proporcionan un uso simultáneo, separado o secuencial de una preparación

combinada.

Modos de administración y formas de dosificación

Es posible administrar las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención a humanos y otros animales en forma oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, de acuerdo con la gravedad de la infección que se está tratando. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma oral o parenteral a niveles de dosificación de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, y preferentemente de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, de modo no taxativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo,

propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de ellos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes y aromatizantes.

Es posible formular las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida con agentes humectantes o dispersantes y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse, se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y soluciones de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin es posible emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se puedan disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable, en general, enlentecer la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante la uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende así de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se producen por medio de la formación de matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Es posible controlar la velocidad de liberación del compuesto según la relación compuesto/polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables

también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por consiguiente se derriten en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de soluciones tales como parafina, f)

aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

También es posible emplear composiciones sólidas similares como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cáscaras tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden presentar una composición por la que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen sustancias y ceras poliméricas. También es posible emplear composiciones sólidas

similares como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se expresó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cáscaras tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede combinar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Como es habitual en la práctica, tales formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales además de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para preparar comprimidos y otros auxiliares para preparar comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden presentar una composición por la que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del

tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen sustancias y ceras poliméricas.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. Según sea necesario, el componente activo se combina en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario. Las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se encuentran contempladas dentro del alcance de la presente invención. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que poseen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden elaborar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. Es posible controlar la velocidad ya sea proporcionando una membrana para controlar la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o matriz de polímero.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de forma oral, parenteral, mediante inhalación

de atomización, de forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. Tal como se usa en la presente, el término "parenteral" incluye, de modo no taxativo, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones son administradas de forma oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte empleando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Cualquier aceite no volátil insípido puede ser utilizado con ese fin, incluso mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como los aceites naturales

farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usualmente empleados, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables u otras, también pueden usarse a los efectos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de forma oral en cualquier forma de dosificación oral aceptable, que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen, de modo no taxativo, lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se agregan agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente

activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mediante la mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y por lo tanto se disuelva en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Asimismo las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos a los que se accede fácilmente mediante aplicación tópica, lo que incluye enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (remitirse a lo ya mencionado) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos.

Es posible formular las composiciones farmacéuticas en

un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores para las aplicaciones tópicas. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o preferentemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina para usos oftálmicos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol

nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

La cantidad de inhibidor de proteína cinasa que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria dependerá del sujeto tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deberían formularse para que una dosificación de entre 0.01 - 100 mg/kg peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe esas composiciones.

También se debería entender que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Administración con otro agente

Según las afecciones particulares mediadas por proteína cinasa a ser tratadas o prevenidas, se pueden administrar fármacos adicionales que se administran generalmente para tratar o prevenir esa afección junto con otros compuestos de esta invención.

Esos agentes adicionales pueden ser administrados de forma separada del compuesto o composición que contiene inhibidor de proteína cinasa, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De manera alternativa, aquellos agentes pueden formar parte de una forma unitaria de dosificación, mezclados junto con el inhibidor de proteína cinasa en una única composición.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración consecutiva o la coadministración de un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente contra el cáncer. En algunas modalidades, el agente contra el cáncer se selecciona de Agentes platinantes, tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino y otros derivados; inhibidores de Topo I, tales como camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; Antimetabolitos, tales como familia fólica (metotrexato, pemetrexed y similares); familia purina (tioguanina,

fludarabina, cladribina, 6Mercaptopurina y similares); familia pirimidina (citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracil y similares); Agentes Alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida, y similares); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina); triazenos (dacarbazina, temozolomida); alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfan); procarbazina y aziridinas; Antibióticos, tales como hidroxiurea; antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina y otros derivados); antracenedionas (mitoxantrona y similares); familia Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina) y luz ultravioleta.

Muestras biológicas

Como inhibidores de ATR cinasa, los compuestos y composiciones de esta invención son también útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de ATR cinasa en una muestra biológica, cuyo método comprende poner dicha muestra biológica en contacto con un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende el compuesto. Tal como se usa en la presente, el término "muestra biológica" significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, que incluye, de modo no taxativo, cultivos celulares o extractos de ellos; material obtenido de un mamífero sometido a biopsia o extractos de este; y sangre, saliva, orina, heces, semen,

lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de ellos. El término "compuestos descritos en la presente" incluye compuestos de fórmula I.

La inhibición de la actividad de ATR cinasa en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de tales fines incluyen, de modo no taxativo, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de especímenes biológicos.

Estudio de proteínas cinasas

Otro aspecto de esta invención se refiere al estudio de proteínas cinasas en fenómenos biológicos y patológicos, el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por tales proteínas cinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteínas cinasas. Ejemplos de tales usos incluyen, de modo no taxativo, ensayos biológicos tales como ensayos de enzimas y ensayos basados en células.

Es posible someter a ensayo la actividad de los compuestos como inhibidores de proteína cinasa *in vitro*, *in vitro* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad cinasa o de la actividad ATPasa de la cinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína cinasa y se pueden medir mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, el aislamiento

del complejo inhibidor/cinasa y la determinación de la cantidad de radiomarca unida, o si se lleva a cabo un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con la cinasa unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de ATR se establecen en los ejemplos a continuación.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para modular la actividad de las enzimas al poner en contacto un compuesto descrito en la presente con ATR cinasa.

Métodos de tratamiento

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la ATR cinasa está implicada en el estado de la enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de ATR cinasa donde la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, esta invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática mediante la unión a la ATR cinasa. Otro aspecto proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de cinasa mediante la inhibición de la

actividad enzimática de la ATR cinasa con un inhibidor de ATR cinasa.

Un aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de ATR cinasa en un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende el compuesto. En algunas modalidades, el método se usa para tratar o prevenir una afección que se selecciona de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, tales como cáncer.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar, prevenir o disminuir la gravedad de enfermedades proliferativas o hiperproliferativas que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el sujeto es un paciente. El término "paciente", tal como se usa en la presente, significa un animal, preferentemente un ser humano.

En algunas modalidades, el método se usa para tratar o prevenir cáncer. En algunas modalidades, el método se usa para tratar o prevenir un tipo de cáncer con tumores sólidos. En aun otra modalidad, el cáncer se selecciona de las siguientes formas de cáncer: Oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma,

fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Sistema genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular,

hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (cáncer de cuello de útero, displasia de cuello de útero pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma), mama; Piel: melanoma maligno,

carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endócrina múltiple tipo 2A, neoplasia endócrina múltiple tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma, paraganglioma y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es seleccionado de los cánceres descritos en la presente. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer gástrico o cáncer de cerebro.

En algunas modalidades, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden ser administrados mediante cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad.

Un aspecto proporciona un método para inhibir la ATR en un paciente que comprende administrar un compuesto descrito en la presente tal como se describe en la presente. Otra modalidad proporciona un método para tratar cáncer que

comprende administrar a un paciente un compuesto descrito en la presente, donde las variables son tal como se definen en la presente.

Algunas modalidades comprenden administrar a el paciente un agente terapéutico adicional que se selecciona de un agente que daña el ADN; donde el agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que está siendo tratada, y el agente terapéutico adicional se administra junto con el compuesto como una forma de dosificación única o separado de el compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple.

En algunas modalidades, el agente que daña el ADN se selecciona de radiación ionizante, neocarzinostatina radiomimética, un agente platinante, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II, un antimetabolito, un agente alquilante, un alquilsulfonato, un antimetabolito o un antibiótico. En otras modalidades, el agente que daña el ADN se selecciona de radiación ionizante, un agente platinante, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II o un antibiótico.

Los ejemplos de agentes platinantes incluyen cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados. Otros agentes platinantes incluyen lobaplatina y triplatina. Otros agentes platinantes incluyen tetranitrato, picoplatina, satraplatina, ProLindac y

aroplatina.

Los ejemplos de inhibidor de Topo I incluyen camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados. Otros inhibidores de Topo I incluyen belotecán.

Los ejemplos de inhibidores de Topo II incluyen etopósido, daunorrubicina, doxorrubicina, aclarrubicina, epirrubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina y tenipósido.

Los ejemplos de antimetabolitos incluyen miembros de la familia fólica, la familia purina (antagonistas de purina) o la familia pirimidina (antagonistas de pirimidina). Los ejemplos de la familia fólica incluyen metotrexato, pemetrexed y otros relacionados; ejemplos de la familia purina incluyen tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina y otras relacionadas; ejemplos de la familia pirimidina incluyen citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5FU) y otras relacionadas.

Algunos otros ejemplos específicos de antimetabolitos incluyen aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina y hidroxiurea.

Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen mostazas de nitrógeno, triazenos, sulfonatos de alquilo, procarbazina

y aziridinas. Los ejemplos de mostazas de nitrógeno incluyen ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo y otras relacionadas. Los ejemplos de nitrosoureas incluyen carmustina; los de triazenos incluyen dacarbazina y temozolomida, y los de sulfonatos de alquilo incluyen busulfán.

Otros ejemplos específicos de agentes alquilantes incluyen Mecloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Trofosfamida, Clorambucilo, Melfalán, Prednimustina, Bendamustina, Uramustina, Estramustina, Carmustina, Lomustina, Semustina, Fotemustina, Nimustina, Ranimustina, Estreptozocina, Busulfán, Manosulfán, Treosulfán, Carbocuona, TioTEPA, Triazicuona, Trietilenomelamina, Procarbazina, Dacarbazina, Temozolomida, Altretamina, Mitobronitol, Actinomicina, Bleomicina, Mitomicina y Plicamicina.

Los ejemplos de antibióticos incluyen Mitomicina, Hidroxiurea; Antraciclinas, Antracenodionas, familia Streptomyces. Los ejemplos de Antraciclinas incluyen doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina y otros derivados; los ejemplos de Antracenodionas incluyen Mitoxantrona y similares; los ejemplos de la familia Streptomyces incluyen Bleomicina, Mitomicina C y actinomicina.

En algunas modalidades, el agente platinante es Cisplatino u Oxaliplatino; el inhibidor Topo I es Camptotecina; el inhibidor Topo II es Etopósido y el antibiótico es Mitomicina. En otras modalidades, el agente

platinante se selecciona de Cisplatino, Oxaliplatino, Carboplatino, Nedaplatino o Satraplatino; el inhibidor Topo I se selecciona de Camptotecina, Topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán; el inhibidor Topo II se selecciona de Etopósido; el antimetabolito se selecciona de un miembro de la familia fólica, familia purina o familia pirimidina; el agente alquilante se selecciona de mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, triazenos, sulfonatos de alquilo, Procarbazina o aziridinas; y el antibiótico se selecciona de Hidroxiurea, Antraciclinas, Antracenodionas o familia Streptomyces.

Otra modalidad proporciona un método para promover la muerte celular en células cancerosas que comprende administrar a un paciente un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende el compuesto.

Aun otra modalidad proporciona un método para prevenir la reparación celular del daño en el ADN en células cancerosas que comprende administrar a un paciente un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende el compuesto. Aun otra modalidad proporciona un método para prevenir la reparación celular causada por el daño en el ADN en células cancerosas que comprende administrar a un paciente un compuesto de fórmula I o composición que comprende el compuesto.

Otra modalidad proporciona un método para sensibilizar células a agentes que dañan el ADN que comprende administrar

al paciente un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende el compuesto.

En algunas modalidades, se utiliza el método en una célula cancerosa que presenta defectos en la cascada de señalización de ATM. En algunas modalidades, el defecto consiste en expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otra modalidad, la célula es una célula cancerosa que expresa oncogenes que dañan el ADN. En algunas modalidades, dicha célula cancerosa presenta expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Ciclina E, Ciclina A y Rb.

Aun otra modalidad proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente como un radiosensibilizador o un quimiosensibilizador.

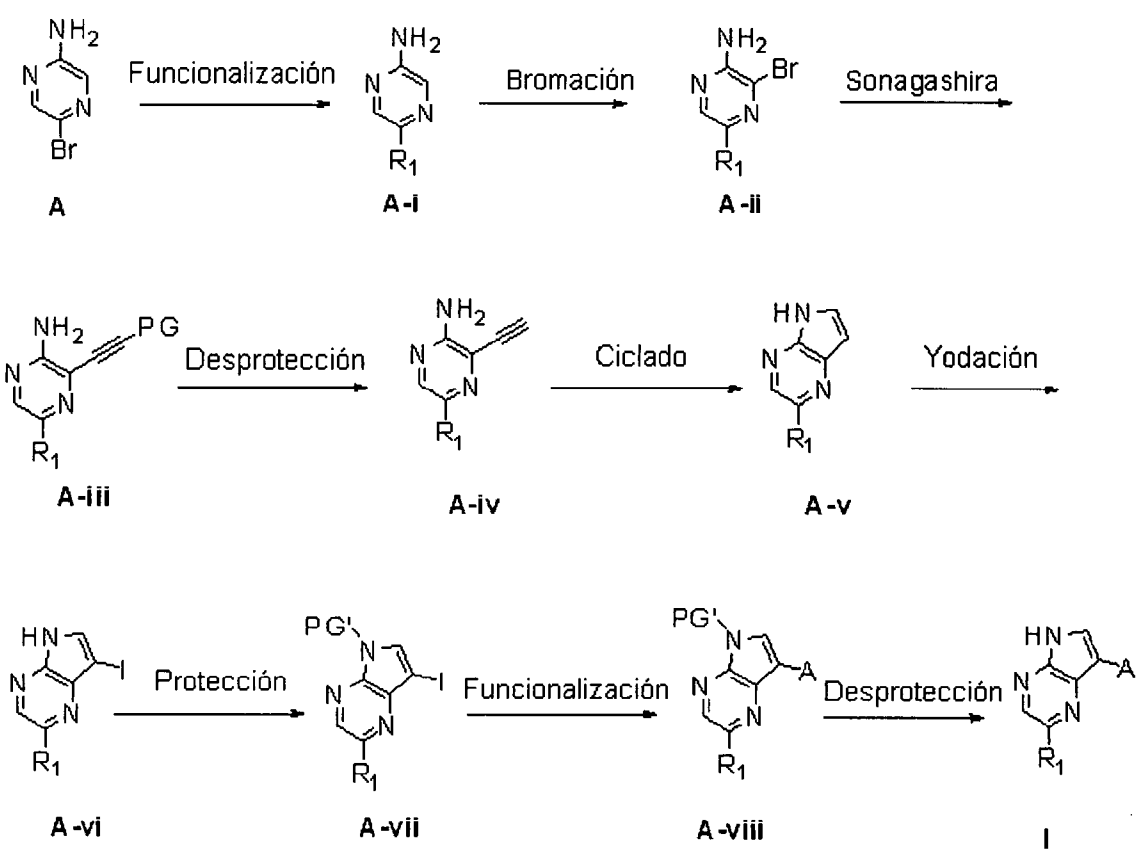
Aun otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como un agente simple (monoterapia) para tratar cáncer. En algunas modalidades, los compuestos de fórmula I se usan para tratar pacientes con cáncer con un defecto de respuesta al daño en el ADN (DDR). En otras modalidades, el defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

ESQUEMAS DE REACCIÓN

Los compuestos de la descripción se pueden preparar a

la luz de la *descripción* según etapas generalmente conocidas por los expertos en la técnica. Aquellos compuestos pueden ser analizados mediante métodos conocidos, que incluyen, de modo no taxativo, LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) y RMN (resonancia magnética nuclear). A continuación se encuentra un conjunto de esquemas genéricos que ilustran generalmente cómo preparar los compuestos de la presente descripción.

