

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 836**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011** **E 11306179 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2570415**

54 Título: **N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-sulfonamidas y su uso como productos farmacéuticos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

NAZARÉ, MARC;
HALLAND, NIS;
SCHMIDT, FRIEDEMANN;
WEISS, TILO;
DIETZ, UWE;
HOFMEISTER, ARMIN y
CARRY, JEAN-CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

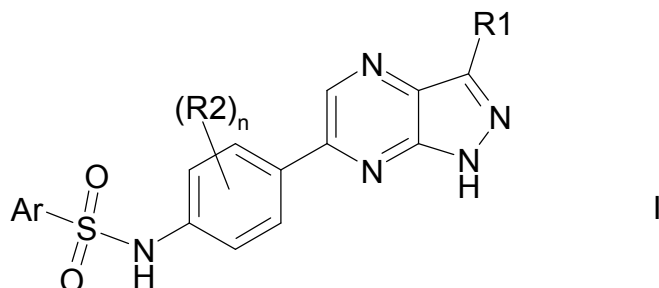
ES 2 552 836 T3

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

DESCRIPCIÓN

N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-sulfonamidas y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-sulfonamidas de la fórmula I,



5 en donde Ar, R1, R2 y n tienen el significado que se indica más adelante. Los compuestos de la fórmula I son compuestos valiosos farmacológicamente activos que modulan la actividad de la proteína quinasa, específicamente la actividad de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK), en particular de la isoforma 1 de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK-1, SGK1) y son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las cuales la actividad de SGK es inadecuada, por ejemplo trastornos degenerativos de las articulaciones o procesos inflamatorios tales como osteoartritis o reumatismo. La invención se refiere, además, a procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que les comprenden.

Debido a su importancia fisiológica, variedad y ubicuidad, las proteínas quinasas se han convertido en uno de las más importantes y ampliamente estudiadas familias de enzimas en la investigación bioquímica y médica. Actualmente, hay aproximadamente 500 diferentes proteínas quinasas conocidas. Sin embargo, debido a que del tres al cuatro por ciento del genoma humano es una codificación para la formación de proteínas quinasas, podría haber muchos miles de quinasas separadas y distintas en el cuerpo humano. Las proteínas quinasas sirven para catalizar la fosforilación de la cadena lateral de un aminoácido en diversas proteínas por medio de la transferencia del gamma-fosfato del complejo de ATP-Mg²⁺ a la cadena lateral de dicho aminoácido. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización dentro de las células, de modo que regulan la función celular, el crecimiento, diferenciación y destrucción (apoptosis) a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los residuos de serina, treonina y tirosina en las proteínas. Estudios han demostrado que las proteínas quinasas son reguladores claves de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación transcripcional, la motilidad celular y la división celular. También han demostrado que varios oncogenes codifican proteínas quinasas, sugiriendo que las quinasas juegan un papel en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, a menudo por vías intermezcladas complejas, en donde cada una de las quinasas será por sí misma regulada por una o más quinasas. En consecuencia, la actividad aberrante o inadecuada de la proteína quinasa puede contribuir al surgimiento de fases de la enfermedad asociada a dicha actividad aberrante de la quinasa.

La familia de las enzimas proteínas quinasas típicamente se clasifica en dos principales subfamilias, proteínas quinasas de tirosina, que fosforilan residuos de tirosina, y proteínas quinasas de serina/treonina (PSTK), que fosforilan residuos de serina y treonina. La subfamilia PSTK incluye proteínas quinasas dependientes del AMP cíclico y GMP cíclico, proteínas quinasas dependientes de calcio y fosfolípidos, proteínas quinasas dependientes de calcio y calmodulina, caseínas quinasas, proteínas quinasas del ciclo de división celular y otras. Estas quinasas suelen ser citoplasmáticas o suelen estar asociadas con las fracciones de partículas de células, posiblemente mediante proteínas de anclaje. La actividad aberrante de la proteína quinasa de serina/treonina ha sido implicada o se sospecha en un cierto número de patologías tales como artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, pérdida de masa ósea, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. En consecuencia, las quinasas de serina/treonina y sus vías de transducción de señal asociadas son objetivos importantes para el diseño de fármacos.

Las quinasas reguladas por suero y glucocorticoides, designadas también como quinasas reguladas por suero/glucocorticoides, quinasas inducidas por suero y glucocorticoides, quinasas inducibles por suero y glucocorticoides o quinasas dependiente del suero y glucocorticoides, forman una familia de quinasas de serina/treonina. Actualmente se conocen tres miembros, designados SGK-1, SGK-2 y SGK-3. SGK-3 también se describe bajo el nombre SGK1 (tipo SGK) y CISK. SGK-1 fue descrita en 1993 por primera vez como "genes

tempranos inmediatos" en una línea de células de cáncer mamario de rata (Webster et al., 1993a; Webster et al., 1993b). A nivel de la proteína las tres isoformas muestran una homología de al menos el 80% de su dominio catalítico. SGK-1 es expresada en casi todos los tejidos que se han sometido a ensayo hasta ahora, pero las cantidades de ARNm expresado varían mucho dependiendo de la naturaleza del tipo de tejido estudiado (Gonzalez-Robayna et al., 1999; Waldegger et al., 1999; Alliston et al., 2000; Klingel et al., 2000; Lang et al., 2000; Loffing et al., 2001; Fillon et al., 2002; Warntges et al., 2002a). Además, el ARNm de SGK-1 se encuentra en varios tejidos embrionarios. Durante la embriogénesis del ratón, el ARNm de SGK-1 muestra los cambios de desarrollo dinámico en tejidos específicos del embrión (decidua, saco vitelino, vesícula ótica) y es detectable durante la organogénesis de capullos del pulmón, cerebro, corazón, hígado, timo, etc. (Lee et al., 2001). SGK-2 se expresa con mayor abundancia en los tejidos epiteliales, tales como en el riñón, hígado, páncreas y zonas específicas del cerebro (Kobayashi et al., 1999). SGK-3 se detectó en todos los tejidos sometidos a ensayo y especialmente se encuentra en el corazón y el bazo de adultos (Kobayashi et al., 1999; Liu et al., 2000).

Un rasgo distintivo de SGK de muchas otras quinasas se basa en la regulación estricta de la transcripción dependiente del estímulo, la localización celular y la activación enzimática de la molécula (Firestone et al., 2003). Se conoce una diversidad de estímulos para inducir y activar SGK-1. Estos incluyen mineralocorticoides (Brennan y Fuller, 2000; Shigaev et al., 2000; Bhargava et al., 2001), gonadotropinas (Richards et al., 1995; Gonzalez-Robayna et al., 2000), 1,25(OH)2D3 (Akutsu et al., 2001), p53, cambios de volumen osmótico, hipotónico y celular (Waldegger et al., 1997; Klingel et al., 2000; Waldegger et al., 2000; Rozansky et al., 2002; Warntges et al., 2002a), citoquinas tales como GM-CSF y TNF-alfa (Cooper et al., 2001) o por TGF-beta (Kumar et al., 1999; Waldegger et al., 1999; Lang et al., 2000). En vías de señalización dependientes del crecimiento adicionales SGK es inducida por suero (Webster et al., 1993a), insulina e IGF-1 (Kobayashi y Cohen, 1999; Park et al., 1999; Perrotti et al., 2001), FSH (Alliston et al., 1997), factor de crecimiento derivado de fibroblastos y plaquetas (Davies et al., 2000), activadores de la cascada de señalización de Erk (Hayashi et al., 2001) y TPA (Mizuno y Nishida, 2001). SGK-1 es conocida también por ser activada en los cambios patológicos tales como la lesión del cerebro por isquemia (Imaizumi et al., 1994), hepatitis vírica (Fillon et al., 2002), fibrosis pulmonar (Warntges et al., 2002b) o fibrosis cardíaca (Funder 2001).

Con el fin de convertirse en su forma funcional, SGK-1 requiere una activación por fosforilación. Ésta es mediada por una cascada de señalización que implica a la quinasa de fosfatidilinositol 3 (PI-3) y a quinasas dependientes de fosfoinositida 3 PDK1 y PDK2. Es conocido que la activación de SGK-1 a través de la vía de señalización de la quinasa de PI-3 es una respuesta a la insulina, IGF y factores de crecimiento. Para la activación es necesaria la fosforilación de dos aminoácidos, treonina²⁵⁶ en el bucle T y serina⁴²² en el resto hidrófobo de la proteína. La fosforilación en la treonina²⁵⁶ está mediada por PDK1, la fosforilación en la serina⁴²² debería ser catalizada por una PDK2 putativa, que todavía es desconocida (Kobayashi y Cohen, 1999; Park et al., 1999; Biondi et al., 2001).

Para la función de SGK existe una serie de estudios que demuestran la influencia reguladora de SGK-1, SGK-2 y SGK-3 en los canales de la membrana celular. Se demostró que el canal de Na⁺ epitelial (ENaC), el transporte principal para la reabsorción de Na⁺ regulada por mineralocorticoides en el túbulo renal, es un objetivo de SGK-1, SGK-2 y SGK-3 (Álvarez de la Rosa et al., 1999; Böhmer et al., 2000; Wagner et al., 2001; Wang et al., 2001; Faletti et al., 2002; Friedrich et al., 2003). La interacción de ENaC y SGK no es por fosforilación directa (Lang et al., 2000), sino debido a la inactivación de la ligasa de ubiquitina Nedd4-2 (Debonneville et al., 2001; Snyder et al., 2002) como resultado de la fosforilación por SGK. Como resultado, la cantidad y tiempo de permanencia de ENaC en la membrana celular es mayor (Staub et al., 1997; Álvarez de la Rosa et al., 1999; Wagner et al., 2001). También se ha demostrado en un cierto número de experimentos que ROMK1 es un objetivo molecular de SGK. Sin embargo, ROMK1 no está directamente regulado por SGK, sino que necesita "el factor 2 de regulación del intercambio Na⁺/H⁺" (NHERF2) como una molécula intermediaria (Shenolikar y Weinmann, 2001; Yun, 2003). El mismo mecanismo se aplica a otra molécula objetivo de SGK, el transportador NHE3 de Na⁺YH⁺ (Yun et al., 2002). Además, se ha demostrado también en experimentos en oocitos de *Xenopus* que SGK influye en la corriente de K⁺ dependiente del canal Kv1.3 (Gamper et al., 2002; Warntges et al., 2002a). También se informó que SGK regula el transportador SN1 y 42F/LAT de aminoácidos (Wagner et al., 2000; Böhmer et al., 2003a, b). También se ha demostrado que SGK-1 juega un papel en la proliferación celular y la homeostasis de electrolitos (Loffing et al., 2006; McCormick et al., 2005; Vallon et al., 2005; Vallon y Lang, 2005; Lang et al., 2003). Se piensa que SGK-1 regula varios mecanismos celulares que contribuyen a los estados de la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado que SGK-1 media en la formación de fibronectina en la nefropatía diabética (Feng et al., 2005). También se ha demostrado que SGK-1 media en la retención de insulina, IGF-1 y en la retención de Na⁺ inducida por aldosterona en la enfermedad renal y cardiovascular (McCormick et al., 2005; Vallon et al., 2005; Lang et al., 2003). Además, se ha demostrado que SGK-1 está implicada en la inducción de la actividad de transcripción y procoagulación del factor tisular (TF) (BelAiba et al., 2006) y en la regulación de la proliferación celular mediada por IGF-1 (Henke et al., 2004).

La osteoartritis (OA) es una de las enfermedades más comunes de la degeneración de las articulaciones y en una etapa avanzada conduce a una pérdida de la función de la articulación. Durante el curso crónico de la enfermedad, hay una destrucción del cartílago articular hasta el tejido óseo subyacente, que hace necesario una cirugía de reemplazo articular en los pacientes afectados. Además de la destrucción del cartílago, también se observan cambios patológicos en la membrana sinovial y los ligamentos. La enfermedad va temporalmente acompañada por procesos inflamatorios tales como en la artritis reumatoide, pero difiere de ella. Aún se desconocen las causas exactas de la enfermedad, sin embargo, entran en consideración varios factores tales como cambios metabólicos, estrés mecánico, trastornos genéticos o lesiones de las articulaciones. Independientemente del desencadenante inicial, la degradación del cartílago articular se produce como una característica patológica común de la OA. Una característica clave de la condición patológica de la OA es la escisión proteolítica de colágenos y proteoglicanos. Simultáneamente se produce un cierto número de otros procesos tales como la rediferenciación de los mecanismos de reparación anabolizantes de las células o la muerte celular. Los mecanismos moleculares precisos que subyacen en estos procesos son todavía poco comprendidos.

El buen funcionamiento del cartílago adulto es creado por sus propiedades únicas biomecánicas, que proporcionan la resistencia contra la presión alta, así como la necesaria elasticidad del tejido. El factor decisivo es la organización especial del tejido del cartílago. A diferencia de la mayoría de los otros tejidos, las células del cartílago no están en contacto directo, sino que están integradas por separado unas de otras en una matriz extracelular (ECM). Las macromoléculas de esta ECM garantizan la viabilidad del cartílago articular y las articulaciones. La estructura básica de la ECM consiste en una red que está formada por fibrillas de colágeno tipo II, IX y XI. Los proteoglicanos, principalmente el agregano, están embebidos en la ECM produciendo una capacidad de unión de agua osmótica extremadamente alta. La presión de agua generada en relación con las propiedades de la estructura del colágeno garantiza las propiedades específicas del cartílago. Una característica principal de la patogénesis de la OA es la pérdida de la ECM del cartílago y del tejido del cartílago articular. La función de la articulación afectada es restringida o perdida por este mecanismo. Además, diversos parámetros sintomáticos tal como el dolor aparecen durante el progreso sintomático de la enfermedad. Los tratamientos actuales para la osteoartritis se limitan principalmente al alivio de las quejas sintomáticas. Una terapia de las causas basada en fármacos, que conduzca a la disminución de la degeneración del cartílago, no es posible con el conocimiento actual. Por lo tanto, existe una necesidad considerable de nuevos fármacos para la prevención o el tratamiento de la osteoartritis.

Se ha demostrado, a través del análisis comparativo de la expresión génica de muestras del ARN celular total del cartílago sano y del cartílago degenerado/degenerante que SGK-1 se expresa en cartílago osteoartítico degenerado/degenerante, si bien no es detectable en el cartílago articular sano (Bartnik et al., 2006). Además, experimentos adicionales dieron una evidencia de la implicación causal de SGK en la patogénesis de cambios degenerativos del cartílago (Bartnik et al., 2006). Como conclusión de estos estudios, SGK-1 está implicada específicamente en condiciones patológicas del cartílago, por ejemplo en el contexto de la artritis reumatoide u osteoartritis, en particular en el contexto de la osteoartritis y, por lo tanto, representa una molécula clave en la inducción de procesos de degradación del cartílago. Debido a la alta homología entre los miembros de la familia SGK, se supone que esto también se aplica a la SGK-2 y SGK-3.

La identificación de estas relaciones permite el descubrimiento de fármacos para la prevención o tratamiento de los cambios degenerativos del cartílago mediante la determinación del efecto de posibles fármacos sobre la actividad de SGK y/o los niveles de SGK por métodos de ensayo conocidos. La implicación causal de SGK en la patogenia de la enfermedad articular degenerativa permite una búsqueda enfocada de agentes terapéuticos cuyo objetivo sean los mecanismos reguladores para la restauración de la fisiología celular normal del cartílago. En las articulaciones de embriones de ratón se detectó SGK-1 ARNm específicamente en condrocitos hipertróficos pero no en células proliferativas. El papel de SGK-1 en este modelo de desarrollo esquelético y osificación endocondrial demuestra que la presencia natural de SGK-1 en el cartílago no está asociada con la síntesis y mantenimiento del cartílago, sino que ejerce su función en la conversión (hipertrofia) y la degradación. La expresión de SGK-1 en el cartílago osteoartítico es así un proceso que provoca o fomenta la patología de la OA. Debido a sus propiedades reguladoras, SGK-1 podría ser una molécula clave para la inducción de cambios patológicos tempranos en el cartílago, así como para las actividades de degradación posteriores. Por lo tanto, SGK-1 es un objetivo muy relevante para la intervención farmacológica en la osteoartritis.

Para estudiar específicamente la función de SGK-1 durante la diferenciación del cartílago, SGK-1 humana fue sobre-expresada en células de ATDC5 murinas. En estos experimentos, se demostró claramente que la sobreexpresión de SGK-1 provoca una inhibición de la síntesis del cartílago. Tanto la cantidad de proteoglicano teñido de azul Alcian como la de ARNm de agregano se redujeron significativamente. Una forma deficiente de la quinasa SGK-1, sin embargo, no tuvo efecto negativo alguno sobre estos parámetros. Con respecto al efecto de SGK-1 en el cartílago articular enfermo de OA, pueden extraerse varias conclusiones de estos experimentos. Por un lado, los condrocitos que expresan SGK-1 ya no son capaces de sintetizar suficiente matriz extracelular tales como los proteoglicanos,

que son esenciales para la función del tejido. Por otro lado, las células del cartílago son inhibidas para compensar, o reparar, los procesos de degradación al aumentar la expresión de genes tales como *agrecano*. Por lo tanto, se confirma una función de SGK-1 como una causa potencial y un factor central de la patología de la OA. SGK-1, por lo tanto, representa una molécula objetivo altamente relevante para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de los cambios degenerativos del cartílago, especialmente la osteoartritis.

A la vista de la relevancia de SGK-1 en diversos procesos fisiológicos mencionados anteriormente, inhibidores de SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento, incluyendo terapia y profilaxis, de diferentes estados patológicos en los que la actividad de SGK-1 juega un papel o que están asociados con una actividad de SGK-1 inadecuada, o en los que se desea por el médico una inhibición, regulación o modulación de la transducción de la señal por SGK-1, por ejemplo en trastornos degenerativos de la articulación y cambios degenerativos del cartílago incluyendo osteoartritis, osteoartrosis, artritis reumatoide, espondilosis, condrolisis tras el trauma de la articulación y prolongada inmovilización de la articulación después de lesiones del menisco o rúta o desgarras de ligamentos, trastornos del tejido conjuntivo tales como la colagenosis, trastornos periodontales, trastornos de cicatrización, diabetes, incluyendo la diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía diabética, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión arterial sistémica y pulmonar, infartos cerebrales, enfermedades cardiovasculares, incluyendo la fibrosis cardíaca después del infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, enfermedades renales, incluyendo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y excreción de electrolitos y cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, incluyendo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo, artritis, gota, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer. Inhibidores de SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor agudo tal como el dolor después de lesiones, dolor postoperatorio, dolor en asociación con un ataque agudo de gota y el dolor agudo tras las intervenciones de cirugía del hueso de la mandíbula y dolores crónicos tales como el dolor asociado con enfermedades músculo-esqueléticas crónicas, dolor de espalda, dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide, dolor asociado con la inflamación, dolor por amputación, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con la neuritis, dolor asociado con carcinomas y sarcomas, dolor asociado con el SIDA, dolor asociado con la quimioterapia, neuralgia del trigémino, dolor de cabeza, cefalea de la migraña, dolores neuropáticos, y neuralgia post-herpes zoster. Inhibidores de SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en la terapia de tumores para inhibir el crecimiento de las células tumorales y las metástasis de tumores. Inhibidores de SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos crónicos del sistema locomotor tales como la artritis inflamatoria aguda y crónica, relacionada inmunológica o metabólicamente, artropatías, mialgias y alteraciones del metabolismo óseo. Además, inhibidores de SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de úlceras pépticas, especialmente en formas que son desencadenadas por el estrés, en el tratamiento del tinnitus, en el tratamiento de infecciones bacterianas y en terapia anti-infecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y atención, para contrarrestar el envejecimiento celular y estrés y así aumentar la esperanza de vida y aptitud en los ancianos, en estados de excitabilidad neuronal incluyendo la epilepsia, en el tratamiento de glaucoma o cataratas y en el tratamiento de coagulopatías incluyendo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia del complejo de protrombina, coagulopatía de la tuberculosis, fibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas.

Pueden encontrarse más detalles sobre el papel fisiológico de SGK, por ejemplo, en los artículos mencionados de la bibliografía, cuyos particulares son los siguientes.

Akutso, N., Lin, R., Bastien, Y., Bestawros, A., Enepekides, D.J., Black, M.J y White, J.H (2001). Regulation of gene Expression by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and Its analog EB1089 under growth-inhibitory conditions in squamous Carcinoma Cells. *Mol Endocrinol*, 15, 1127-1139.

Alliston, T.N., Maiyar, A.C., Buse, P., Firestone, G.L. y Richards, J.S. (1997). Follicle stimulating hormone-regulated expression of serum/glucocorticoid-inducible kinase in rat ovarian granulosa cells: a functional role for the Sp1 family in Promoter activity. *Mol Endocrinol*, 11, 1934-1949.

Alliston, T.N., Gonzalez-Robayna, J.J., Buse, P., Firestone, G.L. y Richards, J.S. (2000). Expression and localization of serum/glucocorticoid-induced kinase in the rat ovary: relation to follicular growth and differentiation. *Endocrinology*, 141, 385-395.

Alvarez, d.I.R., Zhang, P., Naray-Fejes-Toth, A., Fejes-Toth, G. y Canessa, C.M. (1999). The serum and glucocorticoid kinase *sgk* increases the abundance of epithelial sodium Channels in the plasma membrane of *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem*, 274, 37834-37839.

- Bartnik, E., Aigner, T., Dietz, U. y Brimmer, A., (2006). The use of a Serum/Glucocorticoid-regulated Kinase. Documento WO 06/061130.
- BelAiba, R.S., Djordjevic, T., Bonello, S., Artunc, F., Lang, F., Hess, J. y Görlach, A. (2006). The serum- and glucocorticoid-inducible kinase Sgk-1 is involved in pulmonary vascular remodeling: role in redox-sensitive regulation of tissue factor by thrombin. *Circ Res*, 98, 828-836.
- Klingel, K., Warntges, S., Bock, J., Wagner, C.A., Sauter, M., Waldegger, S., Kandolf, R. y Lang, F. (2000). Expression of cell volume-regulated kinase h-sgk in pancreatic tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279, G998-G1002.
- Bhargava, A., Fullerton, M.J., Myles, K., Purdy, T.M., Funder, J.W., Pearce, D. y Cole, T.J. (2001). The serum and glucocorticoid-induced kinase is a physiological mediator of aldosterone action. *Endocrinology*, 142, 1587-1594.
- Biondi, R.M., Kieloch, A., Currie, R.A., Deak, M. y Alessi, D.R. (2001). The PIF-binding pocket in PDK1 is essential for activation of S6K and SGK, but not PKB. *EMBO J*, 20, 4380-4390.
- Boehmer, C., Okur, F., Setiawan, I., Broer, S. y Lang, F. (2003a). Properties and regulation of glutamine transporter SN1 by protein kinases SGK and PKB. *Biochem Biophys Res Commun*, 306, 156-162.
- Boehmer, C., Wilhelm, V., Palmada, M., Wallisch, S., Henke, G., Brinkmeier, H., Cohen, P., Pieske, B. y Lang, F. (2003b). Serum and glucocorticoid inducible kinases in the regulation of the cardiac sodium Channel SCN5A. *Cardiovasc Res*, 57, 1079-1084.
- Boehmer, C., Wagner, C.A., Beck, S., Moschen, I., Melzig, J., Werner, A., Lin, J.T., Lang, F. y Wehner, F. (2000). The shrinkage-activated Na(+) conductance of rat hepatocytes and its possible correlation to rENaC. *Cell Physiol Biochem*, 10, 187-194.
- Brennan, F.E. y Fuller, P.J. (2000). Rapid upregulation of serum and glucocorticoid regulated kinase (sgk) gene expression by corticosteroids in vivo. *Mol Cell Endocrinol*, 166, 129-136.
- Cooper, M.S., Bujalska, I., Rabbitt, E., Walker, E.A., Bland, R., Sheppard, M.C., Hewison, M. y Stewart, P.M. (2001). Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res*, 16, 1037-1044.
- Davies, S.P., Reddy, H., Caivano, M. y Cohen, P. (2000). Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J*, 351, 95-105.
- Debonneville, C., Flores, S.Y., Kamynina, E., Plant, P.J., Tauxe, C., Thomas, M.A., Munster, C., Chraïbi, A., Pratt, J.H., Horisberger, J.D., Pearce, D., Löffing, J. y Staub, O. (2001). Phosphorylation of Nedd4-2 by Sgk1 regulates epithelial Na(+) Channel cell surface expression. *EMBO J*, 20, 7052-7059.
- Faletti, C.J., Perrotti, N., Taylor, S.L. y Blazer-Yost, B.L. (2002). sgk: an essential convergence point for peptide and Steroid hormone regulation of ENaC-mediated Na⁺ transport. *Am J Physiol Cell Physiol*, 282, C494-C500.
- Feng, Y., Wang, Q., Wang, Y., Yard, B., Lang, F. (2005). SGK1-mediated fibronectin formation in diabetic nephropathy. *Cell Physiol Biochem*, 16, 237-244.
- Fillon, S., Klingel, K., Warntges, S., Sauter, M., Gabrysch, S., Pestel, S., Tanneur, V., Waldegger, S., Zipfel, A., Viebahn, R., Haussinger, D., Broer, S., Kandolf, R. y Lang, F. (2002). Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem*, 12, 47-54.
- Firestone, G.L., Giampaolo, J.R. y O'Keeffe, B.A. (2003). Stimulus-dependent regulation of serum and glucocorticoid inducible protein kinase (SGK) transcription, subcellular localization and enzymatic activity. *Cell Physiol Biochem*, 13, 1-12.
- Friedrich, B., Feng, Y., Cohen, P., Risler, T., Vandewalle, A., Broer, S., Wang, J., Pearce, D., Lang, F. (2003). The serine/threonine kinases SGK2 and SGK3 are potent stimulators of the epithelial Na(+) Channel alpha, beta, gamma-EnaC. *Pflugers Arch*, 445, 693-696.

- Funder, J. (2001). Mineralocorticoids y cardiac fibrosis: the decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28, 1002-1006.
- Gamper, N., Fillon, S., Huber, S.M., Feng, Y., Kobayashi, T., Cohen, P. y Lang, F. (2002). IGF-1 up-regulates K⁺ Channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch*, 443, 625-634.
- 5 Gonzalez-Robayna, I.J., Alliston, T.N., Buse, P., Firestone, G.L. y Richards, J.S. (1999). Functional and subcellular changes in the A-kinase-signaling pathway: relation to aromatase and Sgk expression during the transition of granulosa cells to luteal cells. *Mol Endocrinol*, 13, 1318-1337.
- 10 Gonzalez-Robayna, I.J., Falender, A.E., Ochsner, S., Firestone, G.L. y Richards, J.S. (2000). Follicle-Stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-induced kinase (Sgk): evidence for A kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells. *Mol Endocrinol*, 14, 1283-1300.
- Hayashi, M., Tapping, R.I., Chao, T.H., Lo, J.F., King, C.C., Yang, Y., Lee, J.D. (2001). BMK1 mediates growth factor-induced cell proliferation through direct cellular activation of serum and glucocorticoid-inducible kinase. *J Biol Chem* 276, 8631-8634.
- 15 Henke, G., Maier, G., Wallisch, S., Boehmer, C., Lang, F. (2004). Regulation of the voltage gated K⁺ channel Kv1.3 by the ubiquitin ligase Nedd4-2 and the serum and glucocorticoid inducible kinase SGK1. *J Cell Physiol*, 199, 194-199.
- 20 Imaizumi, K., Tsuda, M., Wanaka, A., Tohyama, M. y Takagi, T. (1994). Differential expression of sgk mRNA, a member of the Ser/Thr protein kinase gene family, in rat brain after CNS injury. *Brain Res Mol Brain Res*, 26, 189-196.
- Kobayashi, T. y Cohen, P. (1999). Activation of serum and glucocorticoid-regulated protein kinase by agonists that activate phosphatidylinositol 3-kinase is mediated by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and PDK2. *Biochem J*, 339(Pt2), 319-328.
- 25 Kobayashi, T., Deak, M., Morrice, N. y Cohen, P. (1999). Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum and glucocorticoid induced protein kinase. *Biochem J*, 344(Pt1), 189-197.
- Kumar, J.M., Brooks, D.P., Olson, B.A. y Laping, N.J. (1999). Sgk, a putative serine/threonine kinase, is differentially expressed in the kidney of diabetic mice and humans. *J Am Soc Nephrol*, 10, 2488-2494.
- 30 Lang, F., Henke, G., Embark, H.M., Waldegger, S., Palmada, M., Böhmer, C., Vallon, V. (2003). Regulation of channels by the serum and glucocorticoid-inducible kinase - implications for transport, excitability and cell proliferation. *Cell Physiol Biochem*, 13, 41-50.
- Lang, F., Klingel, K., Wagner, C.A., Stegen, C., Warttges, S., Friedrich, B., Lanzendorfer, M., Melzig, J., Moschen, I., Steuer, S., Waldegger, S., Sauter, M., Paulmichl, M., Gerke, V., Risler, T., Gamba, G., Capasso, G., Kandolf, R., Hebert, S.C., Massry, S.G. y Broer, S. (2000). Deranged transcriptional regulation of cell-volume-sensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 97, 8157-8162.
- 35 Lee, E., Lein, E.S., Firestone, G.L. (2001). Tissue-specific expression of the transcriptionally regulated serum and glucocorticoid-inducible preotein kinase (sgk) during embryogenesis. *Mech Dev*, 103, 177-181.
- Liu, D., Yang, X. y Songyang, Z. (2000). Identification of CISK, a new member of the SGK kinase family that promotes IL-3-dependent survival. *Curr Biol*, 10, 1233- 1236.
- 40 Loffing, J., Flores, S.Y., Staub, O. (2006). Sgk kinases and their role in epithelial transport. *Annu Rev Physiol*, 68, 461-490.
- Loffing, J., Zecevic, M., Feraille, E., Kaissling, B., Asher, C, Rossier, B.C., Firestone, G.L., Pearce, D. y Verrey, F. (2001). Aldosterone induces rapid apical translocation of ENaC in early portion of renal collecting System: possible role of SGK. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280, F675-F682

- McCormick, J.A., Bhalla, V., Pao, A.C., Pearce, D. (2005). SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption. *Physiology (Bethesda)*, 20, 134-9.
- Mizuno, H. y Nishida, E. (2001). The ERK MAP kinase pathway mediates induction of SGK (serum and glucocorticoid-inducible kinase) by growth factors. *Genes Cells*, 6, 261-268.
- 5 Park, J., Leong, M.L, Buse, P., Maiyar, A.C., Firestone, G.L. y Hemmings, B.A. (1999). Serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) is a target of the PI 3-kinase stimulated signaling pathway. *EMBO J*, 18, 3024-3033.
- Perrotti, N., He, R.A., Phillips, S.A., Haft, C.R. y Taylor, S.I. (2001). Activation of serum and glucocorticoid-induced protein kinase (Sgk) by cyclic AMP and insulin. *J Biol Chem*, 276, 9406-9412.
- 10 Richards, J.S., Fitzpatrick, S.L., Clemens, J.W., Morris, J.K., Alliston, T. y Sirois, J. (1995). Ovarian cell differentiation: a cascade of multiple hormones, cellular Signals, and regulated genes. *Recent Prog Horm Res*, 50, 223-254.
- Rozansky, D.J., Wang, J., Doan, N., Purdy, T., Faulk, T., Bhargava, A., Dawson, K. y Pearce, D. (2002). Hypotonic induction of SGK1 and Na⁺ transport in A6 cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 283, F105-F113.
- 15 Shenolikar, S. y Weinman, E.J. (2001). NHERF: targeting and trafficking membrane proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280, F389-F395.
- Shigaev, A., Asher, C., Latter, H., Garty, H. y Reuveny, E. (2000). Regulation of sgk by aldosterone and its effects on the epithelial Na⁺ Channel. *Am J Physiol Renal Physiol*, 278, F613-F619.
- Snyder, P.M., Olson, D.R. y Thomas, B.C. (2002). Serum and glucocorticoid regulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ Channel. *J Biol Chem*, 277, 5-8.
- 20 Staub, O., Gautschi, I., Ishikawa, T., Breitschopf, K., Ciechanover, A., Schild, L. y Rotin, D. (1997). Regulation of stability and function of the epithelial Na⁺ Channel (ENaC) by ubiquitination. *EMBO J*, 16, 6325-6336.
- Vallon, V., Wulff, P., Huang, D.Y., Loffing, J., Voelkl, H., Kuhl, D., Lang, F. (2005). Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288, R4-R10.
- 25 Vallon, V. y Lang, F. (2005). New insights into the role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the regulation of renal function and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 14, 59-66.
- Wagner, C.A., Broer, A., Albers, A., Gamper, N., Lang, F. y Broer, S. (2000). The heterodimeric amino acid transporter 4F2hc/LAT1 is associated in *Xenopus* oocytes with a non-selective cation Channel that is regulated by the serine/threonine kinase sgk-1. *J Physiol*, 526(Pt1), 35-46.
- 30 Wagner, C.A., Ott, M., Klingel, K., Beck, S., Melzig, J., Friedrich, B., Wild, K.N., Broer, S., Moschen, I., Albers, A., Waldegger, S., Tummler, B., Egan, M.E., Geibel, J.P., Kandolf, R. y Lang, F. (2001). Effects of the serine/threonine kinase SGK1 on the epithelial Na⁺ Channel (ENaC) and CFTR: implications for cystic fibrosis. *Cell Physiol Biochem*, 11, 209-218.
- 35 Waldegger, S., Barth, P., Raber, G. y Lang, F. (1997). Cloning and characterization of a putative human serine/threonine protein kinase transcriptionally modified during anisotonic and isotonic alterations of cell volume. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*, 94, 4440-4445.
- Waldegger, S., Gabrysch, S., Barth, P., Fillon, S. y Lang, F. (2000). h-sgk serine/threonine protein kinase as transcriptional target of p38/MAP kinase pathway in HepG2 human hepatoma cells. *Cell Physiol Biochem*, 10, 203-208.
- 40 Waldegger, S., Klingel, K., Barth, P., Sauter, M., Rfer, M.L., Kandolf, R. y Lang, F. (1999). h-sgk serine-threonine protein kinase gene as transcriptional target of transforming growth factor beta in human intestine. *Gastroenterology*, 116, 1081-1088.

Wang, J., Barbry, P., Maiyar, A.C., Rozansky, D.J., Bhargava, A., Leong, M., Firestone, G.L. y Pearce, D. (2001). SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280, F303-F313.

5 Warntges, S., Friedrich, B., Henke, G., Duranton, C., Lang, P.A., Waldegger, S., Meyermann, R., Kühl, D., Speckmann, E.J., Obermüller, N., Witzgall, R., Mack, A.F., Wagner, H.J., Wagner, A., Broer, S. y Lang, F. (2002a). Cerebral localization and regulation of the cell volume-sensitive serum and glucocorticoid-dependent kinase SGK1. *Pflügers Arch*, 443, 617-624.

10 Warntges, S., Klingel, K., Weigert, C., Fillon, S., Buck, M., Schleicher, E., Rodemann, H.P., Knabbe, C., Kandolf, R. y Lang, F. (2002b). Excessive transcription of the human serum and glucocorticoid dependent kinase hSGK1 in lung fibrosis. *Cell Physiol Biochem*, 12, 135-142.

Webster, M.K., Goya, L. y Firestone, G.L. (1993a). Immediate-early transcriptional regulation and rapid mRNA turnover of a putative serine/threonine protein kinase. *J Biol Chem*, 268, 11482-11485.

15 Webster, M.K., Goya, L., Ge, Y., Maiyar, A.C. y Firestone, G.L. (1993b). Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum. *Mol Cell Biol*, 13, 2031-2040.

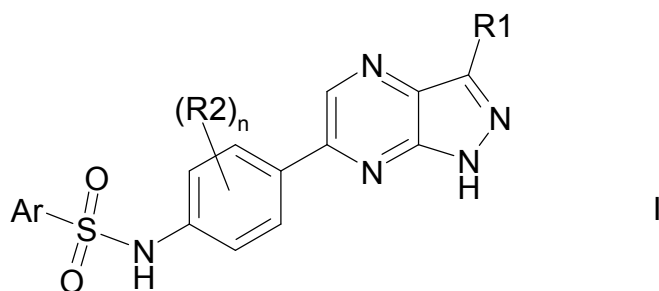
Yun, C.C. (2003). Concerted roles of SGK1 and the Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 2 (NHERF2) in regulation of NHE3. *Cell Physiol Biochem*, 13, 29-40.

Yun, C.C., Chen, Y. y Lang, F. (2002). Glucocorticoid activation of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger isoform 3 revisited. The roles of SGK1 and NHERF2. *J Biol Chem*, 277, 7676-7683.

20 La identificación de compuestos pequeños que específicamente inhiben, regulan o modulan la transducción de la señal por SGK, por lo tanto, es deseable y es un objeto de la presente invención. Pero además de ser inhibidores de SGK eficaces, es conveniente que estos inhibidores tengan también más propiedades ventajosas, por ejemplo una alta biodisponibilidad, estabilidad en plasma e hígado y selectividad frente a otras quinasas o receptores cuya inhibición o activación no esté diseñada. Así, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de SGK

25 que inhiban eficazmente una actividad aberrante de SGK en un contexto patológico y que tengan más propiedades ventajosas, por ejemplo una alta biodisponibilidad, estabilidad en plasma e hígado y selectividad frente a otras quinasas y receptores que no estén destinados a ser influenciados de forma antagónica o agonística. Este objeto se consigue proporcionando los nuevos compuestos de la fórmula I que exhiben una excelente actividad inhibidora de SGK-1 y son agentes favorables con una alta biodisponibilidad y estabilidad en plasma e hígado.

30 Por lo tanto, un objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de las formas estereoisómeras en cualquier proporción y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;



en donde

35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y que están unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, -alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18;

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

- 5 R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN,

- 10 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, que junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 8 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇),

- 15 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie compuesta por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

- 20 R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R16 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

- 25 R17 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes,

- 30 o R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forma un heterociclo saturado, monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R18 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

- 35 R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes,

- 40 o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico, con 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇);

R23 y R24 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

- 5 Het es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo, idénticos o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

- 10 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso puede tener cualquiera de los significados indicados, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes de cualquier otro elemento. En un grupo de dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

- 15 Grupos alquilo, es decir, residuos de hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o forman parte de otro grupo, por ejemplo un grupo -O-alquilo (grupo alquilo, grupo alcoxi) o un grupo HO-alquilo sustituido (grupo -alquil-OH, hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo incluyendo n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, hexilo incluyendo n-hexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo, heptilo incluyendo n-heptilo, y octilo incluyendo n-octilo. Ejemplos de grupos -O-alquilo son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi y n-pentoxi.