Esquema de Reacción A

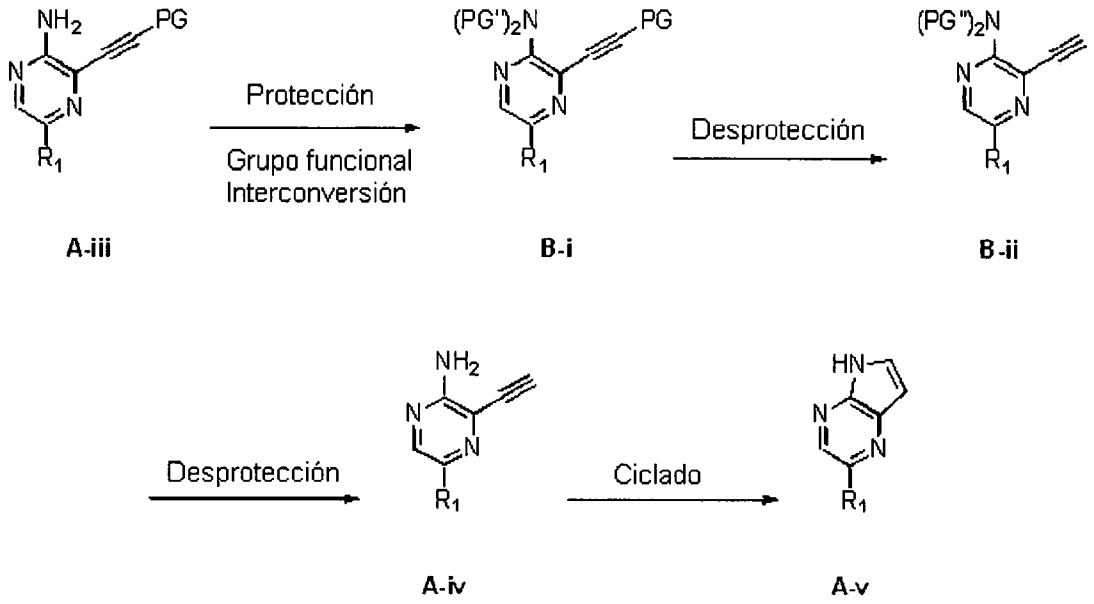


El **Esquema de Reacción A** ilustra un método general para elaborar los compuestos de Fórmula **I**. El compuesto **A** se

funcionaliza mediante ya sea una reacción SNAr o una variedad de reacciones mediadas por metales conocidas tales como, de modo no taxativo, reacciones de Suzuki, acoplamientos de Stille, reacciones de Buchwald-Hartwig y reacciones de carbonilación para proporcionar compuestos de Fórmula **A-i**. Cuando corresponda, los sustituyentes J en R1 pueden ser sometidos a funcionalización adicional mediante reacciones conocidas tales como, de modo no taxativo, reacciones de Mitsunobu y acilación. Estos compuestos luego se broman en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con N-bromosuccinimida, para proporcionar los compuestos de Fórmula **A-ii**. La reacción de estos compuestos con un alquino protegido de forma adecuada en condiciones de Sonagashira da lugar a los compuestos de la Fórmula **A-iii**. Los grupos protectores alquino PG adecuados incluyen, de modo no taxativo, TMS, TES o TIPS. El grupo protector PG puede eliminarse en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con base acuosa o TBAF, para proporcionar los compuestos de Fórmula **A-iv**. El compuesto **A-iv** puede ser ciclado en el pirrolo[2,3-b]pirazina correspondiente de Fórmula **A-v** usando métodos conocidos por los expertos en la técnica tal como, de modo no taxativo, calentamiento con KO^tBu en NMP. En determinadas circunstancias, el grupo

protector PG del Compuesto **A-iii** puede retirarse simultáneamente con el ciclado en pirrolo[2,3-b]pirazina de Fórmula **A-v**, sin necesidad de aislar los compuestos de Fórmula **A-iv**. Los compuestos de Fórmula **A-v** pueden yodarse en condiciones estándares conocidas para los expertos en la técnica tal como, de modo no taxativo, tratamiento con ICl para proporcionar los compuestos de Fórmula **A-vi**. Luego se protegen los compuestos de Fórmula **A-vi** con un grupo protector de amina PG' adecuado tal como, de modo no taxativo, Tosil (p-toluenosulfonil), para obtener los compuestos de Fórmula **A-vii**. Estos compuestos son funcionalizados mediante una variedad de reacciones mediadas por metales conocidas tales como, de modo no taxativo, acoplamientos de Sonagashira, acoplamientos de Negishi, reacciones de Suzuki y acoplamientos de Stille para proporcionar los compuestos de Fórmula **A-vii**. Cuando corresponda, los sustituyentes en A (Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4) pueden ser sometidos a funcionalización adicional mediante reacciones conocidas para los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, reacciones de Mitsunobu, sustitución nucleofílica y acilación. El grupo protector PG' puede retirarse en condiciones estándares conocidas para los expertos en la técnica tal como, de modo no taxativo, tratamiento con base acuosa o TBAF para proporcionar los compuestos de Fórmula **I**.

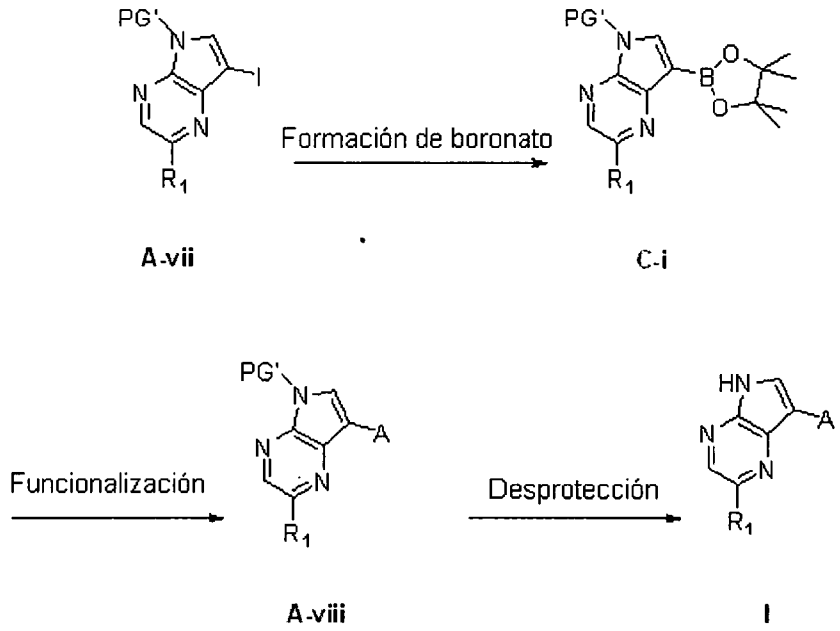
Esquema de Reacción B



El **Esquema de Reacción B** ilustra un método general alternativo para elaborar compuestos de Fórmula **A-iv y A-v** donde la protección del motivo de aminopirazina permite la transformación del grupo funcional en los sustituyentes J en R_1. Los compuestos de Fórmula **A-iii** se protegen con un grupo protector de amina PG'' adecuado tal como, de modo no taxativo, BOC (terc-butoxicarbonil), para proporcionar los compuestos de Fórmula **B-i**. Los sustituyentes J en R_1 pueden ser sometidos a funcionalización adicional mediante reacciones conocidas tales como, de modo no taxativo, reacciones de Mitsunobu y acilación. Entonces, los compuestos de este ejemplo son desprotegidos en forma selectiva en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, tratamiento con base

acuosa o TBAF para eliminar los compuestos que proporcionan el grupo protector de alquino PG' de Fórmula **B-ii**. La eliminación del grupo protector de nitrógeno PG'' de los compuestos de Fórmula **B-ii** en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con HCl o TFA, da lugar a los compuestos de Fórmula **A-iv**. El compuesto **A-iv** puede ser ciclado en el pirrolo[2,3-b]pirazina correspondiente de Fórmula **A-v** como se describe en el Esquema de Reacción A.

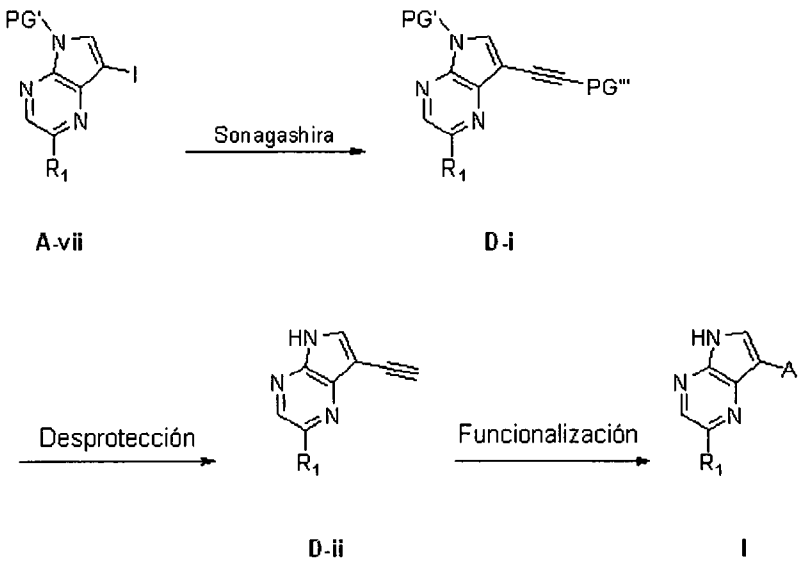
Esquema de Reacción C



El **Esquema de Reacción C** ilustra un método alternativo para la síntesis de los compuestos de Fórmula **I**. Los compuestos de Fórmula **A-vii** se transforman en el ácido (o éster) borónico **C-i** correspondiente en condiciones estándares

conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, tratamiento con bis(pinacolato)diboro bajo catálisis de Paladio. Estos compuestos se funcionalizan en condiciones Suzuki para proporcionar los compuestos de Fórmula **A-viii**. Cuando corresponda, los sustituyentes en A (Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4) pueden ser sometidos a funcionalización adicional mediante reacciones conocidas para los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, reacciones de Mitsunobu, sustitución nucleofílica y acilación. El grupo protector PG' puede eliminarse en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con base acuosa o TBAF, para proporcionar los compuestos de Fórmula **I**.

Esquema de Reacción D

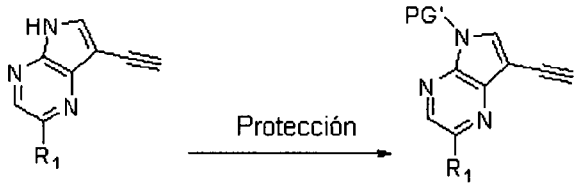


A-vii D-i D-ii I

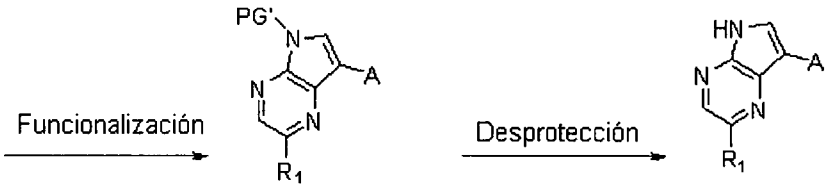
El **Esquema de Reacción D** ilustra un método alternativo

para la síntesis de los compuestos de Fórmula **I**, donde el parámetro A puede derivar de un grupo funcional alquino. Se hacen reaccionar los compuestos de Fórmula **A-vii** con un alquino protegido en forma adecuada en condiciones de Sonagashira para proporcionar los compuestos de Fórmula **D-i**. Los grupos protectores de alquino PG''' adecuados incluyen, de modo no taxativo, TMS, TES o TIPS. Los grupos protectores PG' y PG''' pueden eliminarse en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con base acuosa o TBAF, para proporcionar los compuestos de Fórmula **D-ii**. Adicionalmente estos compuestos se elaboran mediante condiciones de reacción que son conocidas en la técnica por proporcionar compuestos de Fórmula I.

Esquema de Reacción E



D-ii **E-i**



E-ii **I**

El **Esquema de Reacción E** ilustra un método alternativo para la síntesis de los compuestos de Fórmula **I**, donde el parámetro A puede derivar de un grupo funcional alquino, donde la protección del pirrolo[2,3-b]pirazina permite la elaboración adicional de los sustituyente en A. Los compuestos son Fórmula **D-ii** se protegen con un grupo protector PG' adecuado tal como, de modo no taxativo, Tosil (p-toluenosulfonil), para obtener los compuestos de Fórmula **E-i**. Estos compuestos se elaboran adicionalmente en condiciones de reacción conocidas en la técnica por proporcionar compuestos de Fórmula **E-ii**. Cuando corresponda, los sustituyentes en A (Z1, Z2, Z3 o Z4) pueden ser sometidos a funcionalización adicional mediante reacciones conocidas para los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, reacciones de Mitsunobu, sustitución nucleofílica y acilación. El grupo protector PG' puede eliminarse luego en condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica tales como, de modo no taxativo, el tratamiento con base acuosa o TBAF, para proporcionar los compuestos de Fórmula **I**.

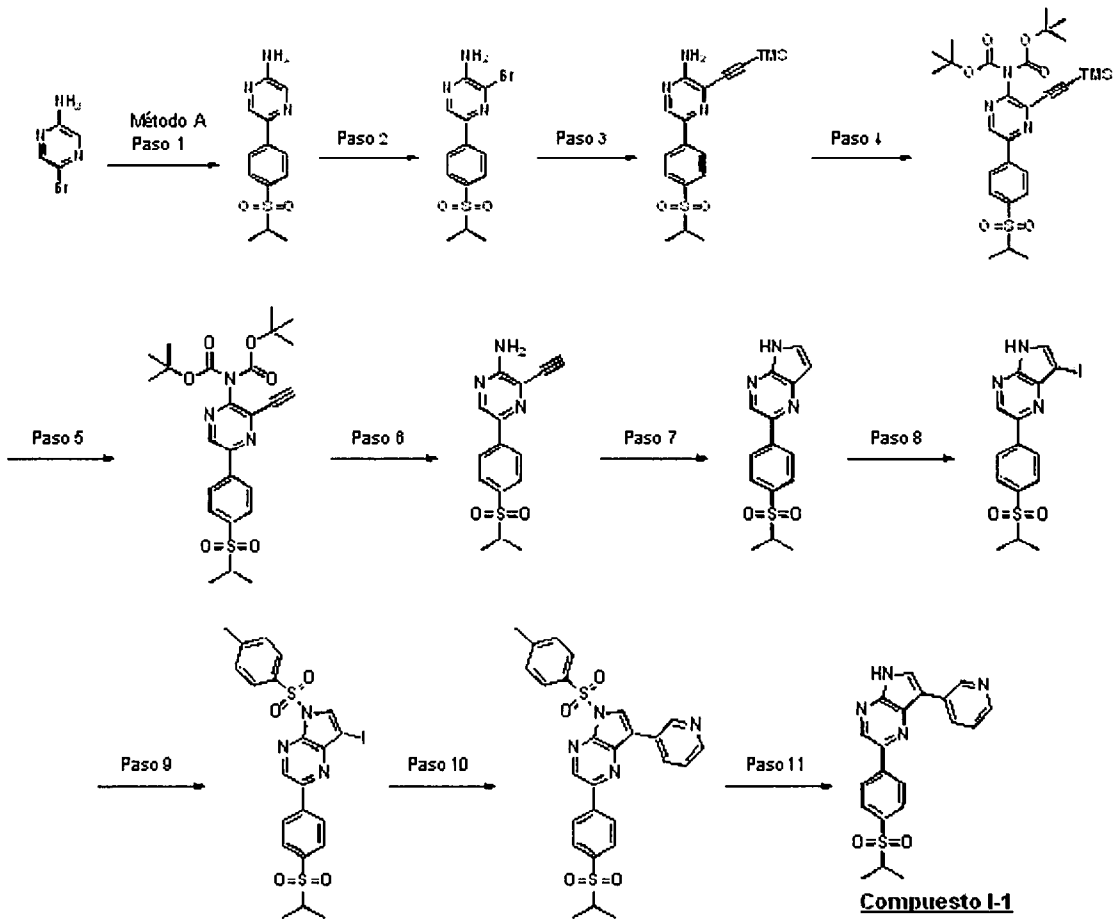
EJEMPLOS

Con el fin de que esta invención se comprenda en su totalidad, se establecen los siguientes ejemplos preparativos y de ensayo. Estos ejemplos tienen un propósito únicamente ilustrativo y no deben interpretarse como limitantes del

alcance de la invención. Los espectros ^{1}H-NMR se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400. Las muestras de espectrometría de masas fueron analizadas en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro operado en un único modo MS con ionización por electrospray.

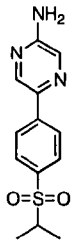
Ejemplo 1: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-7-(3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Compuesto I-1)

ESQUEMA I



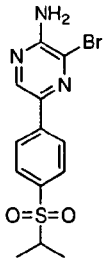
MÉTODO A:

Paso 1: 5-(4-(Isopropilsulfonil)fenil)pirazin-2-amina



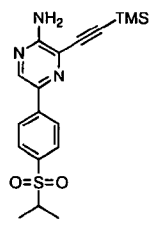
Se combinaron 5-Bromopirazin-2-amina (5 g, 28.74 mmol), ácido (4-isopropilsulfonilfenil)borónico (7.866 g, 34.49 mmol) y K_3PO_4 (12.20 g, 57.48 mmol) en MeCN (100 mL) / agua (25 mL) y se agregó $Pd[P(^tBu)_3]_2$ (734.4 mg, 1.437 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de DCM y se aisló mediante filtración para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido naranja (6.43 g, 76 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.17 (d, 6H), 3.43 (sept, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (d, 2H) y 8.67 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 278.2.

Paso 2: 3-Bromo-5-(4-(isopropilsulfonil)fenil)pirazin-2-amina



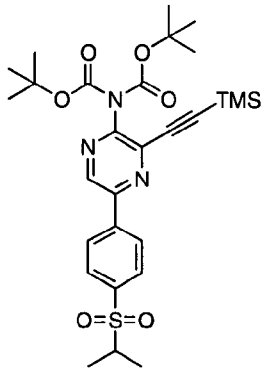
Se disolvió 5-(4-(Isopropilsulfonil)fenil)pirazin-2-amina (10 g, 36.06 mmol) en DMF seco (70 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (6.418 g, 36.06 mmol) en partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se agitó durante 5 minutos. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua. El sólido húmedo se disolvió en acetato de etilo y cualquier material no soluble se retiró por filtración. La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (x 1) y se secó ($MgSO_4$). Los extractos orgánicos se filtraron a través de un tapón de Florisil (200 mesh), eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró a ca. 50 mL y el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con éter de petróleo. El sólido se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido naranja pálido (8.0 g, 62 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.17 (d, 6H), 3.41 - 3.49 (m, 1H), 7.16 (br s, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (d, 2H) y 8.76 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 356.1.

Paso 3: 5-(4-Isopropilsulfonilfenil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-amina



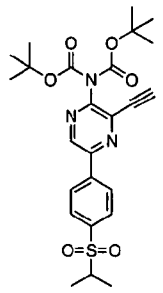
Se agregó trietilamina (47.58 g, 65.54 mL, 470.2 mmol) a una suspensión agitada de 3-bromo-5-(4-isopropilsulfonilfenil)pirazin-2-amina (33.5 g, 94.04 mmol) en DMF anhidro (234.5 mL). Luego se agregó yoduro de cobre (I) (2.148 g, 11.28 mmol) seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (5.433 g, 4.702 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C en un baño con hielo y se agregó (trimetilsilil)acetileno (12.01 g, 17.28 mL, 122.3 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Luego el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en EtOAc/agua (500 mL/300 mL) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Se lavaron los orgánicos combinados con agua (x 1) y salmuera (x 1), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ISCO Companion™, columna de 750 g, eluyendo con DCM/EtOAc 0 a 15 %, carga seca) para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido amarillo oscuro (28.0 g, 78 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.15 (s, 9H, 1.03 (d, 6H), 3.29 (sept, 1H), 6.80 (br s, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.05 (d, 2H) y 8.60 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 375.1.

Paso 4: N-*terc*-butoxicarbonil-N-[5-(4-isopropilsulfonilfenil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se agregó trietilamina (18.42 g, 25.37 mL, 182.0 mmol) a una solución agitada de 5-(4-isopropilsulfonilfenil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-amina (34 g, 91.02 mmol) en DCM (1.020 L). Se agregó DMAP (1.112 g, 9.102 mmol) seguido de terc-butil carbonato de terc-butoxicarbonilo (59.60 g, 62.74 mL, 273.1 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con salmuera (x 1), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-30 % EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma naranja (42.6 g, 82 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, CDCl3) δ 0.15 (s, 9H), 1.19 (d, 6H), 1.28 (s, 18H), 3.10 (sept, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (d, 2H) y 8.75 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 574.1.

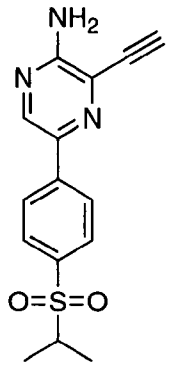
Paso 5: N-*terc*-butoxicarbonil-N-[3-etinil-5-(4-isopropilsulfonilfenil)pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió/suspendió N-terc-butoxicarbonil-N-[5-(4-isopropilsulfonilfenil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-il]carbamato de terc-butilo (42.6 g, 74.25 mmol) en metanol (510 mL) y se agregó carbonato de sodio 2M acuoso (425.8 mL, 851.6 mmol) a la mezcla agitada rápidamente. Se precipitó un aceite y se agregó más metanol (100 mL) para disolver. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se vertió en una mezcla de EtOAc/agua (800 mL/1 L). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Los extractos orgánicas combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 5 % EtOAc/éter de petróleo y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido blanco (33.1 g, 89 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.18 (d, 6H), 1.37 (s, 18H), 3.50 (sept, 1H), 4.99 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.44

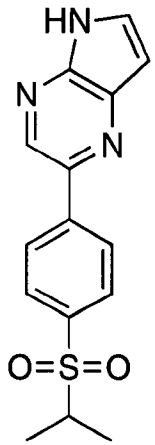
(d, 2H) y 9.35 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 502.1.

Paso 6: 3-Etinil-5-(4-isopropilsulfonilfenil)pirazin-2-amina



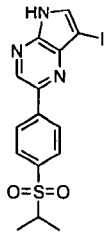
Se agregó TFA (34.45 g, 23.28 mL, 302.1 mmol) a una solución agitada de N-terc-butoxicarbonil-N-[3-etinil-5-(4-isopropilsulfonilfenil)pirazin-2-il]carbamato de terc-butilo (5 g, 9.968 mmol) en DCM (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM y se agitó con $NaHCO_3$ acuoso saturado durante 30 minutos. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (x 3). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de DCM y el precipitado se aisló mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (2.8 g, 93 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.18 (d, 6H), 3.44 (t, 1H), 4.76 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.20 (d, 2H) y 8.75 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 302.12.

Paso 7: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se agitó KO^{t}Bu (2.041 g, 18.19 mmol) en NMP anhidro (5 mL) a 80 °C mientras se agregó lentamente una solución de 3-etinil-5-(4-isopropilsulfonilfenil)pirazin-2-amina (2.7685 g, 9.095 mmol) en NMP seco (15 mL) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 6). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar los compuestos del subtítulo como un sólido beige (1.88 g, 69 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 3.49 (sept, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 3H), 8.43 (d, 2H), 9.00 (s, 1H) y 12.25 (s, 1H) ppm; MS (ES$^+$) 302.1.

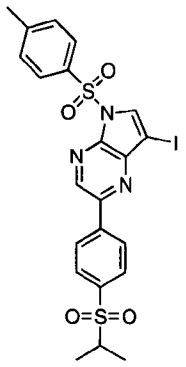
Paso 8: 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se disolvió 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1 g, 3.318 mmol) en piridina anhidra (20 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño con hielo. Se agregó lentamente ICl 1M en DCM (3.484 mL, 3.484 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C. Luego de 5 horas se agregó una parte adicional de ICl 1M en DCM (3.484 mL, 3.484 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una parte adicional de ICl 1M en DCM (3.484 mL, 3.484 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y Na_2CO_3 acuoso saturado/$Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (1:1). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 acuoso saturado/$Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (1:1) (5 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró a partir de MeCN para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido naranja pálido (1.23 g, 87 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.21 (d, 6H), 3.49

(s, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.03 (s, 1H) y 12.71 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 428.0.

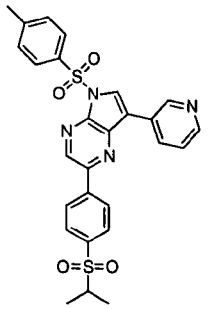
Paso 9: 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina



Se agregó lentamente una dispersión de 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (130.2 mg, 3.398 mmol) a una solución agitada de 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.21 g, 2.832 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, luego se agregó cloruro de tosilo (539.9 mg, 2.832 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido amarillo (1.52 g, 92 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.22 - 1.19 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.05 (q, 4H), 8.42 (d, 2H), 8.64 (s, 1H) y

9.18 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 581.9.

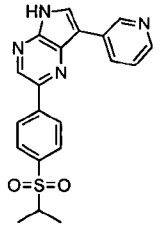
Paso 10: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)-7-(3-piridil)pirrolo[2,3-b]pirazina



Se desgasificó una mezcla de 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina (100 mg, 0.1720 mmol), ácido piridilborónico (25.37 mg, 0.2064 mmol) y fosfato de potasio (46.12 mg, 0.3440 mmol) en acetonitrilo (2 mL) / agua (500.0 µL) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó $Pd[P(^tBu)_3]_2$ (4.395 mg, 0.008600 mmol) y la reacción se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 16 horas en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (x 1), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (ISCO Companion™, columna de 12 g, eluyendo con 2 a 20 % EtOAc/DCM, cargado en DCM) y se concentraron las fracciones que contenían el producto al vacío. Se trituró el

residuo a partir de MeCN y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido color crema (64 mg, 70 % de rendimiento). MS (ES^+) 533.1.