- 25 Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto farmacéutico activo. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo, se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. Un grupo alquilo que, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de flúor, puede estar no sustituido con sustituyentes de flúor, es decir, puede no portar sustituyentes de flúor, o puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes de flúor o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor, que pueden ubicarse en cualesquiera posiciones. Por ejemplo, en un grupo alquilo fluoro-sustituido, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes de flúor cada uno y pueden estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden portar dos sustituyentes de flúor cada uno y pueden estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo adicionalmente lleva otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alquilo fluoro-sustituidos son -CF₃ (trifluorometilo), -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F. Ejemplos de grupos -O-alquilo fluoro-sustituidos son trifluorometoxi (-OCF₃), 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de la fórmula I que pueden ser un grupo alquilo, que generalmente puede contener uno o más sustituyentes de flúor, como un ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor que pueden incluirse en la definición del grupo o sustituyente, se pueden mencionar el grupo CF₃ (trifluorometilo) o un grupo respectivo tal como CF₃-O-.

- 50 Las explicaciones anteriores respecto de los grupos alquilo se aplican correspondientemente a los grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están unidos a dos grupos adyacentes, o están enlazados a dos grupos y pueden considerarse como grupos alquilo divalente (grupos alcanodiilo) tal como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por lo tanto, estos grupos también pueden ser lineales o

ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes y pueden estar no sustituidos o estar sustituidos con sustituyentes de flúor independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Ejemplos de grupos alquilo divalente de este tipo son $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Ejemplos de grupos alcanodiilo fluoro-sustituidos, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de flúor, o 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de flúor, o 1 ó 2 sustituyentes de flúor, por ejemplo, son $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ o $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}$.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser de 3, 4, 5, 6 ó 7. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El cicloalquilo que, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), puede estar no sustituido con sustituyentes alquilo, es decir, puede no portar sustituyentes alquilo, o puede estar sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo grupos metilo, sustituyentes que pueden estar ubicados en cualquier posición. Son ejemplos de tales grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. Grupos cicloalquilo que, independientemente de cualquier otro sustituyente, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor, pueden estar no sustituidos con sustituyentes de flúor, es decir, pueden no portar sustituyentes de flúor, o pueden estar sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de flúor, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor. Los sustituyentes de flúor pueden estar ubicados en cualquier posición del grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo fluoro-sustituidos, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Ejemplos del grupo -alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7) son metilciclopropil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil- y 2-cicloheptiletil-. En una realización de la invención, un grupo -alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7) en cualquiera de una o más apariciones de ese grupo, independientemente de cualquier otra aparición, es un grupo -alquil(C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización es un grupo $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo (C_3-C_7). En el grupo -alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7), y del mismo modo en todos los demás grupos, el guión terminal designa el enlace libre a través del cual el grupo está unido y así indica mediante qué subgrupo se une un grupo compuesto de subgrupos.

En los grupos fenilo sustituidos, incluidos grupos fenilo representados por Ar, los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar ubicado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilos disustituidos, los sustituyentes pueden estar ubicados en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4 o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar ubicados en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6 o en las posiciones 3, 4 y 5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, alguno de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar ubicados en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 3, 4 y 6 o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido porta sustituyentes diferentes, cada uno de los sustituyentes puede estar ubicado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido, al igual que el número de sustituyentes en cualquier otro grupo sustituido puede portar uno o más sustituyentes, por ejemplo el grupo Het es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización, es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en donde el número de sustituyentes en cualquier aparición de un grupo sustituido de este tipo es independiente del número de sustituyentes en otras apariciones.

En grupos heterocíclicos, incluido el grupo Het, heterociclos que representan Ar y otros anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula I, tales como anillos formados por dos grupos junto con el átomo o átomos que los portan, los miembros del anillo hetero pueden estar presentes en cualquier combinación y pueden estar ubicados en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean adecuados y lo suficientemente estables como compuesto farmacéutico activo. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización de la invención, dos miembros del anillo hetero seleccionados de la serie que consiste en átomos de oxígeno y átomos de azufre no

pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. En otra realización de la invención, dos miembros del anillo hetero seleccionados de la serie que consiste en átomos de nitrógeno que portan un grupo exocíclico tal como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, átomos de azufre y átomos de oxígeno no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. La elección de los miembros del anillo hetero en un anillo heterocíclico aromático está limitada por el requisito previo de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones π deslocalizados. Los heterociclos aromáticos monocíclicos son anillos de 5 miembros ó 6 miembros, y en el caso de un anillo de 5 miembros, comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde este nitrógeno del anillo porta un grupo exocíclico tal como un átomo de hidrógeno o un sustituyente y, opcionalmente, uno o más átomos de nitrógeno del anillo adicionales y, en el caso de un anillo de 6 miembros, comprende uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, pero no hay átomos de oxígeno ni átomos de azufre como heteroátomos del anillo. Los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I están unidos a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo tal como se especifica en la definición del grupo respectivo, en donde un grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno adecuado, respectivamente, en el anillo. En grupos heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición.

El número de heteroátomos de anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I, el número de miembros del anillo que pueden estar presentes y el grado de saturación, es decir, si el grupo heterocíclico está saturado y no contiene un doble enlace dentro del anillo, o si está parcialmente insaturado y contiene uno o más, por ejemplo uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, pero no es aromático, o si es aromático y, por lo tanto, contiene dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros y tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, se especifica en las definiciones de los grupos individuales en los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos, de los que pueden derivarse grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I incluido el sistema de anillo heterocíclico bicíclico que puede resultar en caso de que dos grupos R_{10} unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar junto con los átomos de carbono que les portan formen un anillo, y de los que uno cualquiera o más de los cuales de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I se seleccionan en una realización de la invención, con la condición de que el sistema de anillo esté comprendido por la definición del grupo, puede mencionarse oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolina, isoxazolidina, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolina, oxazolidina, isotiazol ([1,2]tiazol), isotiazolina, isotiazolidina, tiazol ([1,3]tiazol), tiazolina, tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4] oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, 2,3-dihidro[1,4]dioxina, 1,4-dioxano, piridina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,4]triazina, oxepano, azepan, [1,3]diazepan, [1,4]diazepan, [1,4]oxazepan, [1,4]tiazepan, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, 2H-isoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, 1H-bencimidazol, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, [1,8]naftiridina y 3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]dioxepina, cuyo último sistema de anillo puede nombrarse también como 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina, que todos los cuales pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos en cualquier posición adecuada tal como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de la fórmula I, en donde el grado dado de insaturación es a modo de ejemplo solamente, y en los grupos individuales también los sistemas de anillos con un mayor o menor grado de saturación, o hidrogenación, o de insaturación pueden estar presentes como se especifica en la definición del grupo. Átomos de azufre del anillo, en particular en heterociclos saturados e insaturados parcialmente, pueden generalmente portar uno o dos grupos oxo, es decir, átomos de oxígeno doblemente enlazados, y en tales heterociclos, además de un átomo de azufre de anillo, también un grupo $S(O)$ ($S=O$) y un grupo de $S(O)_2$ ($S=O)_2$) puede estar presente como miembro del anillo hetero.

Como se mencionó, los grupos heterocíclicos pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo adecuado tal como se especificó en la definición del grupo correspondiente en el compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, entre otros, un anillo oxetano y un anillo tietano pueden estar unidos a través de las posiciones 2 y 3, un anillo de azetidina a través de posiciones 1, 2 y 3, un anillo furano, un anillo tetrahidrofurano, un anillo tiofeno y un tetrahidrotiofeno a través de las posiciones 2 y 3, un anillo de pirrol y un anillo de pirrolidina a través de las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de isoxazol y un anillo de isotiazol a través de las posiciones 3, 4 y 5, un anillo de pirazol a través de las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo de oxazol y un anillo de tiazol a través de las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de imidazol y un anillo de imidazolidina a través de las posiciones 1, 2, 4 y 5, un anillo de tetrahidropirano y un anillo de tetrahidrotiopirano a través de las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de 1,4-dioxano a través de la posición 2, un anillo de piridina a través de

las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperidina a través de las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de morfolina y un anillo de tiomorfolina a través de las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperazina a través de las posiciones 1 y 2, un anillo de pirimidina a través de las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de pirazina a través de la posición 2, un anillo de azepan a través de las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de benzofurano y un anillo de benzotiofeno a través de las posiciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-indol y un anillo de 2,3-dihidro-1H-indol a través de las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,3]dioxol a través de las posiciones 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzoxazol y un anillo de benzotiazol a través de las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-bencimidazol a través de las posiciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,4]dioxano a través de las posiciones 5, 6, 7 y 8, un anillo de quinolina a través de las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina a través de las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de isoquinolina a través de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina a través de las posiciones 1, 3 y 4, por ejemplo, en donde los residuos resultantes de los grupos heterocíclicos pueden todos estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición adecuada, según se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de la fórmula I.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno es, en cualquiera de sus apariciones, flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra realización cloro, en donde todas las apariciones de halógeno son independientes unas de otras.

La presente invención comprende todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo todos los enantiómeros y diastereoisómeros incluidos isómeros cis/trans. La invención comprende asimismo mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I pueden tener todos, independientemente unos de otros, configuración S o R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto el antípoda levógiro como el dextrógiro, en forma enantioméricamente pura y en forma enantiomérica esencialmente pura y en forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros en relación molar 1:1 y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención igualmente se refiere a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y esencialmente pura y en forma de mezclas del isómero cis y del isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede aparecer en anillos sustituidos. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, puede llevarse a cabo mediante resolución de una mezcla de acuerdo con métodos tradicionales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, o mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, antes de una separación de estereoisómeros puede realizarse una derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la fase del compuesto de la fórmula I o en la fase de un compuesto intermedio en el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales pueden prepararse al preparar el racemato del compuesto de la fórmula I y pueden resolverse en los enantiómeros por cromatografía líquida de alta presión en una fase quiral de acuerdo con procesos estándares o el racemato de cualquier compuesto intermedio puede resolverse en el transcurso de su síntesis mediante dicha cromatografía o por cristalización de una sal del mismo con una amina ópticamente activa o ácido y convirtiendo los enantiómeros de los compuestos intermedios en las formas enantioméricas del compuesto final de la fórmula I, o realizando una reacción enantioselectiva en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Además de los compuestos libres de la fórmula I, es decir, los compuestos en los que los grupos de carácter ácido y los grupos de carácter básico no están presentes en forma de una sal, la presente invención comprende también las sales fisiológica o toxicológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden estar formadas por uno o más grupos de carácter ácido o básico en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en restos heterocíclicos de carácter básico. Los compuestos de la fórmula I pueden ser así desprotonados en un grupo de carácter ácido por una base orgánica o inorgánica y pueden utilizarse, por ejemplo, en la forma de las sales de metales alcalinos. Compuestos de la fórmula I que comprenden al menos un grupo de carácter básico también se pueden preparar y utilizar en forma de sus sales por adición de ácidos, por ejemplo en forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos tales como sales con ácido clorhídrico y, por lo tanto, pueden estar presentes en forma de los hidroclouros, por ejemplo. En general, las sales pueden prepararse a partir de compuestos de carácter ácido y básico de la fórmula I mediante reacción con un ácido o base en un disolvente o diluyente según los procesos habituales. Si los compuestos de la fórmula I contienen simultáneamente un grupo de carácter ácido y un grupo de carácter básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas, iones híbridos) además de las formas salinas mencionadas. La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente aptas para su uso como un fármaco, pero son adecuadas como compuestos

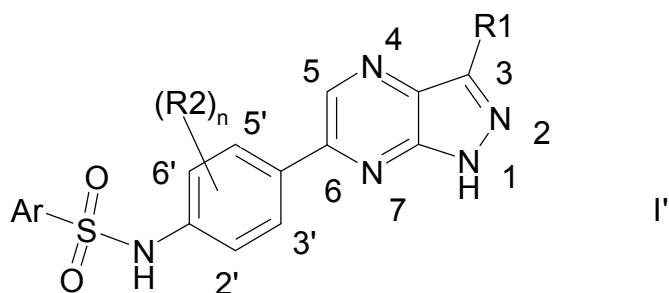
intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico.

En una realización de la invención, un heterociclo aromático que representa el grupo Ar comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, en otra realización 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En otra realización, un heterociclo aromático que representa Ar es un heterociclo de 5 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, o es un heterociclo de 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo que son átomos de nitrógeno, en otra realización, es un heterociclo de 5 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En otra realización, un heterociclo aromático que representa Ar se selecciona de la serie que consiste en tiofeno, tiazol, pirazol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, en otra realización, de la serie que consiste en tiofeno, tiazol, pirazol, imidazol y piridina, en otra realización, de la serie que consiste en tiofeno, tiazol, pirazol e imidazol, en otra realización, de la serie que consiste en tiofeno y pirazol, en otra realización es tiofeno, y en otra realización es pirazol, heterociclos que están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R10. En una realización de la invención, Ar es fenilo que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes, en otra realización Ar es fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes, en otra realización Ar es un heterociclo aromático con 5 miembros o 6 miembros que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes, y en otra realización Ar es un heterociclo aromático con 5 miembros o 6 miembros, que está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R10 iguales o diferentes que pueden estar presentes en el grupo Ar es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 2, 3 ó 4, en otra realización es 2 ó 3, en otra realización es 3, en otra realización es 2. En una realización, Ar está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, el número n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización de la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

En una realización de la invención, R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15 y -N(R13)-C(O)-NH-R14, en otra realización, de la serie que consiste en -N(R11)-R12 y -N(R13)-C(O)-R14, en otra realización es -N(R11)-R12, y en otra realización R1 se selecciona de la serie que consiste en -N(R11)-R12 y alquilo(C₁-C₄). En una realización, un grupo alquilo(C₁-C₄) que representa R1 es alquilo(C₁-C₂), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno. En una realización, un grupo alquilo(C₁-C₄) presente en R2 es un grupo metilo. En una realización, R2 que representa halógeno se selecciona de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización es flúor. Los átomos de carbono del anillo en el grupo fenilo divalente representado en la fórmula I, que tienen un sitio de unión libre, es decir, no están unidos a grupos adyacentes en la fórmula I, y que no portan un grupo R2, portan átomos de hidrógeno, al igual que lo hace el átomo de carbono en la posición 5 del sistema de anillo pirazolo[3,4 b]pirazina representado en la fórmula I. Así, en el caso de que el número n sea 0 y que, por lo tanto, no esté presente el grupo R2, todos los cuatro átomos de carbono en las posiciones del anillo del grupo fenilo divalente representados en la fórmula I, que en la fórmula I' están designados como posiciones 2', 3', 5' y 6', portan átomos de hidrógeno. En caso de que el número n sea 1, y por lo tanto esté presente un grupo R2, uno de los cuatro átomos de carbono en las posiciones de anillo del grupo fenilo divalente representados en la fórmula I, que en la fórmula I' están designados como 2', 3', 5' y 6', porta el grupo R2 y los otros tres átomos de carbono portan átomos de hidrógeno. En el caso de que el número n sea 2 y, por lo tanto, estén presentes dos grupos R2, dos de los cuatro átomos de carbono en las posiciones del anillo del grupo fenilo divalente representado en la fórmula I, que en la fórmula I' están designados como posiciones 2', 3', 5' y 6', portan los grupos R2 y los otros dos de dichos átomos de carbono portan los átomos de hidrógeno.



Grupos R2 pueden estar presentes en cualquier posición del grupo fenilo divalente representado en la fórmula I que tiene un sitio de unión libre. Si está presente un grupo R2, en una realización de la invención el grupo R2 está presente en la posición que en la fórmula I' se designa como posición 2', lo que equivale a la posición 6', y en otra realización está presente en la posición que en la fórmula I' es designada como posición 3', lo que equivale a la posición 5'. Si están presentes dos grupos R2, en una realización de la invención los grupos R2 están presentes en las posiciones que en la fórmula I' están designadas como posiciones 2' y 3', en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' están designadas como posiciones 2' y 5', en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' están designadas como posiciones 2' y 6', y en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' están designadas como las posiciones 3' y 5'.

Si dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono del anillo que los porta forman un anillo de 5 a 8 miembros, este anillo está al menos mono-insaturado, es decir, el anillo resultante contiene al menos un doble enlace dentro del anillo, doble enlace que está presente entre dichos dos carbonos adyacentes en el anillo aromático Ar que son comunes al anillo Ar y el anillo formado por los dos grupos R10 y debido a las reglas de nomenclatura para anillos fusionados es considerado como un doble enlace presente en ambos anillos. El anillo formado por dos grupos R10 junto con los átomos de carbono que los portan puede contener 1, 2 ó 3 dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el anillo formado contiene 1 ó 2 dobles enlaces, en otra realización 1 doble enlace dentro del anillo. En el caso de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros, el anillo formado puede ser aromático y, junto con el anillo aromático Ar, forma un sistema de anillo aromático bicíclico, por ejemplo un sistema de anillo de naftaleno, un sistema de anillo de quinolina, un sistema de anillo de isoquinolina o un sistema de anillo de benzotiofeno. El caso de que dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan forman un anillo insaturado de 5 miembros a 8 miembros, en otros términos puede ser considerado como dos grupos R10 juntos que forman un residuo divalente que comprende una cadena de 3 a 6 átomos de los cuales 0, 1 ó 2 son heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyos átomos terminales están unidos a los dos átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar. Ejemplos de dichos residuos divalentes, de los que uno cualquiera o más de los cuales dos grupos R10 unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en Ar se seleccionan en una realización de la invención, son los residuos -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -S-CH=CH-, -CH=CH-S-, =CH-S-CH=, -N=CH-S-, -S-CH=N-, -N=CH-O-, -O-CH=N-, -NH-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-NH-, -S-CH₂-CH₂-NH- y -NH-CH₂-CH₂-S-, que pueden estar todos sustituidos por sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, -alquil(C₁-C₄)-, -O-alquil(C₁-C₄) y -CN y, así, también pueden estar presentes, por ejemplo, como residuos divalentes -O-CF₂-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -S-C(Cl)=CH-, -CH=C(Cl)-S-, -N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-, -S-CH₂-CH₂-N(CH₃)- y -N(CH₃)-CH₂-CH₂-S-. En una realización de la invención, los heteroátomos del anillo que están opcionalmente presentes en un anillo formado por dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización, de la serie que consiste en oxígeno y azufre y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización de la invención, el anillo que puede estar formado por dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono del anillo que los porta, es un anillo de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización, un anillo de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización, un anillo de 6 miembros a 7 miembros, en otra realización, un anillo de 5 miembros, en otra realización, un anillo de 6 miembros, en otra realización, un anillo de 7 miembros. En una realización de la invención, el anillo que puede estar formado por dos grupos R10 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, comprende 0 heteroátomos de anillo, es decir, es un anillo carbocíclico, y en otra realización comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes. En una realización de la invención, el número de sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización, es 1, 2 ó 3, en otra realización, es 1 ó 2, en otra realización, es 1, en otra

realización es 0. En una realización de la invención, los sustituyentes pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄) y en otra realización son sustituyentes en dicho anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo seleccionados de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄).

En una realización de la invención, R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄), y en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, y en todas estas realizaciones dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 8-miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN.

En una realización, R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄), y en otra realización, de la serie que consiste en halógeno.

En una realización, los sustituyentes R10 que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo en Ar tal como en el caso de Ar que representa un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -C(O)-N(R23)-R24, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄).

En una realización de la invención, un grupo alquilo(C₁-C₄) que representa R10 o está presente en el grupo -O-alquilo(C₁-C₄) que representa R10, es un grupo alquilo(C₁-C₃), en otra realización, es un grupo alquilo(C₁-C₂), en otra realización, es un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes flúor tal como se aplica a grupos alquilo en general y también se producen como un grupo trifluorometilo, por ejemplo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo(C₃-C₇) que representa R10 o está presente en un grupo R10, es un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), en otra realización, es un grupo cicloalquilo(C₃-C₄), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización de la invención, el número total de grupos -NO₂ (nitro) que representa R10 en un compuesto de la fórmula I no es mayor que 2, en otra realización no es mayor que 1.

Ejemplos de grupos Ar incluyendo los sustituyentes opcionales R10 en Ar, de los cuales se selecciona uno o más de los Ar en una realización de la invención, son 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 5-cloro-2-hidrazino-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, naftalen-1-ilo, 2,4,6-tricloro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4,5-tricloro-fenilo, 5-cloro-2,4-difluoro-fenilo, 2,3,4-tricloro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-acetilamino-2-metil-fenilo, 2-metil-5-nitro-fenilo y 2-nitro-4-trifluorometilfenilo.

El heterociclo monocíclico que ser formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, cuyo heterociclo se une así a través de un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, el heterociclo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización, es de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización, es de 6 miembros. En una realización, el heteroátomo del anillo adicional que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno y en otra realización es un átomo de oxígeno, y en otra realización no está presente ningún heteroátomo de anillo adicional. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un anillo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, son sustituyentes de flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo(C₁-C₄), por ejemplo sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en dicho anillo unidos a un átomo de nitrógeno del anillo de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄). Ejemplos de grupos heterocíclicos, de los que uno cualquiera o más se selecciona de los grupos heterocíclicos formados por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, en una realización de la invención son azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo.

En una realización de la invención, uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y alquilo(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), y en otra realización son hidrógeno, es decir, en esta última realización R1 que representa el grupo -N(R11)-R12 es el grupo -NH₂ (amino), o en todas estas realizaciones R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo del anillo adicional, seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄).

En una realización de la invención, uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), y en otra realización R11 y R12 son hidrógeno.

En una realización de la invención, R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo y en otra realización R13 es hidrógeno.

En una realización de la invención, R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y Het, en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het y en otra realización, uno o ambos de R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en fenilo, en otra realización, de la serie que consiste en -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en otra realización, de la serie que consiste en Het y en otra realización de la serie que consiste en -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde en todas estas realizaciones fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes.

Las explicaciones dadas arriba con respecto a un anillo monocíclico, que puede estar formado por R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, y las realizaciones especificadas arriba con respecto a este anillo, se aplican de manera correspondiente al anillo monocíclico que puede estar formado por R16 y R17 junto con el átomo de nitrógeno que los porta. Por ejemplo, el anillo que puede estar formado por los grupos R16 y R17 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, heterociclo que está, por lo tanto, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, el heteroátomo adicional del anillo que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R16 y R17 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno, y en otra realización es un átomo de oxígeno, y en otra realización ningún otro heteroátomo del anillo está presente. En una realización de la invención, los sustituyentes en un anillo formado por los grupos R16 y R17 junto con el átomo de nitrógeno que les porta, que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄). Ejemplos de grupos heterocíclicos, de los que uno cualquiera o más se selecciona de los grupos heterocíclicos formados por los grupos R16 y R17 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, en una realización de la invención, son igualmente azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo.

En una realización de la invención, R16 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo y en otra realización, R16 es hidrógeno, y en una realización R17 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₈), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), y en otra realización R17 es hidrógeno, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, o R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman en estas realizaciones un heterociclo saturado monocíclico, con 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional del anillo de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de la invención, R16 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo y en otra realización, R16 es hidrógeno, y en una realización R17 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₈), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), y en otra realización R17 es hidrógeno, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, un grupo alquilo(C₁-C₈) que representa R17 es alquilo (C₁-C₄), en otra realización, es alquilo(C₁-C₃), en otra realización, es alquilo(C₁-C₂), en otra realización, es metilo.

En una realización de la invención, R18 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₂), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización, R18 es hidrógeno, en otra realización, R18 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₂), y en otra realización, R18 es metilo.

Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a un anillo monocíclico que puede estar formado por R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que les porta, y las realizaciones especificadas anteriormente con respecto a este anillo, se aplican correspondientemente al anillo monocíclico que puede estar formado por R19 y R20 junto con el átomo de nitrógeno que les porta. Por ejemplo, el anillo que puede estar formado por los grupos R19 y R20 junto con el átomo de nitrógeno que les porta, heterociclo que está, así, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En otra realización, el heteroátomo adicional del

- anillo que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R19 y R20 junto con el átomo de nitrógeno que les porta, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno y en otra realización es un átomo de oxígeno, y en otra realización ningún heteroátomo adicional del anillo está presente. En una realización de la invención, los sustituyentes en un anillo formado por los grupos
- 5 R19 y R20 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄). Ejemplos de grupos heterocíclicos, de los que uno cualquiera o más se selecciona, en una realización de la invención, de los grupos heterocíclicos formados por los grupos R19 y R20 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, son igualmente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo.
- 10 En una realización de la invención, R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo y en otra realización R19 es hidrógeno, y en una realización R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-
- 15 fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₈), en otra
- 20 realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), y en otra realización, R20 es hidrógeno, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman en esta realización un heterociclo saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o
- 25 está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄).
- En otra realización de la invención, R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R19 es hidrógeno, y en una realización R20 se selecciona de la serie que
- 30 consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno,
- 35 alquilo(C₁-C₈) y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₈), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), y en otra realización, R20 es hidrógeno, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes.
- En una realización de la invención, un grupo alquilo(C₁-C₈) que representa R20 es alquilo(C₁-C₄), en otra realización,
- 40 es alquilo(C₁-C₃), en otra realización, es alquilo(C₁-C₂), en otra realización, es metilo.
- En una realización de la invención, R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización, R21 es hidrógeno, y en otra realización, R21 es metilo.
- En una realización de la invención R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆) y
- 45 -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₃), y en otra realización, R22 es metilo.
- En una realización de la invención, R23 y R24 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que
- 50 consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₃), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización, R23 y R24 son hidrógeno.
- En una realización de la invención, R30 es, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, seleccionado de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie

que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄) y -O-alquilo(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en halógeno y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno. En una realización, un grupo R30 que está unido al átomo de nitrógeno del anillo en un grupo Het, se selecciona de la serie que consiste en -alquilo(C₁-C₄). En una realización, un grupo -alquilo(C₁-C₄) que representa R30 o que aparece en R30, se selecciona en cualquier aparición de R30, independientemente de otras apariciones, de alquilo(C₁-C₃), en otra realización de alquilo(C₁-C₂), y en otra realización es metilo.

El grupo Het monocíclico puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, Het es en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, de 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros, en otra realización, es de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización, es de 5 miembros, en otra realización, es de 6 miembros, en otra realización, es de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het es en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, un heterociclo saturado o parcialmente saturado, en otra realización, es un heterociclo saturado, en otra realización, es un heterociclo saturado o aromático, en otra realización es un heterociclo aromático. En una realización, los heteroátomos del anillo en un heterociclo Het que está saturado o parcialmente insaturado se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización, de la serie que consiste en oxígeno y azufre. En una realización, los heteroátomos del anillo en un heterociclo Het que es aromático, se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En una realización, Het comprende, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, 1 heteroátomo de anillo de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos, de uno o más en que Het está en una de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, seleccionado en una realización de la invención, son oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo incluyendo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, azetidino incluyendo azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, piperidinilo incluyendo piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, morfolinilo incluyendo morfolín-2-ilo y morfolín-3-ilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolín-2-ilo y tiomorfolín-3-ilo, piperazinilo incluyendo piperazin-2-ilo, furanilo incluyendo furan-2-ilo y furan-3-ilo, tiofenilo (tienilo) incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, pirrolilo incluyendo pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo, isoxazolilo incluyendo isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo, oxazolilo incluyendo oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, pirazolilo incluyendo pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo, imidazolilo incluyendo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo, piridinilo (piridilo) incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, pirazinilo incluyendo pirazin-2-ilo.

Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, residuos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas o definiciones de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados específicos de elementos son un objeto de la presente invención. También con respecto a todos estos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables son objeto de la presente invención.

Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en las realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico con 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18;

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN,

- 5 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo de 5 miembros a 7 miembros insaturado que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄),
- 10 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forma un heterociclo saturado monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);
- R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);
- 15 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;
- R18 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);
- R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);
- R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇);
- 20 o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);
- 25 R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);
- R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);
- R23 y R24 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);
- R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- 30 Het es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;
- en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);
- 35 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;
- en cualquiera de sus formas estereoisómeras en cualquier relación y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde
- 40 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico con 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste

en nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

5 R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN,

10 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo de 5 miembros a 7 miembros insaturado que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄),

15 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico, con 5 miembros o 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo, seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

20 R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en -cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

25 R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que les porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo, seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

30

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄);

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;

35 Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos de cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

40 en donde todos los grupos alquilo independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

5 n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

10 R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN,

y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 átomos de oxígeno como heteroátomos del anillo, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

15 R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

20 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄);

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

25 Het es un heterociclo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos, seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

30 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

35 Ar se selecciona de la serie que consiste en 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 5-cloro-2-hidrazino-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, naftalen-1-ilo, 2,4,6-tricloro-fenilo, 5-cloro-2-

fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4,5-tricloro-fenilo, 5-cloro-2,4.-difluorofenilo, 2,3,4-tricloro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-acetilamino-2-metil-fenilo, 2-metil-5-nitro-fenilo y 2-nitro-4-trifluorometil-fenilo;

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

- 5 R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 10 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en -cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 15 Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

- 20 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

en cualquiera de sus formas esteroisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

- 25 Ar se selecciona de la serie que consiste en 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 5-cloro-2-hidrazino-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, naftalen-1-ilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-acetilamino-2-metil-fenilo, 2-metil-5-nitro-fenilo y 2-nitro-4-trifluorometil-fenilo;

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

- 30 R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N-(R11)-R12, -N-(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 35 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

- 5 en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 Un objeto de la invención es también un compuesto de la fórmula I que se selecciona de cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en esta memoria, o que es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en esta memoria, independientemente de si los mismos se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o
15 una mezcla de sus formas estereoisoméricas en cualquier relación. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

- N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
20 2,3-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-hidrazino-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
25 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
2,5-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
5-cloro-2-fluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
5-cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
30 2-ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2-cloro-5-metoxi-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
35 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-1,3-dimetil-pirazolo-4-sulfonamida,
40 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopropanocarboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tetrahidropirano-4-carboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]piperidino-4-carboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopentanocarboxamida,
2,3-dicloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
45 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-2-fenil-acetamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tiofeno-3-carboxamida,
4-cloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida,
50 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-tricloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
55 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-tricloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-2,4-difluoro-fenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-2,4-difluoro-
 bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-1,3-dimetil-pirazol-4-
 5 sulfonamida,
 2,4,5-trifluoro-N-[4-[3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-ciano-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-fluoro-bencenosulfonamida,
 10 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 1-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-3-(3-piridil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]urea,
 2-cloro-N-[4-[3-[(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-4-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 15 N-[6-[4-(1-naftilsulfonylamino)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 2,4,6-tricloro-N-[4-[3-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,
 N-[3-metil-4-[(4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil)sulfamoyl]fenil]acetamida,
 2-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-nitro-bencenosulfonamida, y
 N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 20 o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
 2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 25 2,3-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-hidrazino-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
 30 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
 2,5-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 5-cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 35 2-ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 2-fluoro-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 2-cloro-5-metoxi-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 40 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-sulfonamida,
 45 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopropanocarboxamida,
 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tetrahidropirano-4-carboxamida,
 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]piperidino-4-carboxamida,
 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopentanocarboxamida,
 2,3-dicloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
 50 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxamida,
 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tiofeno-3-carboxamida,
 4-cloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonylamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida,
 55 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-2,4-difluoro-fenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-2,4-difluoro-
 bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-1,3-dimetil-pirazol-4-
 sulfonamida,
 2,4,5-trifluoro-N-[4-[3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonylamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,

- N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-ciano-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 1-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-3-(3-piridil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]urea,
 2-cloro-N-[4-[3-[[2-cloro-4-trifluorometil-fenil]sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-4-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-[4-(1-naftilsulfonilamino)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 2,4,6-tricloro-N-[4-[3-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,
 N-[3-metil-4-[[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]sulfamoil]fenil]acetamida,
 2-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-nitro-bencenosulfonamida, y
 N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente en su definición genérica o en cualquiera de las definiciones más específicas o realizaciones, con la salvedad que el compuesto de la fórmula I no es uno de los compuestos siguientes:
- N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 20 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida, y
 25 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 y en otra realización los compuestos excluidos están excluidos como los compuestos libres, es decir, no son excluidos en la forma de una sal con un ácido o base.
- En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente en su definición genérica o en cualquiera de las definiciones más específicas o realizaciones, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en el que simultáneamente el group Ar es un grupo fenilo que está sustituido con tres sustituyentes halógeno idénticos o diferentes, n es 0, y R1 es el grupo -NH₂ (amino), y con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea uno de los compuestos siguientes:
- 30 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida y
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 35 y en otra realización los compuestos excluidos están excluidos como los compuestos libres, es decir no están excluidos en la forma de una sal con un ácido o base.
- En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente en su definición genérica o en cualquiera de las definiciones o realizaciones más específicas, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en el que simultáneamente el grupo Ar se selecciona de la serie compuesta por
- 40 2,4,6-tricloro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4,5-tricloro-fenilo, 2,4,5-tri-fluoro-fenilo, 5-cloro-2,4-difluoro-fenilo, 2,3,4-tricloro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo y 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, n es 0 y R1 es el grupo -NH₂ (amino), y en otra realización los compuestos excluidos se excluyen como los compuestos libres, es decir, no están excluidos en forma de una sal con un ácido o base.
- Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I que se esbozan más adelante y mediante los cuales se pueden obtener los compuestos de la fórmula I y productos intermedios y que aparecen en el transcurso de su síntesis, y sus sales. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse utilizando procesos y técnicas que son conocidos per se para una persona experta en la técnica. En general, los compuestos 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina de la fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, en el transcurso de una síntesis convergente, enlazando dos o más fragmentos que pueden ser retrosintéticamente derivados de la
- 50 fórmula I. Más específicamente, derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina de partida adecuadamente sustituidos pueden emplearse como bloques de construcción en la preparación de los compuestos de fórmula I, que pueden ser sintetizados a partir de compuestos precursores adecuados, lo que permite la introducción de una diversidad de sustituyentes en las diversas posiciones del sistema de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y que pueden ser químicamente modificados posteriormente con el fin de llegar finalmente al compuesto de la fórmula I que tiene el patrón de
- 55 sustituyente deseado. Para la síntesis de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas se puede hacer también uso de los procesos y

transformaciones que se describen en la bibliografía con respecto a los indazoles. Puede encontrarse una revisión con numerosos detalles y citas bibliográficas sobre la química de indazoles y sobre los procesos sintéticos para su preparación, pueden mencionarse J. Elguero en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Comps. A. Katritzky, Ch. Rees, E. Scriven, Elsevier 1996, Vol. 3; W. Stadlbauer en *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, editorial Georg Thieme, Stuttgart, Alemania 1994, Vol. E8b, Hetarene; W. Stadlbauer en *Houben-Weyl, Science of Synthesis*, editorial Georg Thieme, Stuttgart, Alemania 2002, Vol. 12.2, 227-324. Los materiales de partida empleados en la síntesis de los compuestos de la fórmula I están comercialmente disponibles o puede prepararse de acuerdo con procesos o en analogía a los procesos que se describen en la bibliografía o en esta memoria. Como ejemplos de artículos de la bibliografía relacionados con procesos sintéticos y transformaciones que pueden utilizarse en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, pueden mencionarse los siguientes:

Brown et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 679; Knochel et al., *Chem. Commun.* 2009, 37, 5615; que se refiere a la formación de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas a partir de 2-acil-3-cloro-pirazinas e hidrazina.

El documento US 2010/0029653; que se refiere a la formación de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas a partir de 2-alquil-3-cloro-pirazinas e hidrazina.

Hajos et al., *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3900; Maitte et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 1645; que se refieren a la formación de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas a partir de 2-acil-pirazinas e hidrazinas.

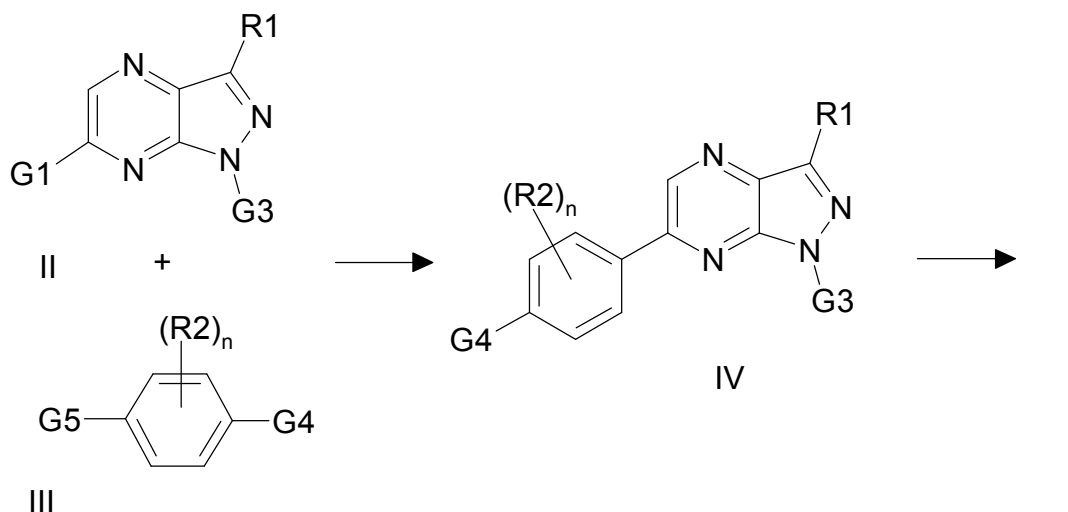
Stanovnik et al., *Heterocycles* 1982, 19, 339; Tisler et al., *Monatshefte für Chemie*, 1982, 113, 731; que se refieren a la formación de 3-acilamino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas a partir de 3-amino-2-[1,2,4]oxodiazol-2-il-pirazinas en la presencia de una base.

Stanovnik et al., *Heterocycles* 1982, 19, 339; Tisler et al. *Monatshefte für Chemie* 1982, 113, 731; Augustynowicz-Kopiec et al., *Farmaco* 2005, 60, 513; Otomasu et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3361; que se refieren a la formación de 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas a partir de 2-ciano-3-cloro-pirazinas e hidrazinas.