Paso 11: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-7-(3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se disolvió 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)-7-(3-piridil)pirrolo[2,3-b]pirazina (64 mg, 0.1202 mmol) en THF (1.4 mL) y se agregó LiOH 1M (601.0 µL, 0.6010 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/salmuera y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de MeCN y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7.5 mg, 17 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.27 (d, 6H), 3.54 (d, 1H), 7.54 - 7.56 (m, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.71 (d, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.58 (d, 1H) y 12.70 (br s, 1H) ppm; MS (ES_+) 379.0.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente en el ejemplo 1:

Comp. N°	Nombre del compuesto
I-5	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-6	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-7	7-(1-etilpirazol-4-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-8	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]benzonitrilo
I-9	5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]pirazin-2-amina
I-10	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(4-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-11	3-[[5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2-piridil]oxi]-N,N-dimetil-propan-1-amina
I-12	7-(1H-indol-4-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-13	5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]pirimidin-2-amina
I-14	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]fenol
I-15	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(2-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-16	[2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-

Comp. N°	Nombre del compuesto
	b]pirazin-7-il]fenil]metanol
I-17	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-[2-(metoximetil)fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-18	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]benzamida
I-19	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-N,N-dimetil-benzamida
I-20	7-(2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-21	4-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-3-carbonitrilo
I-22	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(3-tienil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-23	7-(6-fluoro-3-piridil)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-24	7-(2-fluoro-3-piridil)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-25	4-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3,5-dimetil-isoxazol
I-26	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(5-metil-2-tienil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-27	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(4-metil-3-tienil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-28	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(3-metil-2-tienil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-29	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-30	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(3-metoxifenil)-5H-

Comp. N°	Nombre del compuesto
	pirrolo[2,3-b]pirazina
I-31	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(6-metoxi-3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-32	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(2-metoxi-3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-33	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(2-metoxi-4-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-34	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(2-metoxipirimidin-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-35	7-(1H-indol-5-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-36	7-(benzofuran-2-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-37	5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-N,N-dimetil-piridin-2-amina
I-38	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(6-metoxi-5-metil-3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-39	7-(5-fluoro-2-metoxi-4-piridil)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-40	6-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]quinolina
I-41	5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoquinolina
I-42	4-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoquinolina
I-43	4-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]quinolina
I-44	7-(benzotiofen-3-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-

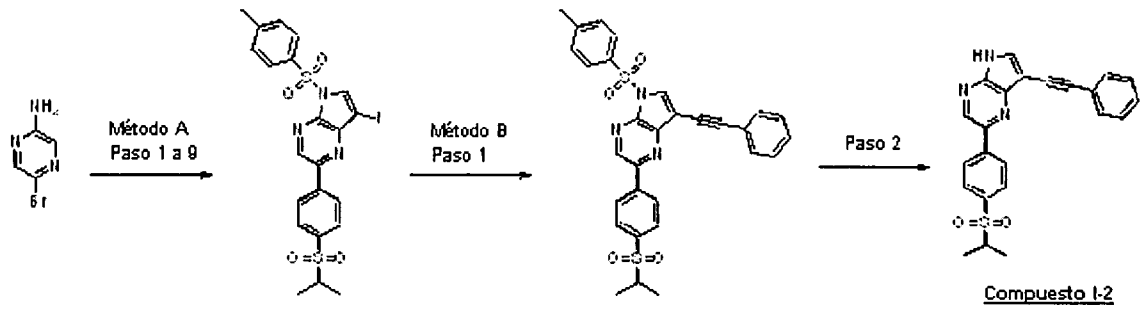
Comp. N°	Nombre del compuesto
	5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-45	7-(benzotiofen-2-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-46	7-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-47	2-(4-(isopropilsulfonil)fenil)-7-(1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-48	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(5-metilsulfonil-3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-49	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(1-metilpirazol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-50	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(1-metilpirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-51	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(6-metil-3-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-52	7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-53	5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]piridin-2-amina
I-54	7-(5-bromobenzotiofen-2-il)-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-55	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(1-metilindol-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-56	5-fluoro-2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
I-57	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-5-metoxi-indol-1-carboxilato de

Comp. N°	Nombre del compuesto
	terc-butilo
I-58	4-cloro-2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
I-59	7-[1-(benzenesulfonil)indol-3-il]-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-60	N-[3-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-2-piridil]-2,2-dimetil-propanamida
I-61	2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
I-62	ácido 5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-2-carboxílico
I-63	ácido 2-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-3- carboxílico
I-64	ácido 4-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-2- carboxílico
I-65	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(6-metoxi-2-piridil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-66	2-[5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-piridil]propan-2-ol
I-67	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-68	2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
I-69	ácido 3-[1-(2-clorofenil)etoxi]-5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-2-carboxílico
I-70	ácido 3-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-[2-(4-

Comp. N°	Nombre del compuesto
	isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]tiofen-2-carboxílico

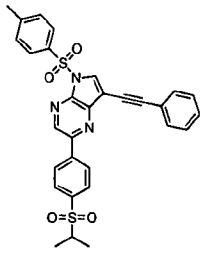
Ejemplo 2: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-7-(2-feniletinil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Compuesto I-2)

ESQUEMA II



MÉTODO B:

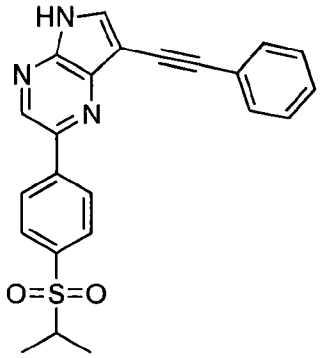
Paso 1: 2-(4-isopropilsulfonilfenil)-7-(2-feniletinil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina



Se agregó etinilbenceno (34.26 mg, 36.92 µL, 0.3354 mmol) gota a gota a una solución agitada de 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina (150 mg, 0.2580 mmol), trietilamina (130.5 mg, 179.8 µL, 1.290 mmol), yoduro de cobre(I) (5.896 mg, 0.03096

mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (14.91 mg, 0.01290 mmol) en DMF (1.3 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La solución se agregó gota a gota a una mezcla de EtOAc/agua helada y las capas se separaron. Se lavó la capa orgánica con salmuera (x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ISCO Companion™, columna de 12 g, eluyendo con 2 a 20 % EtOAc/DCM, cargado en DCM) para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido blancuzco (96.4 mg, 67 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 7.50 (t, 5H), 7.64 (t, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.81 (s, 1H) y 9.24 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 556.1.

Paso 2: 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-7-(2-feniletinil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

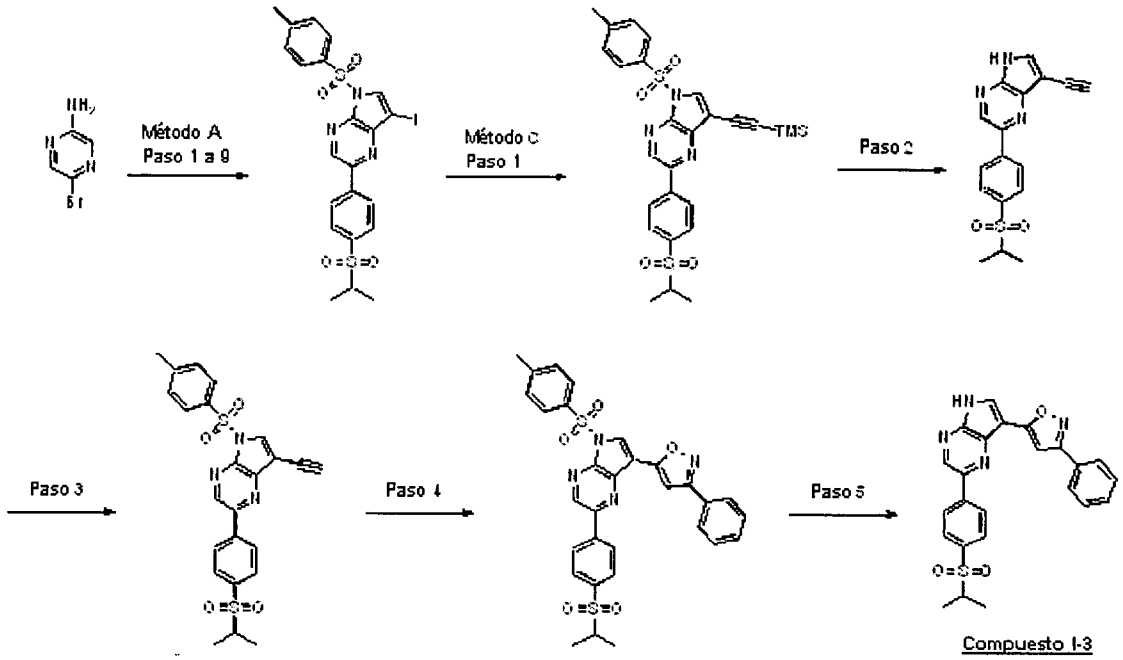


Se disolvió 2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-7-(2-feniletinil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina (96.4 mg, 0.1735 mmol) en THF (2 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (867.5 µL, 0.8675 mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/salmuera y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de MeCN y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (34 mg, 51 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 3.48 (t, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.58 - 7.60 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 9.08 (s, 1H) y 12.75 (br s,1H) ppm; MS (ES^+) 402.1.

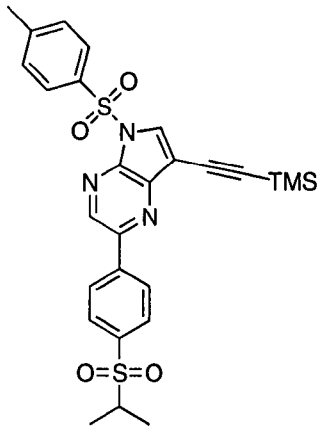
Ejemplo 3: 5-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-fenil-isoxazol (Compuesto I-3)

ESQUEMA III



MÉTODO C

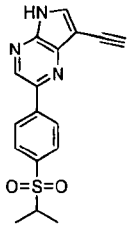
Paso 1: 2-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]etinil-trimetil-silano



Se agregó (trimetilsilil)acetileno (168.1 mg, 241.9 µL, 1.711 mmol) gota a gota a una solución agitada de 7-yodo-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina (765 mg, 1.316 mmol), trietilamina (665.8 mg, 917.1 µL, 6.580 mmol), yoduro de cobre(I) (30.07 mg, 0.1579 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (76.04 mg, 0.06580 mmol) en DMF (7 mL) a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 64 horas. La solución se agregó gota a gota a una mezcla de EtOAc/agua helada y las capas se separaron. Se lavó la capa orgánica con salmuera (x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ISCO Companion™, columna de 40 g, eluyendo con 2 a 20 % EtOAc/DCM, cargado en DCM) para proporcionar el producto del subtítulo

como un sólido beige (410.4 mg, 56 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.17 (t, 9H), 1.07 (d, 6H), 2.38 (qn, 3H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.60 (s, 1H) y 9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 552.0.

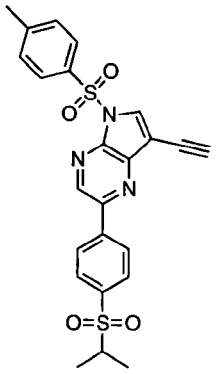
Paso 2: 7-Etinil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se trató 2-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]etinil-trimetil-silano (248 mg, 0.4495 mmol) en THF (5 mL) con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (674.3 µL, 0.6743 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una parte adicional de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (449.5 µL, 0.4495 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó gota a gota a una mezcla de EtOAc/agua helada y las capas se separaron. Se lavó la capa orgánica con NaOH 2M (x 2), salmuera (x1), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15-20 % EtOAc/DCM para proporcionar el

compuesto del subtítulo como cristales incoloros (89 mg, 61 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 9.06 (s, 1H) y 12.70 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 326.0.

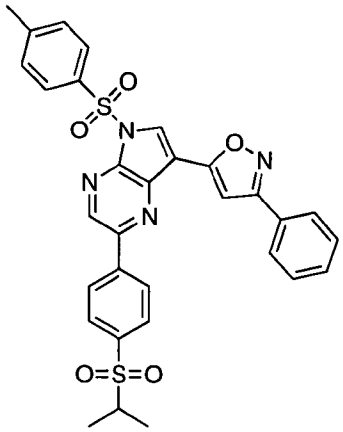
Paso 3: 7-Etinil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina



Se agregó lentamente una dispersión de 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (19.79 mg, 0.5164 mmol) a una solución agitada de 7-etinil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (140 mg, 0.4303 mmol) en DMF (1.2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, luego se agregó cloruro de tosilo (82.04 mg, 0.4303 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Se

trituró el residuo a partir de DCM/dietiléter y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco (112.6 mg, 59 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.75 (s, 1H) y 9.22 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 480.0.

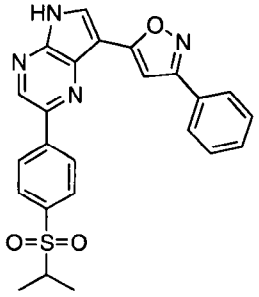
Paso 4: 5-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-fenil-isoxazol



Se agregó trietilamina (16.45 mg, 22.66 µL, 0.1626 mmol) a una solución agitada de 7-etinil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazina (65 mg, 0.1355 mmol) y cloruro de N-hidroxibencimidoil (21.08 mg, 0.1355 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa

acuosa con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de MeCN y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco (40.7 mg, 50 % de rendimiento). ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.21 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.57 - 7.60 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.03 - 8.06 (m, 4H), 8.16 (d, 2H), 8.60 (d, 2H), 9.00 (s, 1H) y 9.32 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 599.08.