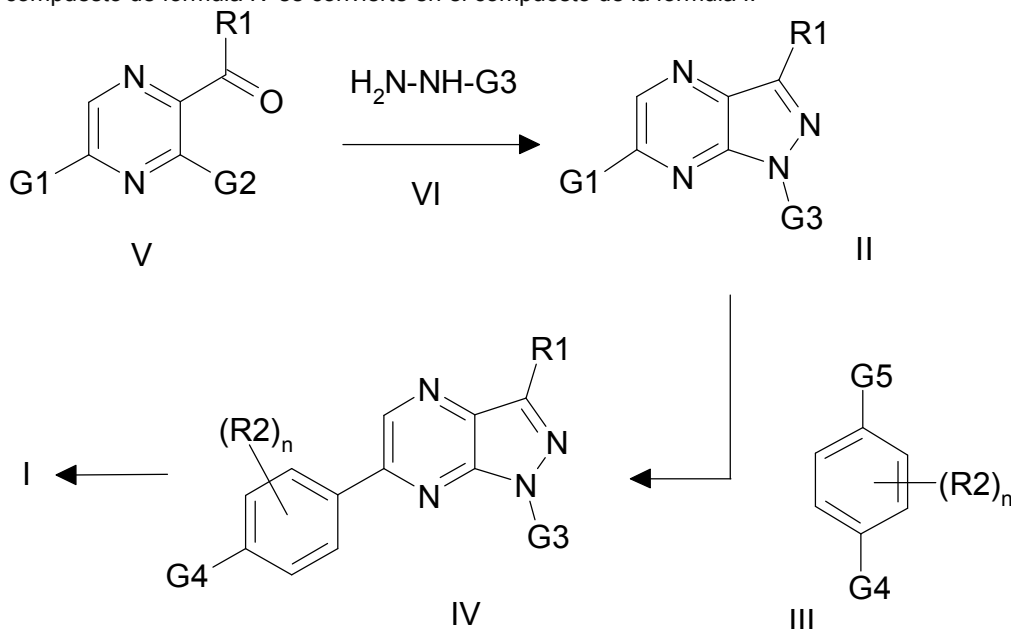
Guarneri et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 23, 585, que se refieren a la transformación de 1H-6-oxa-1,2,4,7-tetraaza-inden-5-onas en 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas.

El documento US 2005/0070542; Sio et al., *Farmaco Sci.* 1982, 37, 116; Andaluz et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 26, 949; Hofmann et al., *Journal fuer Praktische Chemie* 1990, 332, 584; Townsend et al., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4105; que se refieren a la formación de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas por reacción de diamino-pirazoles y los amino-nitro-pirazoles con ácidos 2-ceto-carboxílicos y compuestos 1,2-dicarbonílicos.

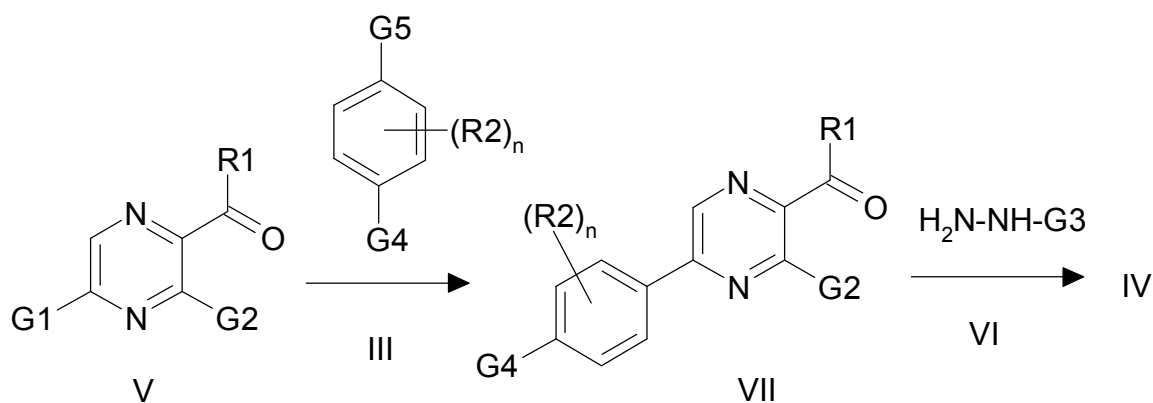
En un enfoque sintético para la preparación de compuestos de la fórmula I, un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III se hacen reaccionar para dar un compuesto de la fórmula IV, que ya puede ser el compuesto final de la fórmula I, o que se convierte en el compuesto final deseado de la fórmula I.



Más específicamente, en particular en el caso de que el grupo R1 en el compuesto de la fórmula I sea hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, de acuerdo con este enfoque, se obtiene un compuesto de la fórmula II al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con una hidrazina de la fórmula VI, el compuesto obtenido de la fórmula II y un compuesto de la fórmula III se hacen reaccionar para dar un compuesto de la fórmula IV, y el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de la fórmula I.

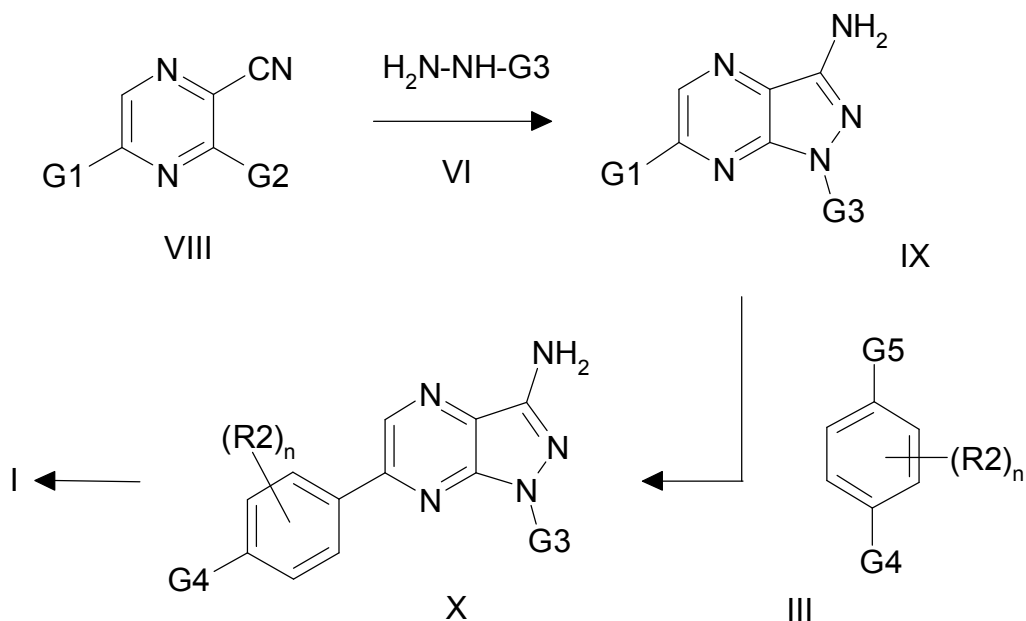


En un enfoque alternativo, un compuesto de fórmula IV puede obtenerse haciendo reaccionar primero un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula VII y luego haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula VII con una hidrazina de la fórmula VI.

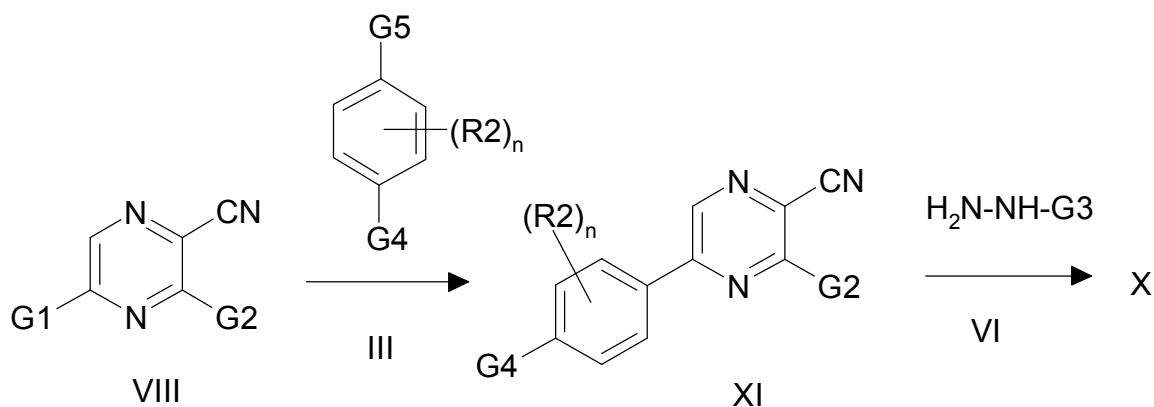


En otro enfoque sintético para la preparación de compuestos de la fórmula I, en particular en el caso de compuestos en los que el grupo R1 está unido a través de un átomo de nitrógeno al sistema de anillo de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina, específicamente en el caso de la preparación de compuestos en los que R1 es un grupo amino, un compuesto de la fórmula X se obtiene al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII con una hidrazina de la fórmula VI y el compuesto obtenido de la fórmula IX y un compuesto de la fórmula III se hacen reaccionar para dar un compuesto de la fórmula X, que puede ser ya el compuesto final de la fórmula I, o que se convierte en el compuesto final deseado de la fórmula I.

15



En un enfoque alternativo, un compuesto de la fórmula X puede obtenerse haciendo reaccionar primero un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula XI y después haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula XI con una hidrazina de la fórmula VI.



5

Los grupos R1 y R2 y el número n en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VII, X y XI se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo de precursores que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G1 en los compuestos de las fórmulas II, V, VIII y IX es un grupo lábil que puede ser reemplazado en una reacción de tipo Suzuki o una reacción de tipo Stille tal como un átomo de halógeno, en particular de bromo o cloro, o un grupo sulfonilo, en particular trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o tosililo (4-metilbencenosulfonilo). El grupo G2 en los compuestos de fórmula V, VII, VIII y XI puede ser idéntico o diferente al grupo G1 y es un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, en particular bromo o cloro, o un grupo sulfonilo, en particular trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o tosililo. El grupo G3 en los compuestos de las fórmulas II, IV, VI, IX y X puede ser hidrógeno, y en este caso el compuesto de fórmula VI puede ser, por lo tanto, hidrazina, o puede ser un grupo protector que es adecuado para la protección de un átomo de nitrógeno del anillo en el sistema de anillo de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o sistemas de anillos similares tales como el sistema de anillo de pirazol, por ejemplo, tal como un grupo tetrahidropirano-2-ilo, un grupo terc.-butoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido tal como un grupo 4-metoxibencilo o un grupo 2,5-dimetoxibencilo. El grupo G4 en los compuestos de las fórmulas III, IV, VII, X y XI puede ser ya el grupo sulfonamida final deseado de la fórmula Ar-S(O)₂-NH-, en la que Ar está definido como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, los grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo de precursores que subsiguientemente se convierte en el grupo final. G4 también puede ser un grupo que puede convertirse en el grupo

10

15

20

de sulfonamida final deseado de la fórmula $\text{Ar-S(O)}_2\text{-NH-}$ en una fase apropiada de la síntesis, por ejemplo en los compuestos de las fórmulas IV y X tal como un grupo precursor tal como un grupo nitro que puede reducirse en un grupo amino, o un grupo amino protegido tal como un grupo terc.-butoxicarbonilamino o un grupo benciloxicarbonilamino que pueden ser desprotegidos a un grupo amino, o a un grupo amino libre y el grupo amino puede entonces ser convertido en el grupo $\text{ArS(O)}_2\text{NH-}$ mediante reacción con cloruro de sulfonilo en condiciones estándares. El grupo G5 en los compuestos de la fórmula III es un grupo trialkilestannilo, por ejemplo un grupo tri(alkil(C₁-C₄))estannilo, o un grupo ácido borónico (-B(OH)_2) o un grupo éster de ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico cíclico, por ejemplo un grupo $\text{-B(O-alkilo(C}_1\text{-C}_4\text{))}_2$ o un grupo 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-ilo, en particular un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico cíclico, que permite realizar una reacción del tipo Suzuki o una reacción del tipo Stille para el acoplamiento de los compuestos de las fórmulas II, V, VIII y IX con los compuestos de la fórmula III. También pueden emplearse los compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, y los compuestos intermedios obtenidos y/o empleados en forma de sales, por ejemplo, sales por adición de ácidos en el caso de compuestos de carácter básico. Los compuestos intermedios también pueden estar presentes en otra forma tautomérica, por ejemplo en el caso de los compuestos de las fórmulas II o IX, en las que G3 es hidrógeno, que puede estar presente en forma de los respectivos derivados de 2H-pirazolo[3,4-b]pirazina en los que el átomo de hidrógeno móvil, que en el compuesto de la fórmula II está unido al átomo de nitrógeno del anillo en la posición 1 del sistema de anillo de pirazolo[3,4-b]pirazina, está unido al átomo de nitrógeno del anillo en la posición 2 del sistema de anillo de pirazolo[3,4-b]pirazina.

La reacción de compuestos de las fórmulas V, VII, VIII y XI con una hidrazina de la fórmula VI se lleva generalmente a cabo en un disolvente prótico o aprótico tal como agua, un alcohol como metanol, etanol, trifluoroetanol, n-propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc.-butanol, 2-metilbutan-2-ol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, un hidrocarburo tal como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, un nitrilo tal como acetonitrilo, un éter tal como tetrahydrofurano o diglima (di(2-metoxietil)éter), una amida tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida, un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, o una amina tal como piridina, o en una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C. El tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, por ejemplo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 16 horas, dependiendo del caso particular y del intervalo de temperaturas elegido. En lugar de utilizar un calentamiento convencional, la reacción puede también llevarse a cabo en un horno de microondas utilizando radiación de microondas a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 200 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C. En tal caso, el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas, por ejemplo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas, dependiendo del caso particular y del intervalo de temperaturas elegido. El compuesto de la fórmula VI puede emplearse en la forma libre, es decir, no en forma de una sal, por ejemplo en forma de una disolución en un disolvente tal como etanol o isopropanol, o en forma de una sal por adición de ácidos, por ejemplo en forma de una sal con el ácido clorhídrico. En el caso de que se emplee una sal, ésta puede transformarse en la forma libre antes de la reacción o in situ con una base orgánica o inorgánica tal como una amina tal como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un alcóxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, una amida como diisopropilamida de litio o amida sódica, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, por ejemplo.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II, V, VIII y IX con un compuesto de la fórmula III, en el que G5 es un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico o un grupo éster cíclico de ácido borónico, es una reacción tipo Suzuki, y generalmente se lleva a cabo en presencia de un compuesto catalítico de paladio, por ejemplo una sal de paladio(II) tal como acetato de paladio(II) o cloruro de paladio(II), que puede emplearse en presencia de una fosfina tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, o un complejo de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), paladio(0) bis(tri-terc.-butilfosfina) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y favorablemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino o fosfato de metal alcalino tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato tripotásico, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo tal como benceno, tolueno o xileno, o un éter tal como tetrahydrofurano (THF), dioxano o 1,2-dimetoxietano (DME), o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, por ejemplo de 30 minutos a aproximadamente 16 horas, dependiendo de los particulares del caso específico y del intervalo de temperaturas escogido. Excepto por el uso de agua como disolvente, estas explicaciones de las reacciones de tipo Suzuki son sustancialmente aplicables también a las reacciones con los compuestos de la fórmula III en los que G5 es un grupo trialkilestannilo, es decir, reacciones de tipo Stille.

Además, con el fin de obtener el compuesto deseado 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina de la fórmula I, los grupos funcionales introducidos en el sistema de anillo durante la síntesis de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina pueden ser modificados químicamente con una diversidad de reacciones, y de esta forma se pueden obtener los grupos deseados. Por ejemplo, una 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina que porta un átomo de hidrógeno en la posición 3 puede obtenerse también por saponificación y subsiguiente descarboxilación de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazinas que portan un grupo éster en esta posición. Se pueden introducir átomos de halógeno, por ejemplo, de acuerdo con procesos bien conocidos descritos en la bibliografía. Puede llevarse a cabo una fluoración de las subestructuras aromáticas de compuestos de la fórmula I utilizando una diversidad de reactivos que incluyen, por ejemplo, triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio. Puede realizarse una cloración, bromación o yodación por reacción con los halógenos elementales o, por ejemplo, mediante el uso de N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o N-yodosuccinimida y muchos otros reactivos bien conocidos para la persona experta en la técnica. Pueden introducirse diversos sustituyentes por intercambio selectivo de halógeno/metál, o metalación por intercambio selectivo de hidrógeno/metál, y reacción subsiguiente con una amplia gama de electrófilos, utilizando procedimientos que son conocidos per se. Entre otros, átomos de halógeno, grupos hidroxí después de su conversión en el triflato o nonaflato, por ejemplo, o grupos amino primarios después de su conversión en la sal de diazonio, pueden convertirse directamente, o después de su conversión en el ácido estánico o borónico o éster de ácido borónico correspondiente, en una diversidad de otros grupos tales como, por ejemplo, -CN, -CF₃, -C₂F₅ y grupos éter, ácido, amida, amina, alquilo o arilo. Para dichas conversiones, puede también hacerse un uso favorable de reacciones mediadas por metales de transición tales como catalizadores de sales de paladio o níquel o cobre tal como se describen, por ejemplo, en F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami et al., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen et al., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689; M. R. Netherton, G. C. Fu, *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; A. F. Littke, G. F. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209. Los grupos nitro pueden reducirse a grupos amino con diversos agentes reductores tales como sulfuros, ditionitos, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Una reducción de un grupo nitro puede también llevarse a cabo simultáneamente con una reacción realizada en otro grupo funcional, por ejemplo cuando se hace reaccionar un grupo tal como un grupo ciano con sulfuro de hidrógeno o cuando se hidrogena un grupo. Los grupos amino, a continuación, pueden ser modificados de acuerdo con procedimientos estándares, por ejemplo pueden ser alquilados por reacción con haluros de alquilo sustituidos opcionalmente tales como cloruros, bromuros o yoduros, o compuestos sulfonyloxi tales como compuestos tosiloxi, mesiloxi o trifluorometilsulfonyloxi, preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o terc.-butóxido de potasio, o por aminación reductora de compuestos carbonilo, o pueden ser acilados por reacción con derivados de ácidos carboxílicos activados tales como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres activados u otros, o por reacción con ácidos carboxílicos en presencia de un agente activante, o pueden ser sulfonylados por reacción con cloruros de sulfonylo. Los grupos éster pueden ser hidrolizados para dar los ácidos carboxílicos correspondientes, los cuales, después de la activación, pueden entonces hacerse reaccionar con aminas en condiciones estándares. Además, los grupos éster o ácidos pueden reducirse a los alcoholes correspondientes por muchos procedimientos estándares, y pueden alquilarse los compuestos hidroxí obtenidos. Los grupos éter, por ejemplo grupos benciloxi u otros grupos éter fácilmente escindibles, pueden escindirse para dar grupos hidroxí, los cuales pueden entonces hacerse reaccionar con una diversidad de agentes, por ejemplo agentes de eterificación o agentes de activación que permiten el reemplazo del grupo hidroxí por otros grupos. Un grupo hidroxí también puede ser convertido en un grupo lábil y se puede hacer reaccionar con diversos participantes en la reacción en las condiciones bien conocidas de la reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1), o por procedimientos adicionales (véase A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 257).