Paso 5: 5-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-fenil-isoxazol

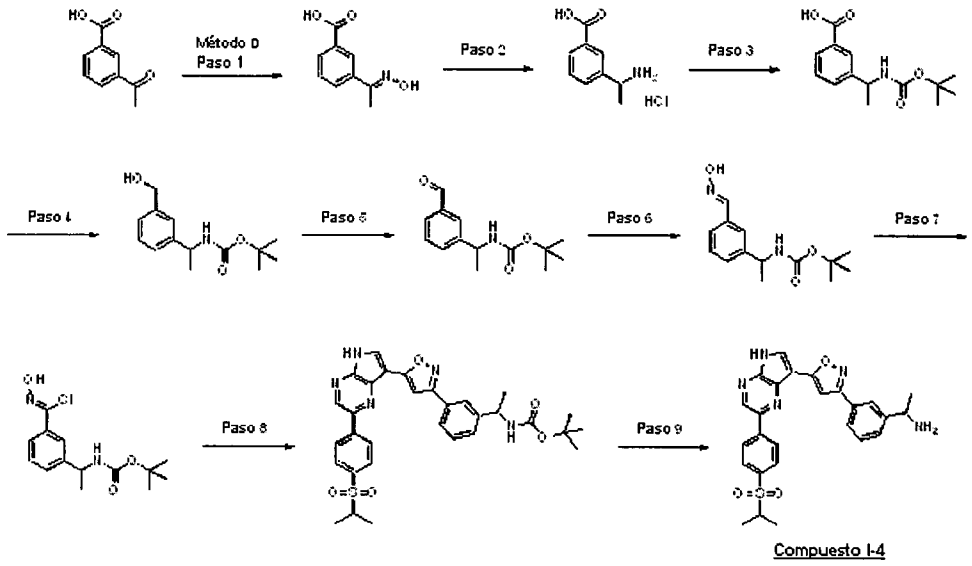


Se agregó Na_2CO_3 2M (136 µL, 0.272 mmol) a una solución agitada de 5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-3-fenil-isoxazol (40.7 mg, 0.06798 mmol) en THF (4.6 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/salmuera y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se

filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo a partir de MeCN y el precipitado se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20.3 mg, 67 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.16 (s, 6H), 3.52 (t, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 4H), 8.02 - 8.05 (m, 4H), 8.63 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.18 (s, 1H) y 13.00 (br s, 1H) ppm; MS (ES$^+$) 445.1.

Ejemplo 4: 1-[3-[5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoxazol-3-il]fenil]etanamina (Compuesto I-4)

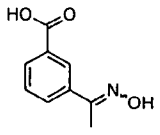
ESQUEMA IV



Compuesto I-4

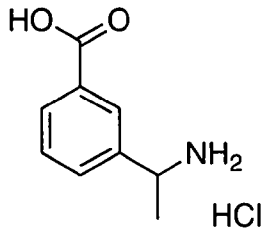
MÉTODO C

Paso 1: ácido 3-(1-(hidroxiimino)etil)benzoico



Se suspendieron ácido 3-acetilbenzoico (10.0 g, 60.9 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (33.9 g, 487.4 mmol) y acetato de sodio (45.0 g, 548.3 mmol) en etanol (115 mL) y agua (115 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante r 30 minutos. Los solventes se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con agua. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (10.34 g, 95 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.18 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.36 (s, 1H) y 12.86 (s, 1H); MS (ES^+) 180.3.

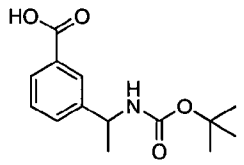
Paso 2: clorhidrato de ácido 3-(1-aminoetil)benzoico



Se agitaron ácido 3-(1-(hidroxiimino)etil)benzoico (2.28 g, 12.73 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 1.355 g, 12.73 mmol) en etanol (170 mL) y HCl 12M acuoso (2.1 mL, 24.2 mmol) bajo una atmósfera de H_2 a 40 psi durante 6 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró a partir de Et_2O para proporcionar el compuesto del subtítulo como un blanco

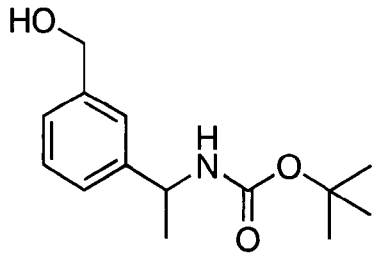
(2.4 g, 94 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.66 (d, 3H), 4.55 (q, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (d, 1H) y 8.16 (s, 1H); MS (ES^+) 166.5.

Paso 3: ácido 3-[1-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil]benzoico



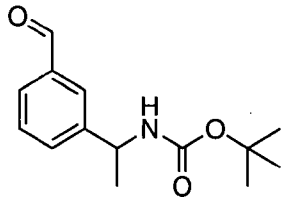
A una solución de clorhidrato de ácido 3-(1-aminoetil)benzoico (10.2 g, 50.6 mmol) en agua(283 mL) se le agregó una solución de [(ciano-fenil-metilen)amino]carbonato de *terc*-butilo (13.1 g, 53.1 mmol) en acetona (283 mL) seguido por trietilamina (21 mL, 151 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con solución de bicarbonato de sodio saturado (x1). Las capas combinadas acuosas se acidificaron hasta pH 2 con HCl 1M y se extrajeron con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se trituró acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (8.3 g, 62 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.37 (s, 9H), 1.48 (d, 3H), 4.88 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H) y 8.07 (s, 1H) ppm.

Paso 4: N-[1-[3-(hidroximetil)fenil] etil]carbamato de *terc*-butilo



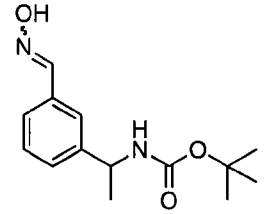
Se disolvió ácido 3-[1-(*terc*-butoxicarbonilamino) etil]benzoico (7.57 g, 28.53 mmol) en THF anhidro (45 mL) y se agregó 2M borano-dimetilsulfuro en THF (42.8 mL, 85.6 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas, luego se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH. Los solventes se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se dividió entre HCl 1M y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado (x 1) y salmuera (x 1), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ISCO Companion™ eluyendo con 0 a 30 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (4.91 g, 68 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.47 (d, 2H), 4.54 - 4.64 (m, 1H), 5.17 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.23 (d, 2H) y 7.38 (d, 1H) ppm; MS (ES^+) 252.3.

Paso 5: N-[1-(3-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-[1-[3-(hidroximetil)fenil]etil]carbamato de *terc*-butilo (4.91 g, 19.54 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó MnO_2 (13.59 g, 156.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó una parte adicional de MnO_2 (3 g 34.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (4.0 g, 82 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.30 - 1.41 (m, 12H) 4.64 - 4.75 (m, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H) y 10.00 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 250.5.

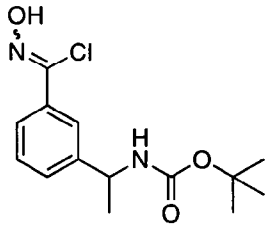
Paso 6: 1-(3-((hidroxiimino)metil)fenil)etilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-[1-(3-formilfenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (4.0 g, 16.0 mmol) y acetato de sodio (3.3 g,

40.1 mmol) en THF (69 mL) a 0 °C se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (1.4 g, 20.9 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un gel incoloro (4.24 g, rendimiento cuantitativo). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.30 (d, 3H), 1.33 (d, 9H), 4.61 (dd, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (q, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.11 (s, 1H) y 11.20 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 265.3.

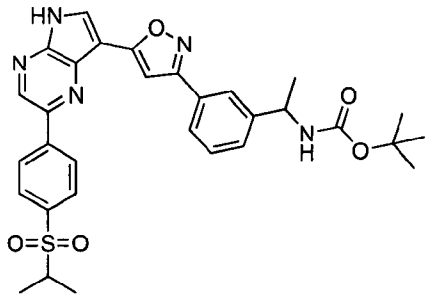
Paso 7: 1-(3-(cloro(hidroxiimino)metil)fenil)etilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(3-((hidroxiimino)metil)fenil)etilcarbamato de *terc*-butilo (4.2 g, 16.0 mmol) en DMF (69 mL) a 0 °C se le agregó N-clorosuccinimida (2.4 g, 17.6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera (x1). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y

se concentró al vacío. Luego se trituró el residuo a partir de Et_2O/hexanos y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (4.3 g, 90 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 - 1.45 (m, 12H), 4.64 (dt, 1H), 7.45 (dd, 3H), 7.60 - 7.69 (m, 1H), 7.72 (s, 1H) y 12.37 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 299.1.

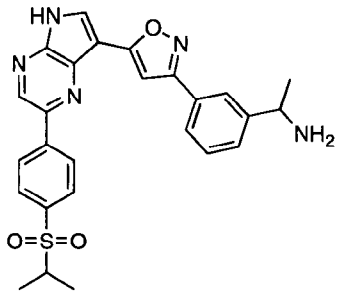
Paso 8: N-[1-[3-[5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoxazol-3-il]fenil]etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 7-etinil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (72 mg, 0.2213 mmol) y 1-(3-(cloro(hidroxiimino)metil)fenil) etilcarbamato de terc-butilo (66.12 mg, 0.2213 mmol) en THF (2.5 mL) se le agregó trietilamina (26.88 mg, 37.02 µL, 0.2656 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se calentó a 65 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se removió al vacío. Los residuos se disolvieron en DCM tibio (50 mL) y se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (x

1), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró a partir de MeCN caliente y el precipitado obtenido al enfriarse se aisló por filtración y se lavó con MeCN para proporcionar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo pálido (83 mg, 64 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (d, 6H), 1.41-1.45 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.58 (sept, 1H), 4.79 (br t, 1H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.68 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H) y 13.08 (br s, 1H) ppm ; MS (ES^+) 588.1.

Paso 9: 1-[3-[5-[2-(4-Isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoxazol-3-il]fenil]etanamina



Se suspendió N-[1-[3-[5-[2-(4-isopropilsulfonilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]isoxazol-3-il]fenil]etil] carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0.1361 mmol) en DCM (2 mL) y se trató con TFA (1 mL, 12.98 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente DCM/MeOH. El residuo se tomó en DCM/MeOH y se pasó por un cartucho de bicarbonato. Se retiró el solvente

al vacío y el residuo se trituró a partir de MeCN. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con MeCN para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo muy pálido (61 mg, 92 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, 6H), 1.34 (d, 3H), 3.51 (sept, 1H), 4.15 (q, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.00-8.04 (m, 3H), 8.61 (d, 2H), 8.68 (s, 1H) y 9.15 (s, 1H) ppm ; MS (ES$^+$) 488.0.

Datos analíticos:

Comp. N°	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt min)
I-1	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.56 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.51 (dd, J = 1.4, 4.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H) y 12.70 (br s, 1H) ppm	379	0.74
I-2	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.48 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.58 - 7.60 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H) y 12.75 (br s,1H) ppm	402.1	0.92
I-3	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.16 (s, 6H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 4H), 8.02 - 8.05 (m, 4H), 8.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.18 (s, 1H) y 13.00 (br s, 1H) ppm	445	0.93

Comp. N°	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt min)
I-4	dmso d6 1.22 (6H, d), 1.34 (3H, d), 3.51 (1H, sept), 4.15 (1H, q), 7.47-7.56 (3H, m), 7.85 (1H, d), 8.00-8.04 (3H, m), 8.61 (2H, d), 8.68 (1H, s), 9.15 (1H, s)	488	0.69
I-5	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.19 (dd, J = 7.0, 18.9 Hz, 6H), 3.49 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.49 - 8.54 (m, 3H), 9.06 (s, 1H) y 12.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm	378.1	0.9
I-6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.4 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H) y 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm	418	0.75
I-7	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H) y 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm	396	0.75
I-8	--------	403	0.85
I-9	--------	395	0.65
I-10	--------	379	0.72

Comp. N°	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt min)
I-11	--------	480	0.65
I-12	--------	417	0.81
I-13	--------	395	0.64
I-14	--------	394	2.75
I-15	--------	408	3
I-16	--------	408	2.51
I-17	--------	422	2.9
I-18	--------	421	2.22
I-19	--------	449	2.51
I-20	--------	442	2.84
I-21	--------	409	2.8
I-22	--------	384.15	1.71
I-23	--------	397.18	1.55
I-24	--------	397.18	1.55
I-25	--------	397.18	1.44
I-26	--------	398.12	1.82
I-27	--------	398.12	1.77
I-28	--------	398.12	1.75
I-29	--------	408.19	1.71
I-30	--------	408.19	1.72
I-31	--------	409.2	1.57
I-32	--------	409.2	1.57
I-33	--------	409.2	1.35
I-34	--------	410.21	1.4
I-35	--------	417.19	1.6
I-36	--------	418.14	1.92
I-37	--------	422.23	1.02
I-38	--------	423.17	1.72
I-39	--------	427.2	1.67
I-40	--------	429.14	1.2

Comp. N°	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt min)
I-41	--------	429.14	1.12
I-42	--------	429.14	1.12
I-43	--------	429.14	1.08
I-44	--------	434.11	1.83
I-45	--------	434.11	1.89
I-46	--------	440.13	1.49
I-47	--------	368.12	1.17
I-48	--------	457.13	1.33
I-49	--------	382.12	1.29
I-50	--------	382.12	1.28
I-51	--------	393.17	1.02
I-52	--------	396.18	1.12
I-53	--------	394.15	0.99
I-54	--------	512.07	2.09
I-55	--------	431.17	1.74
I-56	--------	535.23	1.94
I-57	--------	547.27	1.86
I-58	--------	551.18	2.05
I-59	--------	557.2	1.89
I-60	--------	478.2	1.19
I-61	--------	517.24	1.9
I-62	--------		
I-63	--------		
I-64	--------		
I-65	--------	409.24	1.97
I-66	--------	437.17	1.23
I-67	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.15 (d, J =	446	0.6

Comp. N°	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt min)
	8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 1H) y 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm		
I-68	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H) y 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm	446.6	0.62
I-69	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H) y 1.23 (dd, J = 1.1, 6.7 Hz, 6H) ppm	582.1	0.67
I-70	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 12.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H) y 1.23 (dd, J = 1.1, 6.7 Hz, 6H)	582	0.67

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición celular de ATR:

Es posible analizar los compuestos para determinar su capacidad para inhibir ATR intracelular mediante un ensayo de microscopía de inmunofluorescencia para detectar la fosforilación del sustrato de ATR histona H2AX en células tratadas con hidroxiurea. Se colocan 14,000 células de HT29 por pocillo en placas negras de imagen de 96 pocillos (BD 353219) en medio McCoy's 5A (Sigma M8403) complementado con suero fetal bovino al 10 % (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina en dilución 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513), y se permite que se adhieran durante la noche a 37 °C en CO_2 al 5%. Luego se agregan los compuestos al medio celular a partir de una concentración final de 25 µM en diluciones en serie triple y las células se incuban a 37 °C en CO_2 al 5 %. Luego de 15 minutos se agrega hidroxiurea (Sigma H8627) hasta una concentración final de 2 mM.

Luego de 45 minutos de tratamiento con hidroxiurea, se lavan las células con PBS, se fijan durante 10 minutos en formaldehído al 4 % diluido en PBS (Polysciences Inc 18814), se lavan con Tween-20 al 0.2 % en PBS (solución amortiguadora de lavado) y se permeabilizan durante 10 minutos en Triton X-100 al 0.5 % en PBS, todos a temperatura ambiente. Entonces se lavan las células una vez con solución amortiguadora de lavado y se bloquean durante 30 minutos a temperatura

ambiente en suero de cabra al 10 % (Sigma G9023) diluido en solución amortiguadora de lavado (solución amortiguadora de bloqueo). Luego se incuban las células durante 1 hora a temperatura ambiente en anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal Ser139 anti histona H2AX fosforilada de ratón; Upstate 05-636) en dilución 1:250 en solución amortiguadora de bloqueo para detectar los niveles de fosforilación de H2AX. Se lavan las células cinco veces con solución amortiguadora de lavado antes de incubarlas durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad en una mezcla de anticuerpo secundario (anticuerpo conjugado de cabra anti ratón Alexa Fluor 488, Invitrogen A11029) y colorante Hoechst (Invitrogen H3570), en diluciones 1:500 y 1:5000, respectivamente. Luego se lavan las células cinco veces en solución amortiguadora de lavado y finalmente se agregan 100 µl de PBS a cada pocillo antes de obtener la imagen.

Las células se someten a imagenología para verificar la intensidad de Alexa Fluor 488 y Hoechst utilizando software BD Pathway 855 Bioimager y Attovision (BD Biosciences, Versión 1.6/855) para cuantificar la tinción de Ser139 H2AX fosforilada y de ADN, respectivamente. Luego se calcula el porcentaje de núcleos positivos para H2AX fosforilada en un montaje de 9 imágenes a un aumento de 20x para cada pocillo mediante el software BD Image Data Explorer (BD Biosciences, versión 2.2.15). Los núcleos positivos para H2AX fosforilada

se definen como regiones de interés positivas para Hoechst, que contienen una intensidad de Alexa Fluor 488 1.75 veces mayor que el promedio de intensidad de Alexa Fluor 488 en células no tratadas con hidroxiurea. Finalmente se grafica el porcentaje de núcleos positivos para H2AX fosforilada en función de la concentración para cada compuesto y se determinan los valores de IC50 para la inhibición de ATR intracelular mediante el software Prism (GraphPad Prism, versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EUA).

Además, los compuestos descritos en la presente pueden ser analizados de acuerdo con otros métodos conocidos en la técnica (véase Sarkaria *et ál*, "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson *et ál*, "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim *et ál*, "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, . 274(53): 37538-37543 (1999); y Chiang *et ál*, "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" Methods Mol. Biol. 281:125-41 (2004)).

Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de ATR:

Se analizaron los compuestos para determinar su capacidad de inhibir cinasa ATR usando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de Tris/HCl 50 mM (pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato fueron 10 µM de [γ-33P]ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) y 800 µM de péptido diana (ASELPASQPQPFSAKKK).

Se llevaron a cabo los ensayos a 25 °C en presencia de ATR de longitud completa 5 nM. Se preparó una solución amortiguadora madre de ensayo que contiene todos los reactivos antemencionados, a excepción de ATP y del compuesto de ensayo de interés. Se colocaron 13.5 µL de solución madre en una placa de 96 pocillos y luego se agregaron 2 µL de DMSO madre que contenía diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente se empieza a partir de una concentración final de 15 µM con diluciones seriales en base 3) en duplicado (concentración final de DMSO: 7 %). Se incubó previamente la placa durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción mediante la adición de 15 µL de [γ-33P]ATP (concentración final 10 µM).

Se detuvo la reacción luego de 24 horas mediante la adición de 30 µL de ácido fosfórico 0.1 M que contenía ATP 2 mM. Se trató previamente una placa de 96 pocillos con

filtro de fosfocelulosa multicapa (Millipore, Número de cat. MAPHN0B50) con 100 µL de ácido fosfórico 0.2 M antes de la adición de 45 µL de la mezcla de ensayo detenida. Se lavó la placa con 5 x 200 µL de ácido fosfórico 0.2 M. Luego del secado, se agregaron 100 µL de cóctel de líquido de centelleo Optiphase SuperMix (Perkin Elmer) al pocillo antes del conteo de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Después de eliminar los valores promedio de fondo para todos los datos, se calcularon los datos de Ki(app) a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial mediante el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EUA).

A continuación se encuentra una tabla en la que se presentan los valores de Ki de inhibición de ATR de los compuestos de la descripción. Se marcan los compuestos con un valor de Ki ≤ 10 nM con "+++". Se marcan los compuestos con un valor de Ki > 10 nM pero ≤ 50 nM con "++". Se marcan los compuestos con un valor de Ki > 50 nM con "+".

Compuesto N°	Ki
I-1	++
I-2	++
I-3	+++
I-4	+++
I-5	+
I-6	+++
I-7	+
I-8	+
I-9	+
I-10	++
I-11	+
I-12	+
I-13	+++
I-14	++
I-15	+
I-16	+
I-17	+
I-18	+
I-19	+
I-20	++
I-21	+
I-22	++
I-23	++
I-24	+++
I-25	+
I-26	++
I-27	+
I-28	+
I-29	+
I-30	++
I-31	+
I-32	
I-33	+++
I-34	++
I-35	++
I-36	++
I-37	++
I-38	++
I-39	+
I-40	+++
I-41	+
I-42	++
I-43	+
I-44	+
I-45	++
I-46	+
I-47	++
I-48	++
I-49	++
I-50	+
I-51	++
I-52	+
I-53	+++
I-54	+
I-55	
I-56	+
I-57	+
I-58	+
I-59	+
I-60	+
I-61	+
I-62	+++
I-63	++
I-64	+++
I-65	
I-66	+++
I-67	+
I-68	++
I-69	+++
I-70	+++

Ejemplo 4: Ensayo de sensibilidad a cisplatino

Es posible analizar los compuestos para determinar su capacidad de sensibilizar células de cáncer colorrectal HCT116 al cisplatino mediante un ensayo de viabilidad celular (MTS) de 96 horas. Se colocan 470 células de HCT116, que presentan un defecto en la señalización de ATM a cisplatino (véase Kim *et ál.*, Oncogene 21:3864 (2002); véase también: Takemura *et ál.*, JBC 281:30814 (2006)), por pocillo en placas de poliestireno de 96 pocillos (Costar 3596) en 150 µl de medio McCoy's 5A (Sigma M8403) complementado con suero fetal bovino al 10 % (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina en dilución 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513), y se permite que se adhirieran durante la noche a 37 °C en CO_2 al 5 %. Luego se agregan simultáneamente tanto los compuestos como el cisplatino al medio celular en diluciones seriales en base 2 a partir de una concentración final máxima de 10 µM como matriz completa de concentraciones en un volumen final de células de 200 µl, y las células son incubadas a 37°C en CO_2 al 5 %. Luego de 96 horas, se agregan 40 µl del reactivo MTS (Promega G358a) a cada pocillo y las células se incuban durante 1 hora a 37 °C en CO_2 al 5 %. Finalmente, se mide la absorbancia a 490 nm por medio de un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y se informa la concentración del compuesto necesaria para reducir el valor de IC50 del

cisplatino solo en al menos 3 veces (a 1 lugar decimal) ya sea con un valor de IC50 o Ki.

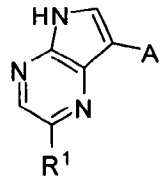
Si bien hemos descrito una cantidad de modalidades de la presente invención, es evidente que se pueden modificar los ejemplos básicos para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos, métodos y procesos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención estará definido por las reivindicaciones adjuntas y no por las modalidades específicas que han sido representadas a modo de ejemplo en la presente.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es le que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

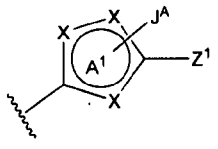
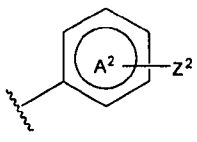
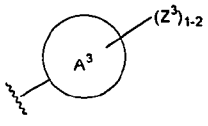
1. Un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, alquiloC_{1-6} o un anillo monocíclico de 3-7 miembros completamente saturado, parcialmente saturado o aromático con 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J;

A es , ,  o ;

A^1 es un heteroarilo de 5 miembros donde X es carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre; donde X es nitrógeno o carbono;

A^2 es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno; A^2 se encuentra independiente y opcionalmente sustituido con hasta 2 apariciones de halo o CN;

A^3 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Z^1 es H, un alifáticoC_{1-6}; donde se reemplazan 0-2 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} con -NR'-, -O-, -S-, C(O); o un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1;

Z^2 es H, un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de

el alifáticoC$_{1-10}$ son opcionalmente reemplazas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC$_{3-6}$ o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^2;

Z^3 es H, cicloalquiloC$_{3-6}$, halo, CN, NO_2 o un alifáticoC$_{1-10}$; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC$_{1-10}$ son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); Z^3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^3;

Z^4 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; Z^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^4;

J es halo, CN o V o $(V)_t$-R^2;

V es un grupo alifático C$_{1-10}$ donde hasta 3 unidades de metileno están opcionalmente remplazadas por O, NR", C(O), S, S(O) o $S(O)_2$; donde el grupo alifáticoC$_{1-10}$ está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo o CN;

R^2 es un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3-7 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo, CN,

cicloalquiloC_{3-6} o alifáticoC_{1-10}; donde hasta 3 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con NR', O, S o CO;

cada J^1, J^2 y J^4 es independientemente halo, CN, NO_2 o X^1;

J^A es X^A o X^A-Q^A;

X^A es un alifáticoC_{1-6}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); donde el alifáticoC_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con halo o alquiloC_{1-3};

Q^A es fenilo,

X^1 es un alifáticoC_{1-6}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazadas con -NR'-, -O-, -S- o C(O); donde X^1 se encuentra opcional e independientemente sustituido con 1-4 apariciones de J^{X1};

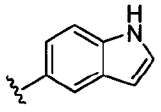
J^{X1} es halo o un anillo monocíclico de 3-6 miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

J^3 es halo, CN, fenilo, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo;

cada R' y R" es independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

t es 0 o 1;

siempre que

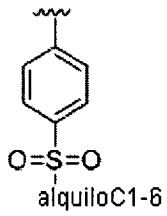
cuando A^3 es , R^1 no es fenilo opcionalmente sustituido;

cuando A^2 es piridinilo, R^1 no es fenilo opcionalmente sustituido o pirazinilo opcionalmente sustituido;

cuando A^2 es pirrolilo, R^1 no es ciclohexilo opcionalmente sustituido;

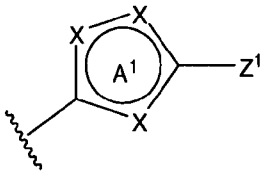
cuando A^2 es fenilo, R^1 no es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, morfolinilo o piperazinilo;

cuando A^2 es fenilo y R^1 es fenilo; R^1 se encuentra sustituido con 4-SO_2(alquiloC_{1-6}) tal como se muestra en la fórmula ii-a;



ii-a.

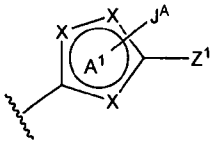
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

A^1 es ;

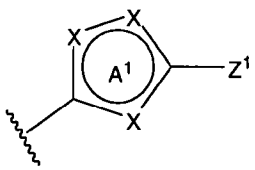
A^2 es un heteroarilo de 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno; y

Z^1 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros con 0-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-10}; donde 0-4 unidades de metileno de el alifáticoC_{1-10} son opcionalmente reemplazas con -NR'-, -O-, -S-, C(O); un cicloalquiloC_{3-6} o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NR' o S; Z^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1; y

J^3 es halo, CN, fenilo, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; o un alifáticoC_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es 

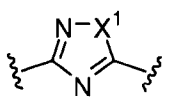
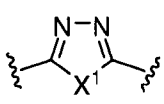
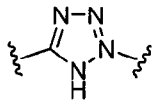
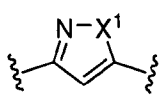
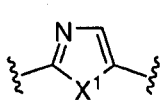
.