Las reacciones mencionadas para la conversión de grupos funcionales están, en general, ampliamente descritas en libros de texto de química orgánica tales como M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001, y en Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, editorial Georg Thieme, Stuttgart, Alemania; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Nueva York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2ª edición (1999); B. Trost, I. Fleming (comps.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996; por ejemplo, en los que pueden encontrarse más detalles sobre las reacciones y la bibliografía de las

fuentes primarias. Debido al hecho de que en el presente caso los grupos funcionales aparecen en los compuestos de 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina, puede ser necesario en determinados casos adaptar específicamente las condiciones de reacción o elegir los reactivos específicos de una diversidad de reactivos que, en principio, pueden emplearse en una reacción de conversión, o, de otra manera, tomar medidas específicas para lograr una conversión deseada, por ejemplo utilizar técnicas de grupos de protección tal como se aplica en general y es conocido por la persona experta en la técnica.

En el curso de la preparación de los compuestos de la fórmula I puede generalmente ser ventajoso o necesario, con el fin de reducir o evitar reacciones no deseadas o reacciones secundarias en los etapas de síntesis respectivas, bloquear temporalmente grupos funcionales protegiendo los grupos adecuados al problema específico de la síntesis, o tenerlos presentes o introducirlos en forma de grupos precursores y posteriormente convertirlos en los grupos funcionales deseados. Tales estrategias son bien conocidas por una persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, o P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994.

Ejemplos de grupos precursores son grupos ciano y grupos nitro. El grupo ciano puede, en una etapa posterior, ser transformado por hidrólisis en derivados de ácido carboxílico o mediante reducción en grupos aminometilo. Los grupos nitro pueden ser transformados mediante reducción, tal como hidrogenación catalítica, en grupos amino. Ejemplos de grupos protectores que pueden mencionarse son grupos protectores de bencilo, por ejemplo éteres bencílicos de compuestos hidroxilo y ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo bencilo puede separarse por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores de terc.-butilo, por ejemplo los ésteres terc.-butilicos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo terc.-butilo puede separarse mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores de acilo, por ejemplo, ésteres y amidas de compuestos hidroxilo y compuestos amino, los cuales pueden ser escindidos nuevamente por hidrólisis ácida o básica, o grupos protectores de alcóxicarbonilo, por ejemplo derivados terc.-butoxicarbonilo de compuestos amino, los cuales pueden ser escindidos nuevamente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. Los compuestos de la fórmula I también pueden prepararse por técnicas de síntesis en fase sólida. En un enfoque sintético de este tipo, la fase sólida puede considerarse también como que tiene el significado de un grupo protector, y la escisión de la fase sólida como la separación del grupo protector. El uso de este tipo de técnicas se conoce bien por una persona experta en la técnica (véase Burgess, K. (comp.), *Solid Phase Organic Synthesis*, Nueva York, Wiley, 2000). Por ejemplo, un grupo hidroxilo fenólico puede ser unido a una resina de tritil-poliestireno, que sirve como un grupo protector, y la molécula escindida de la resina por tratamiento con ácido trifluoroacético u otro ácido en una fase posterior de la síntesis.

Como es habitual y aplicable a todas las reacciones que se realizan en el curso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, detalles adecuados de las condiciones aplicadas en un proceso específico de preparación, incluyendo el disolvente, una base o ácido, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, son elegidos de forma rutinaria por la persona experta, a la vista de las características de los compuestos de partida y el compuesto objetivo y las otras particularidades del caso concreto. Como también es conocido por la persona experta, no todos los procedimientos descritos en esta memoria serán igualmente adecuados para la preparación de todos los compuestos de la fórmula I y sus compuestos intermedios y habrá que hacer adaptaciones. En todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, la elaboración de la mezcla de reacción y la purificación del producto se realizan de acuerdo con los métodos usuales conocidos por la persona experta que incluyen, por ejemplo, enfriamiento rápido de una mezcla de reacción con agua, ajuste de un determinado pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. Como ejemplos adicionales de métodos aplicables en la síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden mencionarse, por ejemplo, la asistencia de microondas para acelerar, facilitar o habilitar reacciones, según se describe por Lidstrom P., J. Tierney, Wathey B., J. Westman, *Tetrahedron*, 57 (2001), 9225, y técnicas de separación modernas tales como la cromatografía líquida preparativa de alta presión (HPLC), que puede utilizarse para separar mezclas de isómeros posicionales que pueden aparecer en alguna de las reacciones. También se utilizan para la caracterización del producto métodos habituales tales como RMN, IR y espectroscopia de masas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios que se producen en la síntesis de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X y XI, en donde los grupos R₁, R₂, G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ y el número n se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o como una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y su uso como compuestos intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos dadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I son aplicables correspondientemente a dichos compuestos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención es, en particular, los nuevos compuestos específicos de partida y los compuestos intermedios descritos en esta memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto

libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en la forma de compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, además en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de SGK, que son capaces de inhibir una actividad exagerada, o inadecuada, de SGK en condiciones patológicas y, por lo tanto, son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y en lo que sigue. En particular, son inhibidores muy activos de la enzima SGK-1. Son inhibidores selectivos de SGK-1, en la medida en que no inhiben ni fomentan sustancialmente la actividad de otras enzimas y receptores cuya activación o inhibición no son deseadas. La actividad de los compuestos de la fórmula I puede determinarse, por ejemplo, en los ensayos descritos a continuación o en otros ensayos in vitro, ex vivo o in vivo, conocidos por la persona experta en la técnica. Por ejemplo, se puede medir la capacidad de los compuestos de inhibir la enzima SGK con métodos similares a los descritos en D. Perrin et al., *Expert Opin. Drug Discov.* (2010) 5, 51-63 y el ensayo descrito más adelante. Con respecto a la actividad inhibitoria de SGK-1, una realización de la invención comprende compuestos que tienen un valor CI_{50} de $< 1 \mu M$, en otra realización de $< 0,1 \mu M$, en otra realización de $< 0,01 \mu M$, para la inhibición de SGK-1, según se determina en el ensayo que se describe más adelante, y que en una realización adicional no influyen sustancialmente en la actividad de otras enzimas y receptores cuya inhibición o activación no son deseadas. La capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del glucógeno sintasa quinasa 3beta (GSK3beta) mediada por SGK-1 en una configuración celular puede medirse con métodos similares a los descritos por H. Sakoda et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 25802-25807 y por el método descrito a continuación. La capacidad de los compuestos de inhibir la activación de las corrientes epiteliales del canal de Na^+ (ENaC) dependiente de SGK1 en monocapas de células puede medirse por métodos similares a los descritos por D. Alvarez de la Rosa et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003, 284, 404-414; D. Alvarez de la Rosa et al., *J. Gen. Physiol.* Oct. 2004, 124(4):395-407; y con el ensayo que se describe más adelante. La actividad de SGK-1 inadecuada a la que se alude en esta memoria es cualquier actividad de SGK-1 que se desvía de la actividad normal esperada de SGK-1. Actividades inapropiadas de SGK-1 pueden adoptar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal en la actividad, o una aberración en la regulación y/o control de la actividad de SGK-1. Dicha actividad inapropiada puede resultar entonces, por ejemplo, de la sobre-expresión o mutación de la proteína quinasa que conduce a la activación inapropiada o no controlada. Como inhibidores de SGK-1, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son generalmente adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de las afecciones en las que la actividad inapropiada de la enzima SGK-1 juega un papel o tiene un alcance no deseado, o que pueden ser favorablemente influenciados por la inhibición de la enzima SGK-1 o la disminución de la actividad o para la prevención, alivio o cura para las que una inhibición de SGK-1 o una disminución de su actividad es deseada por el médico.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de todos los trastornos en cuyo progreso está implicada una actividad incrementada de la enzima SGK. Estos incluyen las indicaciones descritas en la introducción. La invención se refiere, en particular, al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones y cambios degenerativos del cartílago incluyendo osteoartritis, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilosis, condrolisis posterior al trauma de la articulación y prolongada inmovilización de la articulación después de lesiones de menisco o rótula o desgarros de ligamentos, trastornos del tejido conjuntivo tales como colagenosis, trastornos periodontales, perturbaciones de la cicatrización de heridas, diabetes, incluyendo la diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía y microangiopatía diabéticas, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión arterial sistémica y pulmonar, infartos cerebrales, enfermedades cardiovasculares, incluyendo la fibrosis cardíaca después del infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, enfermedades renales, incluyendo la glomérulo-esclerosis, nefro-esclerosis, nefritis, nefropatía y el trastorno de la excreción de electrolitos, cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, incluyendo la cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo, artritis, gota, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices, enfermedad de Alzheimer, dolor, incluyendo el dolor agudo tal como el dolor después de las lesiones, dolor post-operatorio, dolor en asociación con un ataque agudo de gota y dolor agudo tras las intervenciones de cirugía del hueso de la mandíbula, y dolores crónicos tal como el dolor asociado con enfermedades músculo-esqueléticas crónicas, dolor de espalda, dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide, dolor asociado con la inflamación, dolor de amputación, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con la neuritis, dolor asociado con carcinomas y sarcomas, dolor asociado con el SIDA, dolor asociado con la quimioterapia, neuralgia del trigémino, dolor de cabeza, cefalea de la migraña, dolores neuropáticos, neuralgia post-herpes zoster, trastornos crónicos del sistema locomotor tales como artritis agudas y crónicas, artropatías, mialgias y alteraciones del metabolismo óseo relacionados con la inflamación, inmunológica o metabólicamente, úlceras pépticas, especialmente en formas que son desencadenadas por estrés, tinnitus, infecciones bacterianas, glaucoma, cataratas, coagulopatías, incluyendo la disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia del complejo de la protrombina, coagulopatía de la tuberculosis, fibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas y para el uso en la terapia de tumores, incluyendo la inhibición del crecimiento del tumor y las metástasis del tumor, el uso en la terapia

anti-infecciosa, el uso para aumentar la capacidad de aprendizaje y atención, el uso para contrarrestar el envejecimiento celular y estrés y así aumentar la esperanza de vida y la forma física en los ancianos, y el uso en los estados de excitabilidad neuronal incluyendo la epilepsia. El tratamiento de las enfermedades debe entenderse en esta memoria como que significa, en general, tanto la terapia de cambios patológicos existentes o el mal funcionamiento del organismo como de los síntomas existentes con el objetivo de mitigación, alivio o cura y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o el mal funcionamiento del organismo o de los síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles y necesitan de dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o represión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que, debido a su historial de enfermedad, son susceptibles al infarto de miocardio, puede prevenirse, por medio de la profilaxis o tratamiento medicinal preventivo la aparición o re-aparición de un infarto de miocardio o disminuirse su extensión y secuelas. El tratamiento de enfermedades puede producirse tanto en casos agudos como en casos crónicos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden, por lo tanto, utilizarse en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como un fármaco o medicamento por sí solo, en mezclas de unos con otros o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un fármaco. Un objeto de la presente invención son también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo, en una dosis eficaz para el uso deseado, y un soporte farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no peligrosos y, opcionalmente, uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos.

Un objeto de la presente invención también son los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se mencionó anteriormente, o para uso como un inhibidor de la quinasa (SGK) regulada por suero y glucocorticoides. Un objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se mencionó anteriormente, o un medicamento para la inhibición de la quinasa (SGK) regulada por suero y glucocorticoides. Un objeto de la presente invención también son los métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de los trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se mencionó anteriormente, y un método para la inhibición de la quinasa (SGK) regulada por suero y glucocorticoides, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable a un ser humano o un animal que tiene necesidad del mismo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas y medicamentos que las comprenden, pueden administrarse por vía entérica, por ejemplo, por administración oral o rectal en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones, mezclas de aerosol o supositorios, o por vía parenteral. La administración parenteral puede llevarse a cabo, por ejemplo, por vía intravenosa, intra-articular, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea, en forma de disoluciones de inyección o disoluciones de infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea, transdérmica o tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, disoluciones o tinturas, o de otras maneras, por ejemplo en forma de aerosoles o pulverizaciones nasales. La forma preferida de administración depende de los particulares del caso concreto.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como emplastos para un contacto estrecho, prolongado con la epidermis del receptor. Para la administración tópica pueden utilizarse formulaciones tales como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Para el tratamiento de los ojos u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, formulaciones adecuadas son los ungüentos tópicos o cremas, por ejemplo. En el caso de los ungüentos, el ingrediente activo puede emplearse con una base parafínica o una base de crema miscible en agua.

Alternativamente, el ingrediente activo puede ser formulado tanto para dar una crema con una base de crema de aceite en agua como en una base de agua en aceite. Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica a los ojos incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un soporte adecuado, en particular un disolvente acuoso.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de manera conocida per se y familiar para la persona experta en la técnica mezclando uno o más vehículos inertes inorgánicos y/u orgánicos y excipientes farmacéuticamente aceptables con uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y después convirtiéndolos en una forma adecuada para la dosificación y administración, que pueda luego utilizarse en la medicina humana o veterinaria. Para la producción de pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales. Para la producción de cápsulas de gelatina y grasas de supositorios, pueden utilizarse, por ejemplo, ceras, polioles semisólidos y líquidos y aceites naturales o endurecidos. Para la producción de disoluciones pueden utilizarse, por ejemplo, disoluciones para inyección, o de emulsiones o de agua para jarabes, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y aceites vegetales, y para la producción de microcápsulas, implantes o varillas pueden utilizarse, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las composiciones farmacéuticas contienen normalmente de aproximadamente 0,5% a 90% en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas normalmente es normalmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por unidad de dosis. Dependiendo del tipo de la composición farmacéutica y de otros particulares del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas.

- Además de los ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de los vehículos o sustancias de transporte, las composiciones farmacéuticas pueden contener excipientes, o auxiliares o aditivos, tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula I, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de que una composición farmacéutica que contiene dos o más compuestos de la fórmula I, la selección de los compuestos individuales puede apuntar a un perfil global farmacológico específico de la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una menor duración de acción puede combinarse con un compuesto de acción prolongada de potencia más baja. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula I permite una gran cantidad de control sobre las propiedades biológicas y físico-químicas de los compuestos y, por lo tanto, permite la selección de dichos compuestos deseados.

- 35 Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula I, la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es costumbre y es conocido por los médicos, debe ser adecuada a las condiciones individuales de cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, del modo y el horario de administración o de si se trata de una afección aguda o crónica, o si se realiza una profilaxis. Una dosis apropiada puede establecerse mediante criterios clínicos conocidos por la persona experta en la técnica. En general, la dosis diaria para alcanzar los resultados deseados en un adulto que pese aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en cada caso en mg por kg de peso corporal. La dosis diaria puede dividirse, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias dosis, por ejemplo 2, 3 ó 4 administraciones parciales. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

- Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un estándar de calidad o control, en tests o ensayos relacionados con la inhibición de la enzima SGK. Para tal uso, por ejemplo en la investigación farmacéutica que implica a la enzima SGK, los compuestos pueden ser proporcionados en un kit comercial. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede utilizarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto de actividad desconocida. Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros compuestos activos farmacéuticos, que pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula I por la introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales, por ejemplo.

- 55 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

Ejemplos

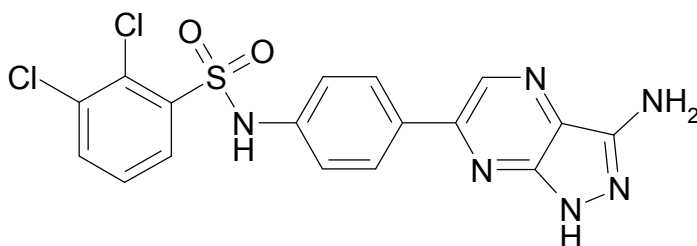
Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto de ejemplo se utilizó un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, por ejemplo cuando se empleó ácido trifluoroacético para separar un grupo protector lábil frente a los ácidos que contenía un grupo terc.-butilo, o cuando un compuesto se purificó mediante cromatografía utilizando un eluyente que contenía un ácido, en algunos casos, dependiendo del proceso de elaboración, por ejemplo los detalles de un proceso de liofilización, el compuesto se obtuvo parcialmente o por completo en forma de una sal del ácido utilizado, por ejemplo en forma de una sal con el ácido acético o una sal con el ácido trifluoroacético. No se especifica en los nombres de los compuestos del ejemplo y en las fórmulas estructurales que dichos compuestos contengan ácido trifluoroacético o ácido acético.

Los compuestos preparados se caracterizaron, en general, por datos espectroscópicos y de cromatografía, en particular por espectrometría de masas (EM) y/o por espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de la RMN, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H), la constante de acoplamiento J (en Hz) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, t: triplete, m: multiplete; br: ancho) de los picos. En la caracterización de MS, se dan el número de masa (m/e) del pico del ion molecular (M) o de un ion relacionado tal como el ion (M + 1), es decir, el ion molecular protonado (M + H), o el ion (M - 1), que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. Generalmente, el método de ionización fue la ionización por electrospray (ESI+ o ES-).

Abreviaturas

DCM	Diclorometano
dioxano	[1,4]dioxano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
iPrOH	Isopropanol
MeCN	Acetonitrilo
TA	Temperatura ambiente (20 °C a 25 °C)
TFA	Ácido trifluoroacético

Ejemplo 1: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida



(i) 2,3-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

El compuesto de título se preparó añadiendo cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo (11,2 g) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (10,0 g) a un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética, seguido de 200 ml de DCM seco y 4,1 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas antes de enfriarse en un baño de hielo y enfriarse rápidamente con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo tres

5 veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar el producto bruto. La purificación por cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente proporcionó 2,3-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida. Rendimiento: 15,11 g (77%).

MS (ES-): m/e = 426,1 (M-H).

(ii) 2,3-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)fenil]bencenosulfonamida

10 Se añadió 2,3-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (5,78 g) a un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética junto con 3,5-dicloro-pirazina-2-carbonitrilo (2,35 g), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (Pd(dppf)₂Cl₂) (791 mg) y carbonato de cesio (13,2 g), seguido de 100 ml de dioxano y 10 ml de agua y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 3 horas la mezcla de reacción se enfrió a TA y se enfrió rápidamente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo.

15 La purificación por cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente proporcionó 2,3-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de una espuma de color pardo claro después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida. Rendimiento: 4,32 g (73%).

MS (ES-): m/e = 436,0 (M-H).

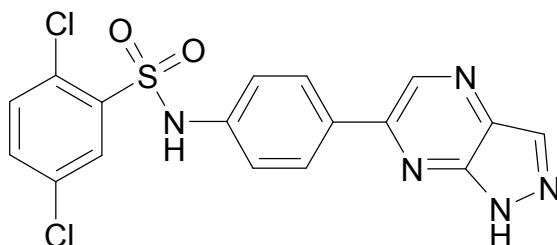
20 (iii) N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

Se suspendió 2,3-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (1,0 g) en una mezcla de 5 ml de iPrOH y 5 ml de hidrazina al 35% en agua a TA y se calentó a 120 °C por irradiación de microondas durante 20 min con agitación en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo después del secado al vacío. Rendimiento: 536 mg (54%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5,67 (br s, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 435,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



30 (i) 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

35 A una disolución de 10 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en 100 ml de DCM y 4 ml de piridina se añadieron 11,6 g de cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. A continuación, se separaron los disolventes a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 17,9 g.