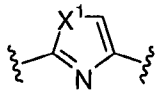
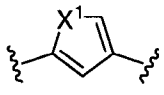
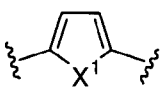
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es 

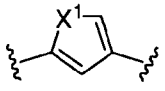
.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación

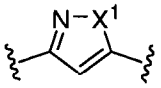
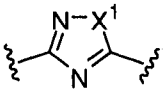
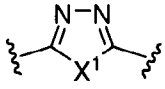
3, caracterizado porque A^1 se selecciona de entre los siguientes:

, , , , ,

,  o ; donde X^1 es O, NR o S; R es H o alquiloC_{1-6}.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque A^1 es .

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque X^1 es S.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque A^1 es ,  o .

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque X^1 es S u O.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque X^1 es O.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque Z^1 es alquiloC_{1-6}.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque Z^1 es un anillo

aromático de 5-6 miembros.

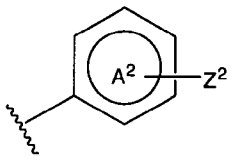
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque Z^1 es COOH.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque Z^1 es fenilo.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, caracterizado porque Z^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1-2 grupos J^1.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque J^1 es $-CH_2NHR'$ o $CHalquiloC_{1-6})NHR'$.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R' es H.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es 

.

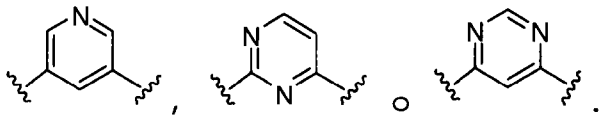
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque A^2 es fenilo y Z^2 es CN, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, OCH_3 o tretrazolilo.

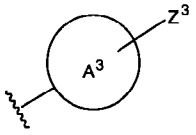
20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque A^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque A^2 es piridinilo o pirimidinilo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación

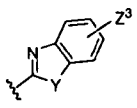
21, caracterizado porque A^2 se selecciona de entre los siguientes:



23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es .

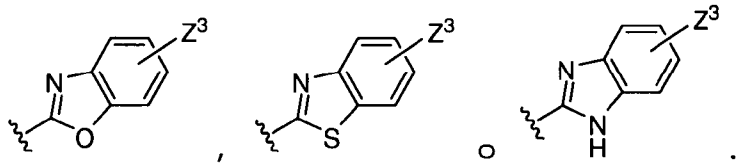
24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque A^3 es un anillo bicíclico heteroaromático de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el anillo heteroaromático es benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, azaindolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dihidrotienodioxinilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

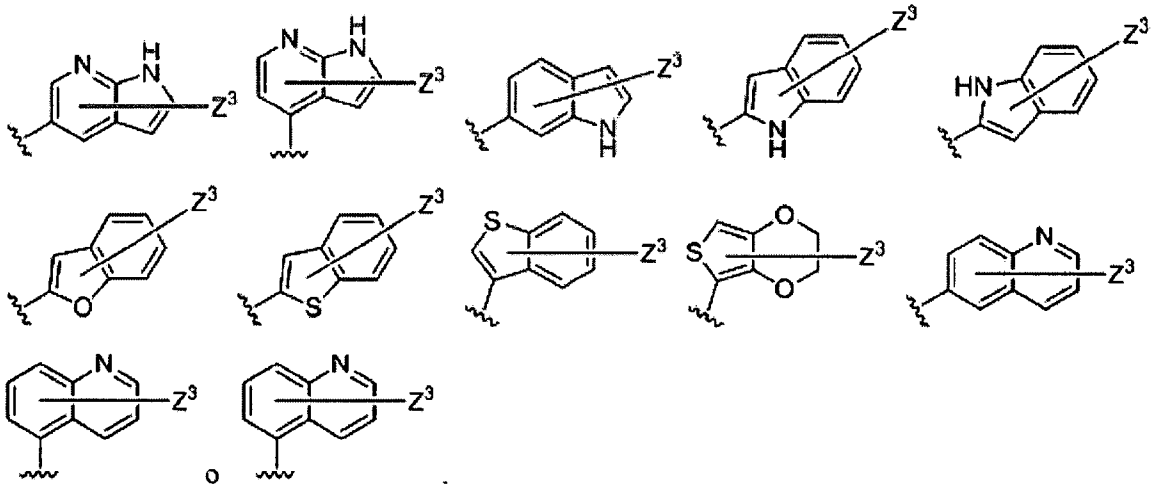
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque A es  ; Y es O, NR o S; donde R es H o alquiloC_{1-4}.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque A se selecciona de entre los

siguientes:



28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque A se selecciona de entre los siguientes:



29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es .

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque Z^4 es un anillo aromático de 5-6 miembros.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque Z^4 es fenilo.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^1 es alquiloC_{1-6}.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^1 es un anillo monocíclico.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^1 es un cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^1 es un anillo aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R^1 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R^1 es fenilo.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^1 se encuentra sustituido con una a dos apariciones de J.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque R^1 se encuentra sustituido en la posición para con J.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizado porque J es V.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque V es un grupo alifático C_{1-6} donde

una unidad de metileno está opcionalmente reemplazada con $S(O)_2$.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque V es $-S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque V es $S(O)_2CH(CH_3)_2$.

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque J es CN y se encuentra sustituida en la posición orto.

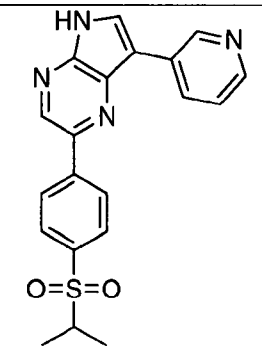
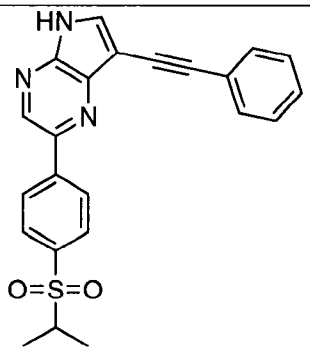
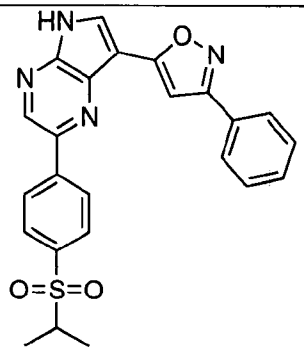
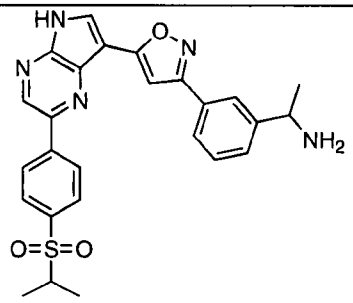
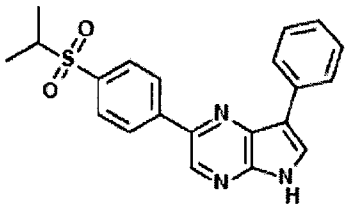
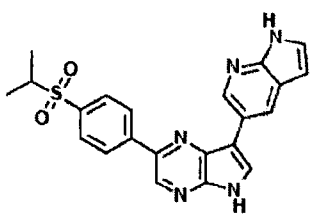
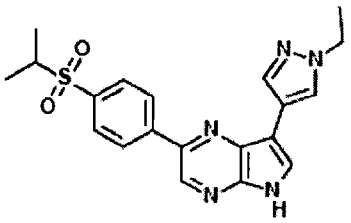
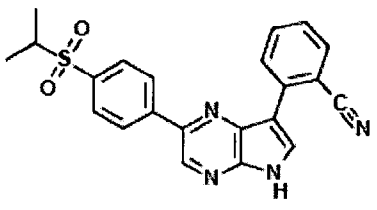
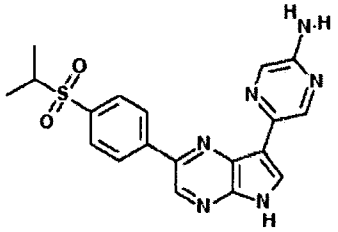
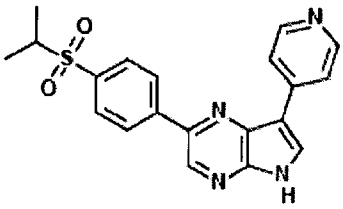
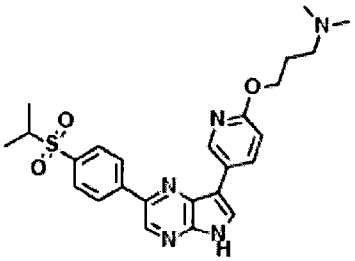
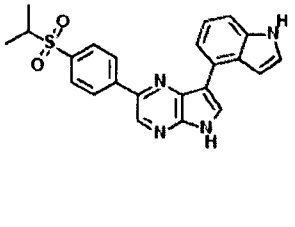
45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizado porque J es $-(V)_t-R^2$.

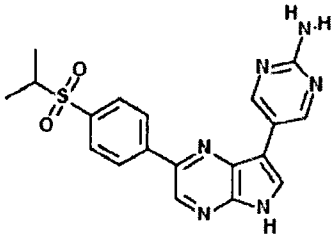
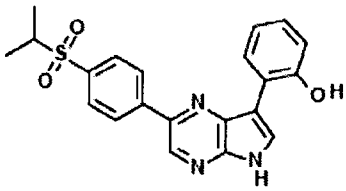
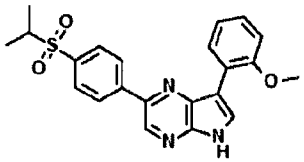
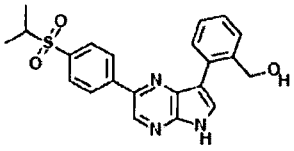
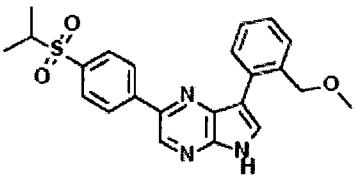
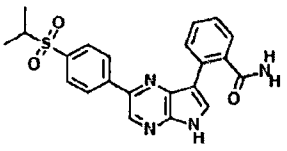
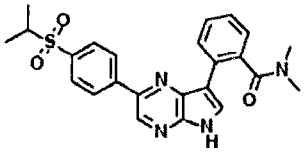
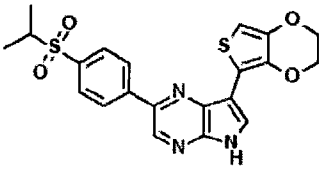
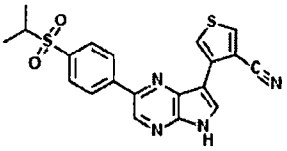
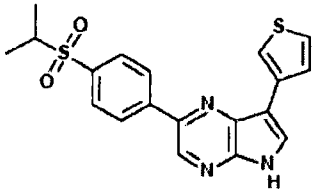
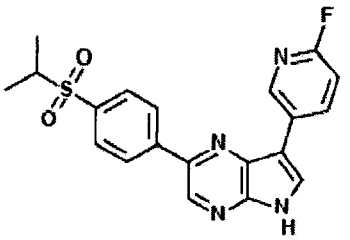
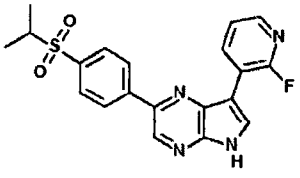
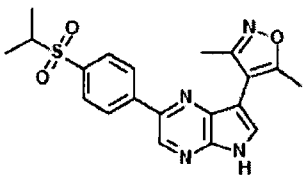
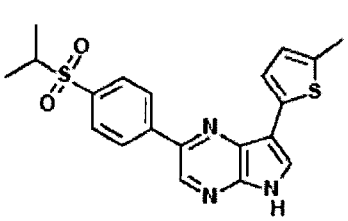
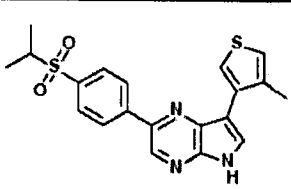
46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque V es $-S(O)_2$.