(ii) 2,5-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-formil-pirazin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

40 Se purgó una disolución de 100 mg de 3,5-dicloro-pirazina-2-carbaldehído, 241 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida y 552 mg de carbonato de cesio en 3,4 ml de dioxano y 0,6 ml de agua con argón. A continuación, se añadieron 33 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. Después de la filtración a través de un cartucho de chem elut® eluyendo con EtOAc los disolventes se separaron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

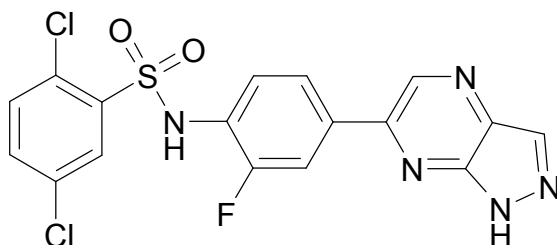
eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc y, finalmente, metanol. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 90 mg.

(iii) 2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

A una disolución de 90 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-formil-pirazin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en 0,7 ml de isopropanol, 0,7 ml de una disolución de hidrazina (al 35% en isopropanol) y la mezcla de reacción se calentó durante 20 min a 120 °C utilizando de irradiación de microondas (aparato Biotage Initiator™). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en la forma de su sal con ácido trifluoroacético como un sólido, que se disolvió en 1 ml de una mezcla de agua/acetonitrilo. Se añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la disolución se liofilizó nuevamente para proporcionar el compuesto del título en forma del hidrocloreto de 2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida. Rendimiento: 5,2 mg.

MS(ES+): m/e = 420,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 3: Hidrocloreto de 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



(i) 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida

A una disolución de 1,5 g de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en 17 ml de DCM y 0,5 ml, de piridina se añadieron 1,5 g de cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Luego se separaron los disolventes bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 2,2 g.

(ii) 2,5-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-formil-pirazin-2-il)-2-fluoro-fenil]bencenosulfonamida

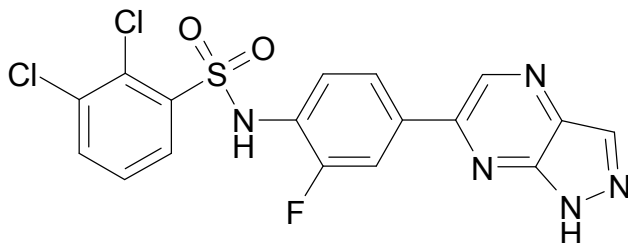
Una disolución de 100 mg de 3,5-dicloro-pirazina-2-carbaldehído, 252 mg de 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida y 552 mg de carbonato de cesio en 3,4 ml de dioxano y 0,6 ml de agua se purgó con argón. A continuación, se añadieron 33 mg del dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. Después de la filtración a través de un cartucho chem elut® eluyendo con EtOAc se separaron los disolventes bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc y, finalmente, metanol. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 180 mg.

(iii) 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

A una disolución de 120 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(6-cloro-5-formil-pirazin-2-il)-2-fluoro-fenil]bencenosulfonamida en 0,9 ml de isopropanol se añadieron 0,9 ml de una disolución de hidrazina (al 35% en isopropanol) y la mezcla de reacción se calentó durante 20 min a 120 °C mediante el uso de irradiación de microondas (aparato Biotage Initiator™). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió mediante filtración. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase reversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el producto puro en forma de su sal con el ácido trifluoroacético como un sólido, que se disolvió en 1 ml de una mezcla de agua/acetonitrilo. Se añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la disolución se

lioofilizó nuevamente para proporcionar el compuesto del título en forma del hidrocloreto de 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida. Rendimiento: 2,2 mg.
MS(ES⁺): m/e = 438,2 (M+H), patrón de cloro.

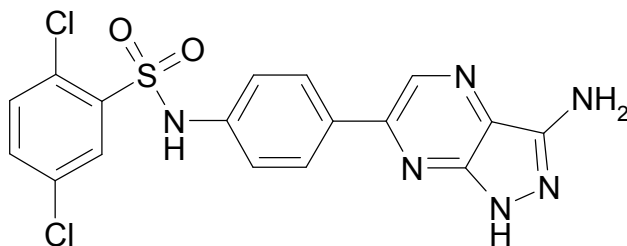
Ejemplo 4: 2,3-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



5

Se preparó el compuesto del título adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, empleando cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo.
MS (ES⁺): m/e = 438,1 (M + H), patrón de cloro.

Ejemplo 5: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida



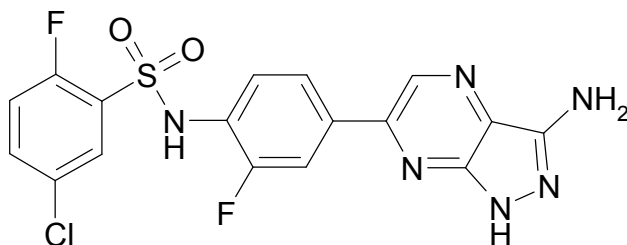
10

El compuesto de título se preparó con un 22% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

15

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm)= 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 434,9, M+H), patrón de cloro.

20 Ejemplo 6: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

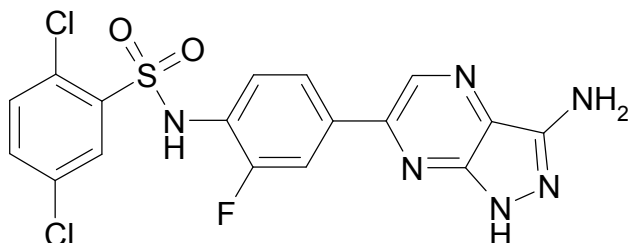


25

El compuesto de título se preparó con un 6% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando cloruro de 5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

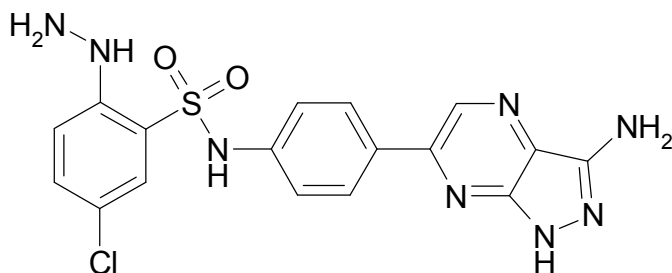
MS (ES⁺): m/e = 437,0 (M + H), patrón de cloro.

Ejemplo 7: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida



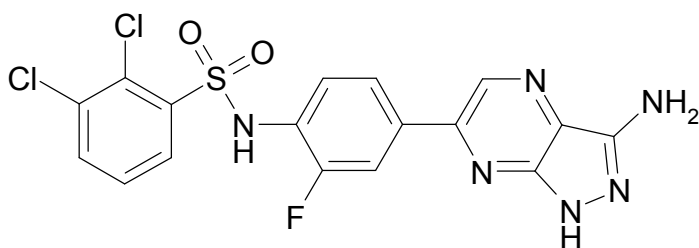
5 El compuesto de título se preparó con un 5% de rendimiento según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético. MS (ES⁺): m/e = 452,9 (M + H), patrón de cloro.

Ejemplo 8: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-hidrazino-bencenosulfonamida



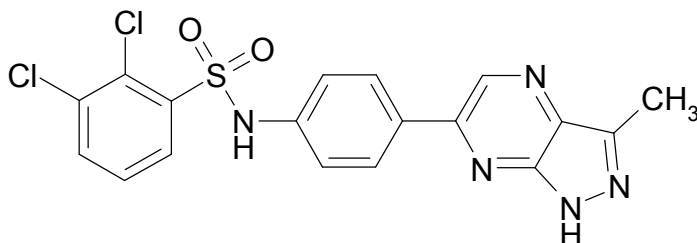
15 El compuesto del título se aisló como un producto secundario en la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida. MS (ES⁺): m/e = 431,0 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 9: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida



20 El compuesto de título se preparó con un 4% de rendimiento según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético. MS (ES⁺): m/e = 452,9 (M + H), patrón de cloro.

Ejemplo 10: 2,3-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



(i) 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanol

- 5 3,5-dicloro-pirazina-2-carbaldehído (5,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano seco (100 ml) en un recipiente de reacción equipado con una varilla de agitación magnética bajo una atmósfera de argón. La disolución se enfrió en un baño de hielo antes de la adición lenta de 10,3 ml de disolución de bromuro de metil-magnesio (3 M en tetrahidrofurano), manteniendo la temperatura interna en el recipiente de reacción por debajo de 5 °C. Después de la adición fue eliminado el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases acuosas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanol en forma de un aceite de color pardo oscuro. Rendimiento: 5,23 g (96%).

(ii) 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanona

- 15 5 g de 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanol obtenidos en la etapa (i) se disolvieron en DCM seco (100 ml) a TA en un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética y 80,7 ml de periodinano de Dess-Martin (disolución de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona) (al 15% en DCM) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de que enfriar rápidamente la reacción con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente proporcionó 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanona en forma de un aceite incoloro después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida. Rendimiento: 1,9 g (38%).

(iii) N-[4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

- 25 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanona (200 mg) y 2,3-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (448,3 mg), preparadas como en el Ejemplo 1, se añadieron a un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética junto con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (61 mg) y carbonato de cesio (1,0 g), seguido de 9 ml de dioxano y 1 ml de agua y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se enfrió bruscamente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente proporcionó N-[4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro después de evaporación de los disolventes bajo presión reducida. Rendimiento: 230 mg (48%).

(iv) 2,3-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

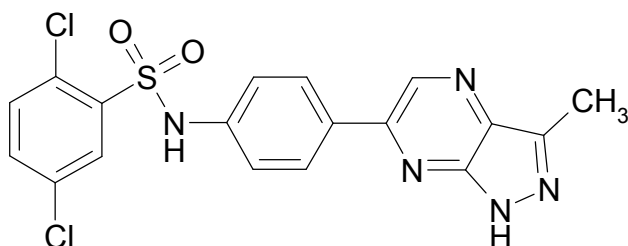
- 40 N-[4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (230 mg) se suspendió en una mezcla de 2 ml de iPrOH y 2 ml de hidrazina al 35% en agua a TA y se calentó a 120 °C mediante irradiación de microondas (aparato Biotage Initiator™) durante 20 min con agitación en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se enfrió rápidamente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante recristalización en una mezcla de acetona y agua

proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido después de secado al vacío. Rendimiento: 81,6 mg (38%).

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,54 (s, 3H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 13,57 (s, 1H).

MS (ES^+): m/e = 434,0 ($\text{M}+\text{H}$), patrón de cloro.

Ejemplo 11: 2,5-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

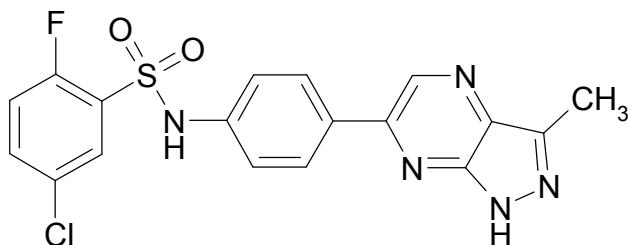


El compuesto de título se preparó con un 5% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, empleando cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,55 (s, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,08 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 13,57 (br, 1H).

MS (ES^+): m/e = 434,1 ($\text{M}+\text{H}$), patrón de cloro.

Ejemplo 12: 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

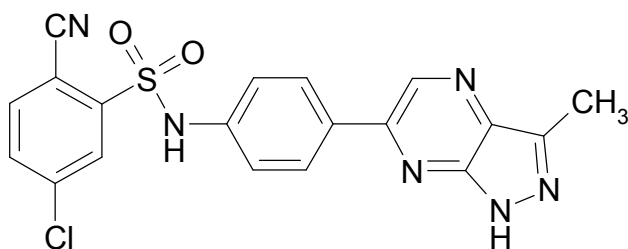


El compuesto de título se preparó con un 9% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, empleando cloruro de 5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,55 (s, 3H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 9,2 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 13,58 (br, 1H).

MS (ES^+): m/e = 418,1 ($\text{M}+\text{H}$), patrón de cloro.

Ejemplo 13: 5-cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



(i) Éster terc-butílico del ácido[4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico

5 1-(3,5-dicloro-pirazin-2-il)-etanona (2,2 g), preparada como se indicó en el Ejemplo 10, y ácido (4-terc.-butoxicarbonil-aminofenil)borónico (2,7 g) se añadieron a un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética junto con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (674 mg) y carbonato de cesio (11,2 g), seguido por 100 ml de dioxano y 10 ml de agua y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se enfrió rápidamente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente proporcionó el éster terc.-butílico del ácido 4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido incoloro después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida. Rendimiento: 2,44 g (61%).

(ii) Éster terc-butílico del ácido [4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico

15 Éster terc.-butílico del ácido [4-(5-acetil-6-cloro-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico (2,18 g) se suspendió en una mezcla de 21 ml de iPrOH y 21 ml de hidrazina al 35% en agua a TA y se calentó a 120 °C por irradiación de microondas durante 20 min con agitación en un recipiente sellado. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se enfrió rápidamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante trituración en EtOAc hirviendo y la subsiguiente filtración proporcionó éster terc.-butílico del ácido [4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 1,42 g (70%).

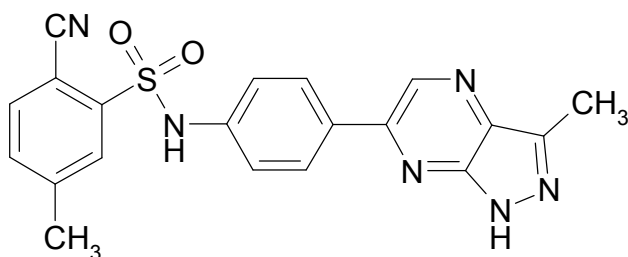
(iii) 5-cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

25 A un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética y 179 mg de éster terc.-butílico del ácido [4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico se añadieron 3 ml de cloruro de hidrógeno 4N en disolución de dioxano, y la mezcla se agitó a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en 3 ml de piridina y se añadieron 131 mg de cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo y la mezcla se calentó a 100 °C en un recipiente sellado. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 24 mg (10%).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,55 (s, 3H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 13,58 (br, 1H).

35 MS (ES⁺): m/e = 425,2 (M+H), patrón de cloro.

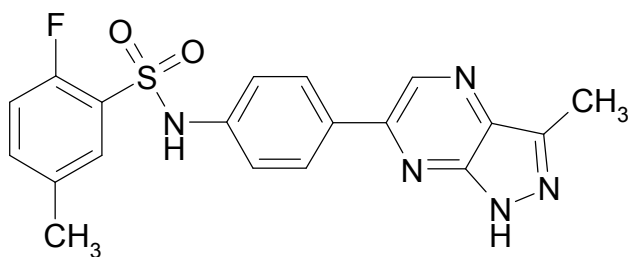
Ejemplo 14: 2-ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



El compuesto de título se preparó con un 21% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, empleando cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo como material de partida.

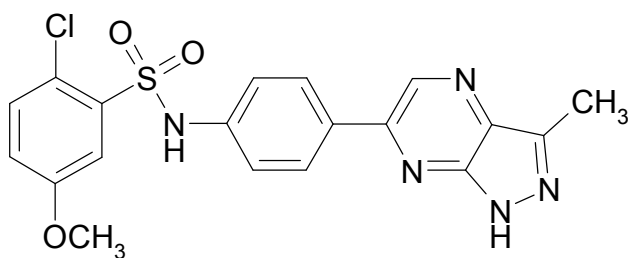
- 5 ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,47 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 7,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 13,55 (br, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 405,3 (M+H).

Ejemplo 15: 2-fluoro-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



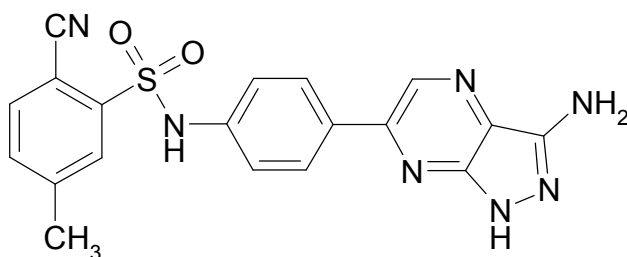
- 10 El compuesto de título se preparó con un 14% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, empleando cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo como material de partida.
 ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,34 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 9,2 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 13,58 (br, 1H).
15 MS (ES⁺): m/e = 398,2 (M+H).

Ejemplo 16: 2-cloro-5-metoxi-N-[4-(3-metil-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



- 20 El compuesto de título se preparó con un 14% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, empleando cloruro de 2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo como material de partida.
 ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,54 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,21 (dd, J = 3,1, 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 13,55 (br, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 430,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 17: N-[4-(3-amino-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida



(i) Éster terc-butílico del ácido [4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico

Éster pinacólico del ácido (4-terc.-butoxicarbonil-aminofenil)borónico (8,26 g) se añadió a un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética junto con 3,5-dicloro-pirazina-2-carbonitrilo (5,0 g), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (1,68 g) y carbonato de cesio (28,1 g), seguido de 100 ml de dioxano y 10 ml de agua y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se enfrió rápidamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo que se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y heptano como eluyente. El producto obtenido se recrystalizó en metil-terc-butil-éter para proporcionar éster terc.-butílico del ácido [4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido amarillo pálido después de secarlo en vacío. Rendimiento: 6,92 g (73%).

(ii) Éster terc-butílico del ácido [4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico

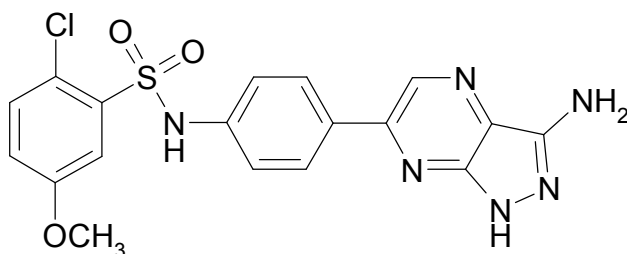
Éster terc.-butílico del ácido [4-(6-cloro-5-ciano-pirazin-2-il)-fenil]-carbámico (1,0 g) se suspendió en una mezcla de 10 ml de iPrOH y 10 ml de hidrazina al 35% en agua a TA y se calentó a 120 °C por irradiación de microondas durante 70 min con agitación en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, y el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el éster terc.-butílico del ácido 4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido amarillo después de secar al vacío. Rendimiento: 815 mg (83%).

(iii) N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida

A un recipiente de reacción que contenía una varilla de agitación magnética y 180 mg de éster terc.-butílico del ácido 4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-carbámico se añadieron 3 ml de cloruro de hidrógeno 4N en disolución de dioxano y la mezcla se agitó a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en 3 ml de piridina y se añadieron 131 mg de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo y la mezcla se calentó a 100 °C en un recipiente sellado. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 58 mg (20%).

MS (ES+): m/e = 406,2 (M+H).

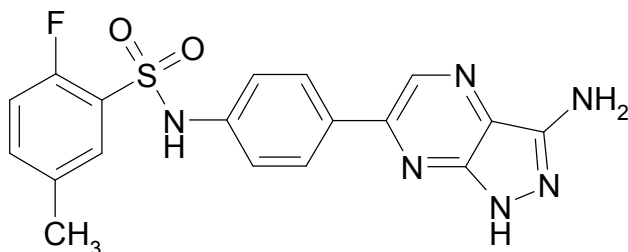
Ejemplo 18: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó con un 22% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,82 (s, 3H), 7,22 (dd, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 13,52 (br, 1H).
MS (ES $^+$): m/e = 431,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 19: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida

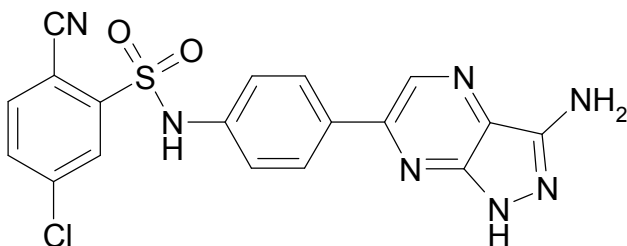


5

A una disolución de 500 mg de hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilamina y 397 mg de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo en 4 ml de DCM se añadieron 0,16 ml de piridina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. A continuación, los disolventes se separaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento: 220 mg.
MS (ES $^+$): m/e = 399,2 (M+H).