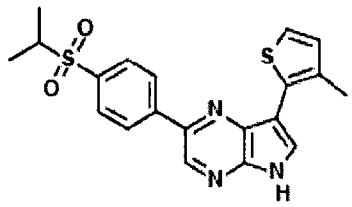
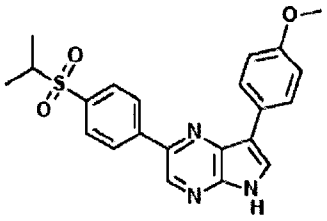
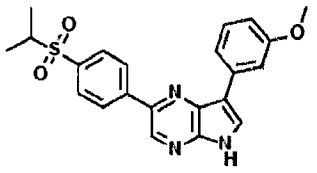
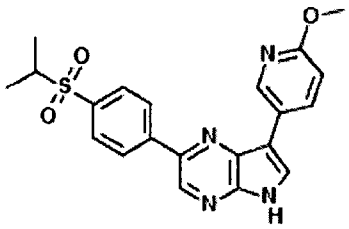
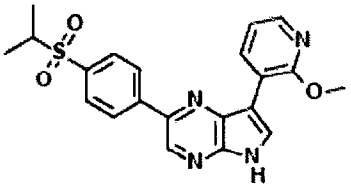
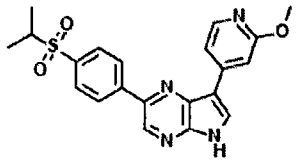
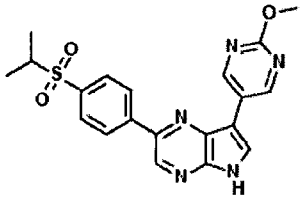
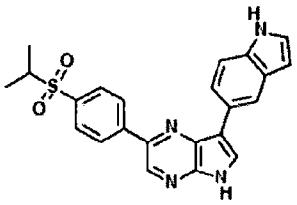
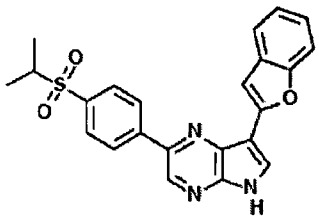
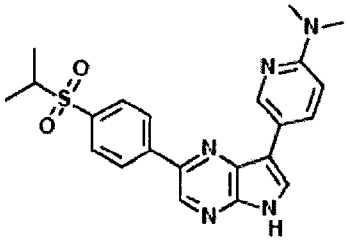
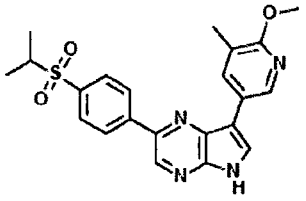
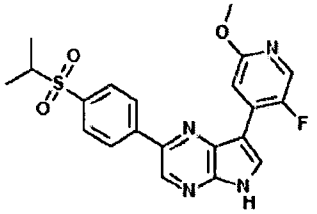
47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45 o 46, caracterizado porque R^2 es un cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclilo de 3-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

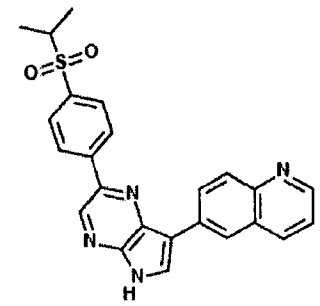
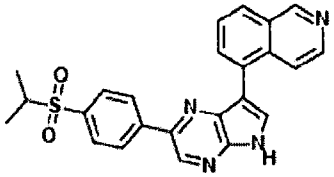
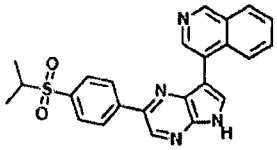
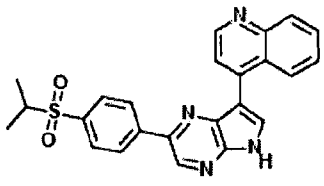
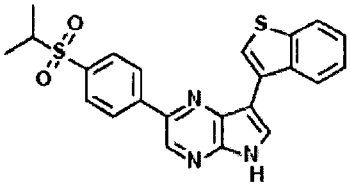
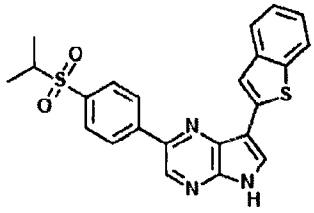
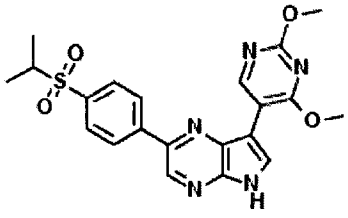
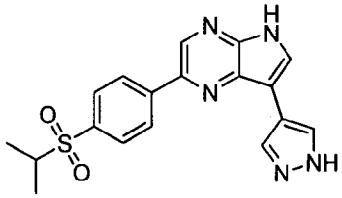
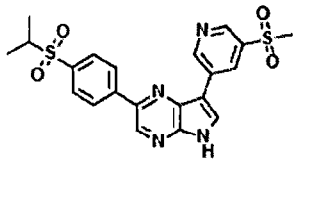
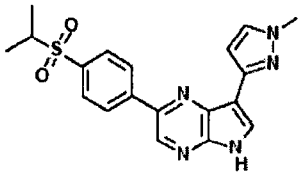
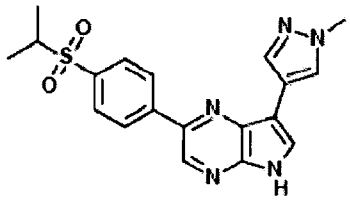
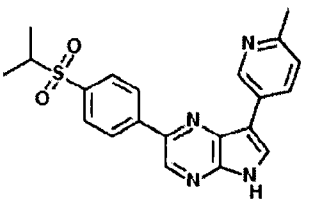
48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2, 18, 23 o 29, caracterizado porque R^1 es fenilo sustituido en la posición para con J, donde J es $S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$.

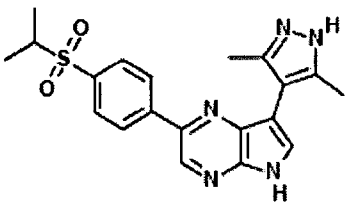
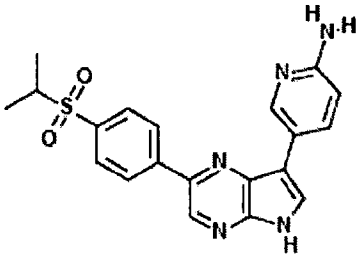
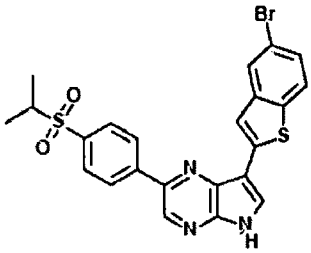
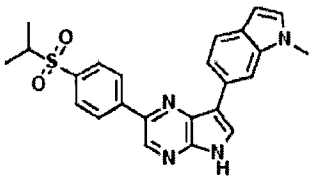
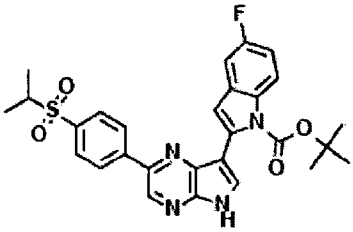
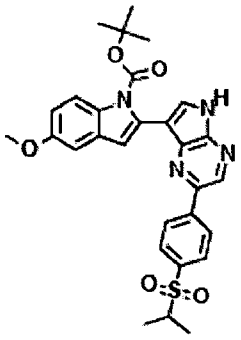
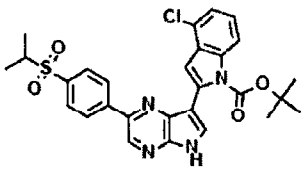
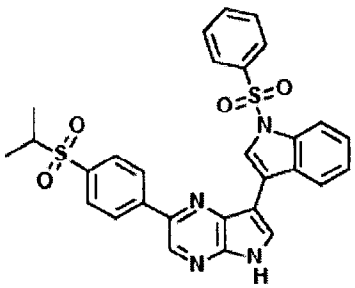
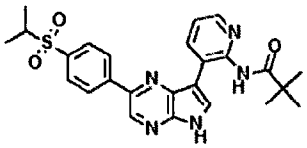
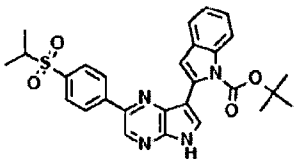
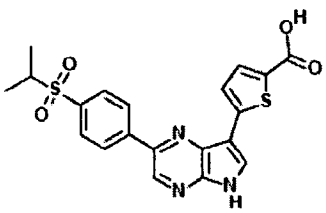
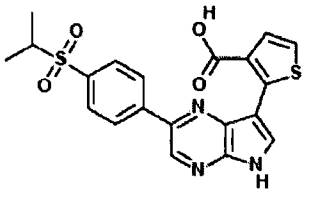
49. Un compuesto caracterizado porque se selecciona de los siguientes:

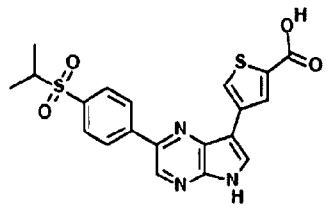
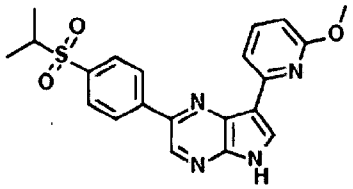
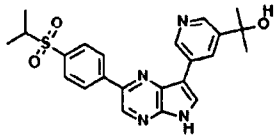
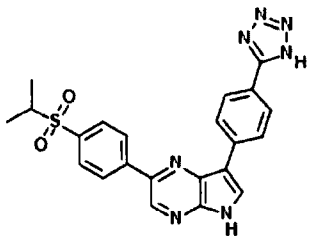
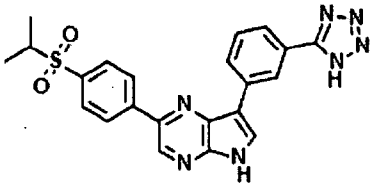
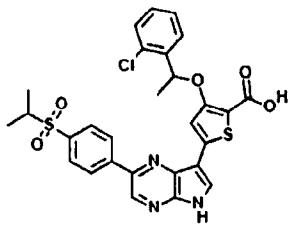
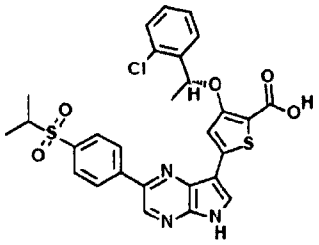
		
I-1	I-2	I-3
		
I-4	I-5	I-6
		
I-7	I-8	I-9
		
I-10	I-11	I-12

		
I-13	I-14	I-15
		
I-16	I-17	I-18
		
I-19	I-20	I-21
		
I-22	I-23	I-24
		

I-25	I-26	I-27
		
I-28	I-29	I-30
		
I-31	I-32	I-33
		
I-34	I-35	I-36
		
I-37	I-38	I-39

		
I-40	I-41	I-42
		
I-43	I-44	I-45
		
I-46	I-47	I-48
		
I-49	I-50	I-51

		
I-52	I-53	I-54
		
I-55	I-56	I-57
		
I-58	I-59	I-60
		

I-61	I-62	I-63
		
I-64	I-65	I-66
		
I-67	I-68	I-69
		
I-70		

50. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 y un portador farmacéuticamente aceptable.

51. Un método para tratar el cáncer en un paciente caracterizado porque comprende la administración de un

compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 o un derivado farmacéuticamente aceptable de este.

52. El método de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque además comprende administrar a el paciente un agente terapéutico adicional que se selecciona de un agente que daña el ADN, donde el agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que está siendo tratada, y el agente terapéutico adicional se administra junto con el compuesto como una forma de dosificación única o separado de el compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple.

53. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el agente que daña el ADN es seleccionado de un tratamiento de quimioterapia o radiación.

54. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el agente que daña el ADN se selecciona de radiación ionizante, neocarcinostatina radiomimética, un agente platinante, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II, un antimetabolito, un agente alquilante, un alquilsulfonato, un antimetabolito o un antibiótico.

55. El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el agente que daña el ADN se selecciona de radiación ionizante, un agente platinante, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II o un antibiótico.

56. El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque el agente platinante se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, lobaplatino, tetranitrato de triplatino, picoplatino, satraplatino, ProLindac y aroplatino; el inhibidor de Topo I se selecciona de camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y belotecán; el inhibidor de Topo II se selecciona de etopósido, daunorrubicina, doxorrubicina, aclarrubicina, epirrubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina y tenipósido; el antimetabolito se selecciona de aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e hidroxiurea; el agente alquilante se selecciona de mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, melfalán, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, estreptozocina, busulfán, manosulfano, treosulfano, carbocuona, tioTEPA, triazicuona, trietilenmelamina, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, altretamina, mitobronitol, actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina.

57. El método de conformidad con la reivindicación 56,

caracterizado porque el agente platinante se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino; el inhibidor Topo I se selecciona de camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán; el inhibidor Topo II se selecciona de etopósido; el antimetabolito se selecciona de metotrexato, pemetrexed, tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6 mercaptopurina o 5 fluorouracilo; el agente alquilante se selecciona de mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, triazenos, sulfonatos de alquilo, procarbazina o aziridinas; y el antibiótico se selecciona de hidroxiurea, antraciclinas, antracenodionas o la familia Streptomyces.

58. El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque el agente que daña el ADN es un agente platinante o radiación ionizante.

59. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51-58, caracterizado porque el cáncer es un tumor sólido seleccionado de una de las siguientes formas de cáncer: Oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma,

hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Sistema genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfroma (exostosis

osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (cáncer de cuello de útero, displasia de cuello de útero pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma), mama; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de

tiroides, neoplasia endócrina múltiple tipo 2A, neoplasia endócrina múltiple tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma, paraganglioma y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

60. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

61. Un método para promover la muerte celular en células cancerosas caracterizado porque comprende administrar a un paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48.

62. Un método para prevenir la reparación celular del daño de ADN caracterizado porque comprende administrar a un paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48.

63. Un método para inhibir ATR en una muestra biológica caracterizado porque comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 con dicha muestra biológica.

64. El método de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque dicha muestra biológica es una célula.

65. Un método para sensibilizar las células a agentes que dañan el ADN caracterizado porque comprende administrar a un paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-48.

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-65, caracterizado porque la célula es una célula cancerosa con defectos en la cascada de señalización de ATM.

67. El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el defecto consiste en la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

68. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51-65, caracterizado porque dicha célula es una célula cancerosa que expresa oncogenes que dañan el ADN.

69. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque dicha célula cancerosa presenta expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Ciclina E, Ciclina A y Rb.

70. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 como un radiosensibilizador o un quimiosensibilizador.

71. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 como un agente simple (monoterapia) para tratar el cáncer.

72. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48 para tratar pacientes que tienen cáncer con un defecto de respuesta al daño en el

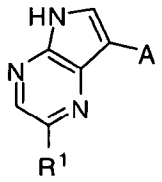
ADN (DDR).

73. El uso de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos de pirrolopirazinas útiles como inhibidores de proteína cinasa ATR. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de esta invención; métodos para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones con los compuestos de esta invención; procesos para preparar los compuestos de esta invención; intermedios para la preparación de los compuestos de esta invención y métodos para usar los compuestos en aplicaciones *in vitro*, tal como el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por tales cinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas.

Los compuestos de esta invención tienen la fórmula I:



I

donde las variables son tal como se describen en la presente.