10

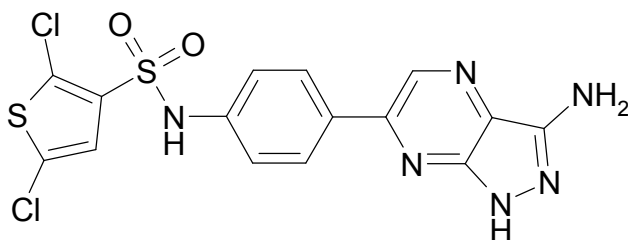
Ejemplo 20: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.
MS (ES $^+$): m/e = 426,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 21: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfonamida



20

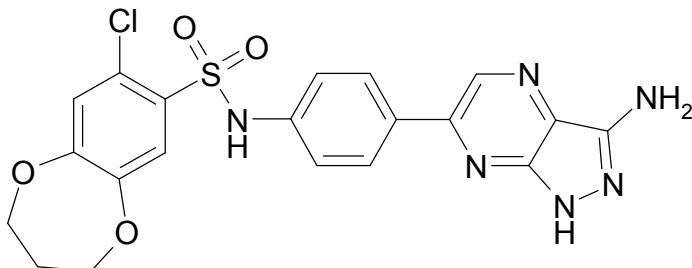
El compuesto de título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,91 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 12,3 (br, 1H).

25

MS (ES⁺): m/e = 441,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 22: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamida

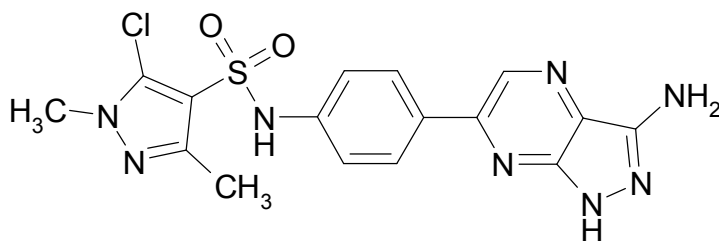


- 5 El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,13 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 12,33 (br, 1H).

MS (ES⁺): m/e = 473,2 (M+H), patrón de cloro.

- 10 Ejemplo 23: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-1,3-dimetil-pirazolo-4-sulfonamida

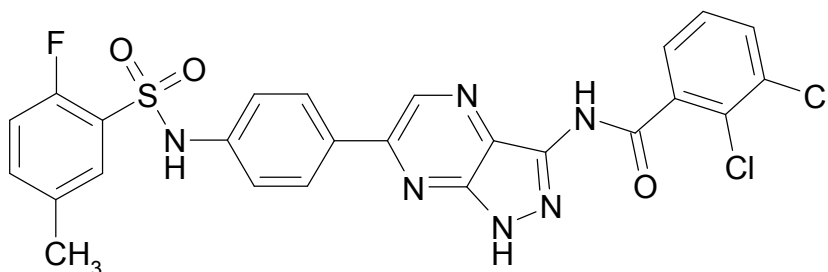


El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-pirazolo-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,30 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 12,30 (br, 1H).

MS (ES⁺): m/e = 419,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 24: 2,3-dicloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida



- 20 (i) N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida

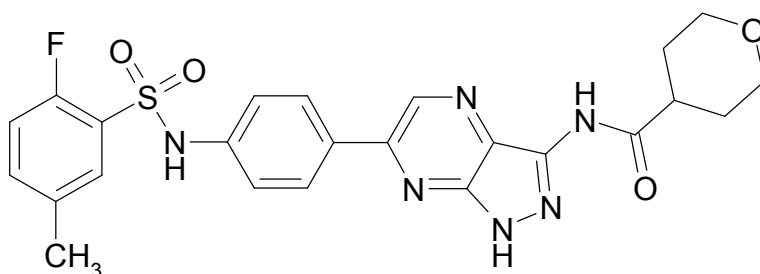
A una disolución de 500 mg de hidrocloreto de 6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilamina y 397 mg de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo en 4 ml de DCM, se añadieron 0,16 ml de piridina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. A continuación, se separaron los disolventes bajo presión reducida y el

producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/EtOAc. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 220 mg.

(ii) 2,3-dicloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida

- 5 A una disolución de 70 mg de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida en 0,5 ml de piridina se añadieron 13 mg de cloruro de 2,3-diclorobenzilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con EtOAc. Después de la separación de los disolventes bajo presión reducida, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en la forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 5 mg.
- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,33 (s, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,29 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 12,40 (br, 1H). MS (ES⁺): m/e = 571,3 (M+H), patrón de cloro.

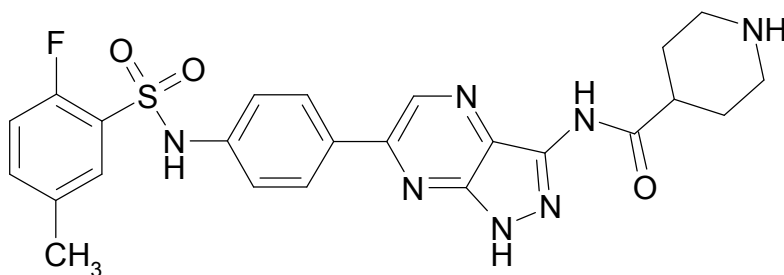
- 15 Ejemplo 25: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tetrahidropirano-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 24, empleando cloruro de tetrahidropirano-4-carbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzilo.

- 20 MS (ES⁺): m/e = 511,2 (M+H).

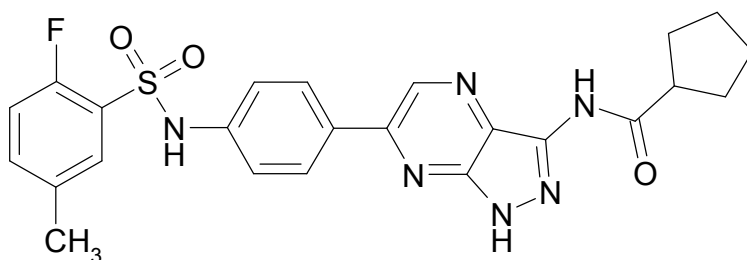
Ejemplo 26: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]piperidino-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de piperidino-4-carbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzilo.

- 25 MS (ES⁺): m/e = 510,3 (M+H).

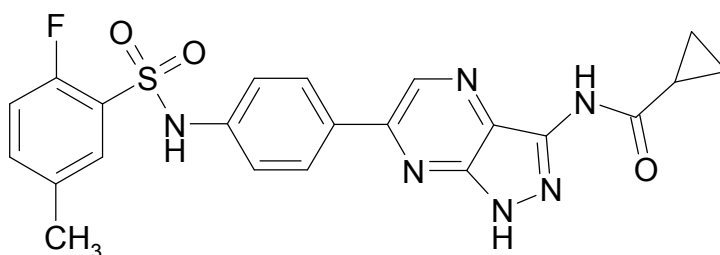
Ejemplo 27: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopentanocarboxamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de ciclopentanocarbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.

MS (ES-): m/e = 493,4 (M-H).

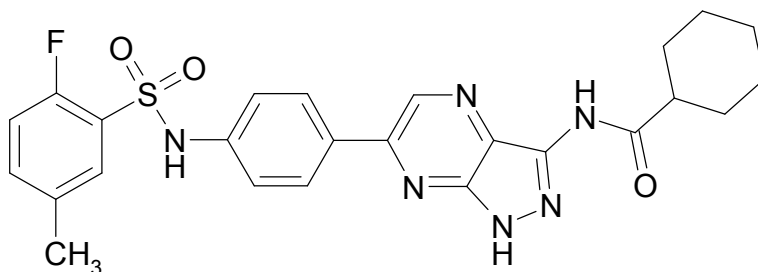
- 5 Ejemplo 28: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopropanocarboxamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.

MS (ES+): m/e = 467,3 (M+H).

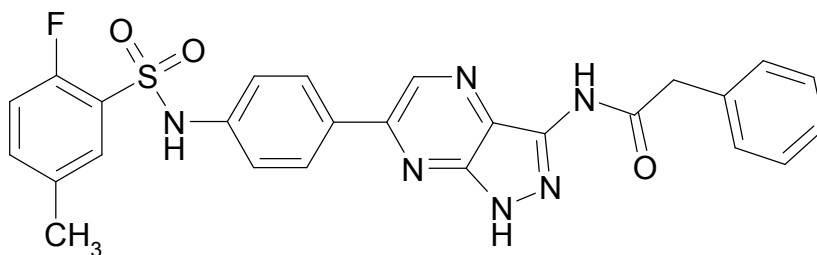
- 10 Ejemplo 29: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.

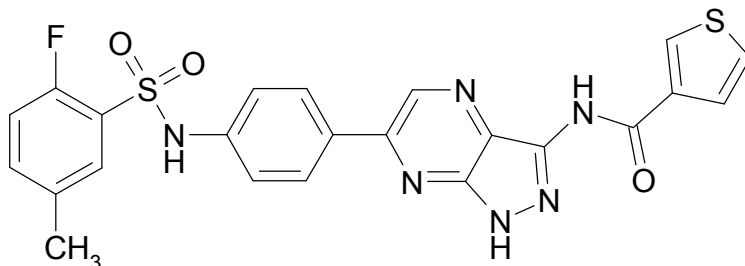
MS (ES+): m/e = 509,4 (M+H).

- 15 Ejemplo 30: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-2-fenil-acetamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de 2-fenilacetilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.
MS (ES+): m/e = 517,4 (M+H).

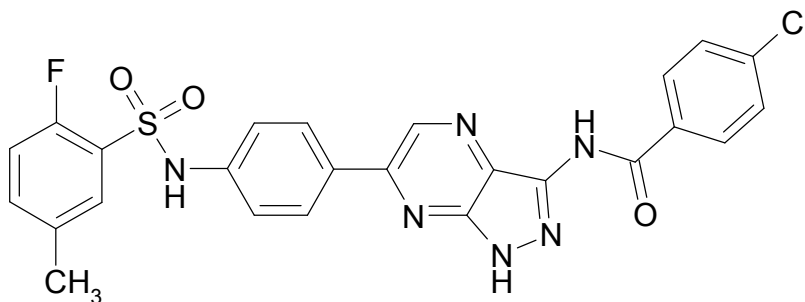
Ejemplo 31: N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tiofeno-3-carboxamida



5

El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de tiofeno-3-carbonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.
MS (ES+): m/e = 509,3 (M+H).

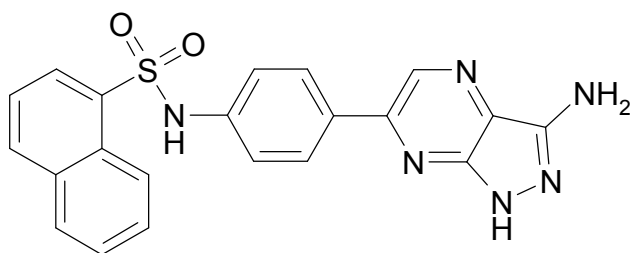
Ejemplo 32: 4-cloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida



10

El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, empleando cloruro de 4-cloro-benzoilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo.
MS (ES+): m/e = 537,3 (M+H), patrón de cloro.

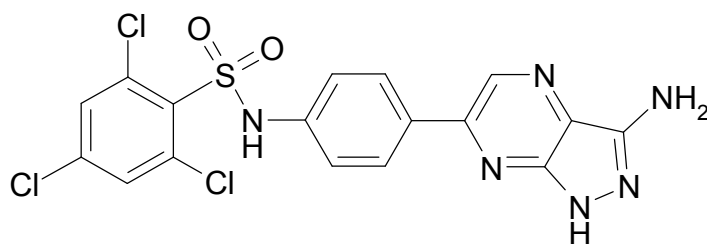
Ejemplo 33: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida



15

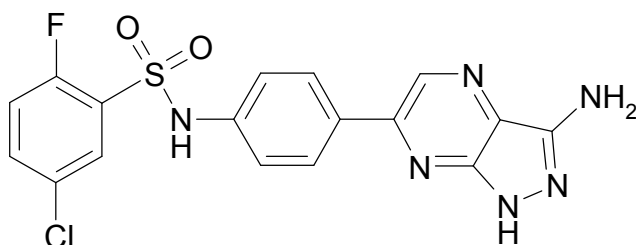
El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de naftaleno-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.
MS (ES+): m/e = 417,2 (M+H).

20 Ejemplo 34: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando 2,4,6-triclorobencenosulfonamida en lugar del cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.
MS (ES⁺): m/e = 470,1 (M+H), patrón de cloro.

5 Ejemplo 35: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

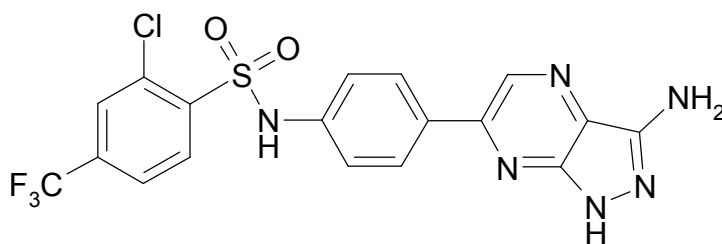


El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando cloruro de 5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,91 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

MS (ES⁺): m/e = 419,0 (M+H), patrón de cloro.

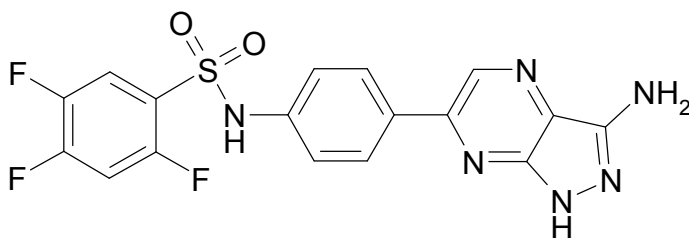
Ejemplo 36: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

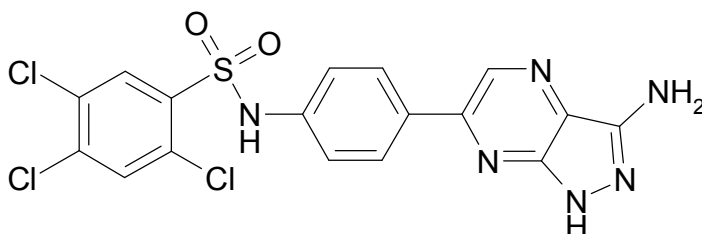
MS (ES⁺): m/e = 469,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 37: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2,4,5-trifluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.
MS (ES⁺): m/e = 421,1 (M+H).

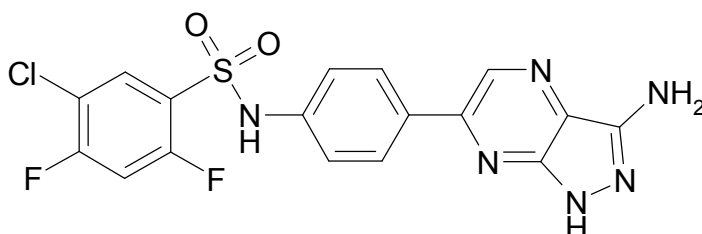
5 Ejemplo 38: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-tricloro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2,4,5-tricloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 12,30 (br, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 469,0 (M+H), patrón de cloro.

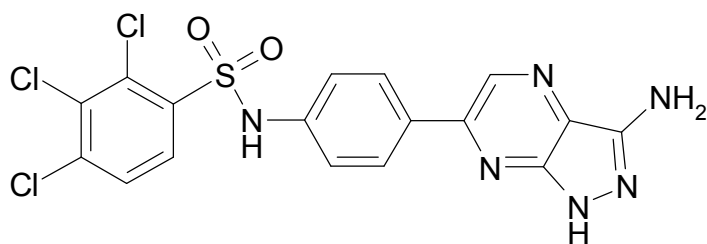
Ejemplo 39: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



15 El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.

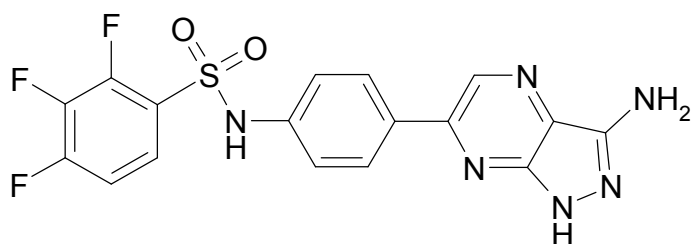
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,30 (br, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 437,1 (M+H), patrón de cloro.

20 Ejemplo 40: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-tricloro-bencenosulfonamida)



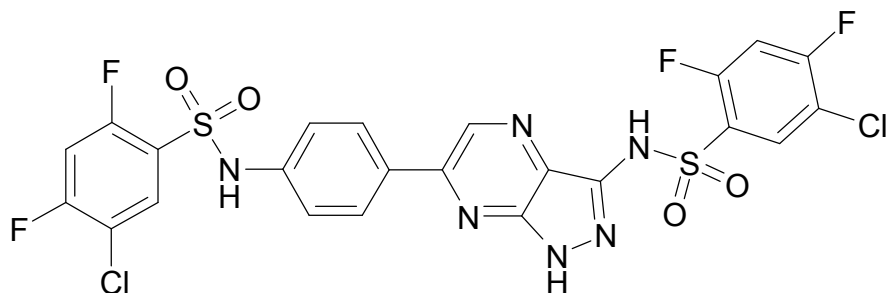
El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2,3,4-tricloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.
MS (ES+): m/e = 470,9 (M+H), patrón de cloro.

5 Ejemplo 41: N-[4-(3-amino-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, empleando cloruro de 2,3,4-trifluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluoro-5-metil-bencenosulfonilo.
MS (ES+): m/e = 421,2 (M+H).

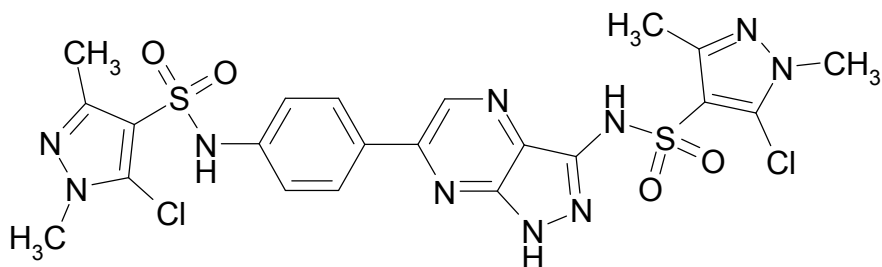
10 Ejemplo 42: 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-2,4-difluoro-fenil)sulfonilamino]-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



El producto del título se aisló como un producto secundario de la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida.

15 MS (ES+): m/e = 647,1 (M+H), patrón de cloro.

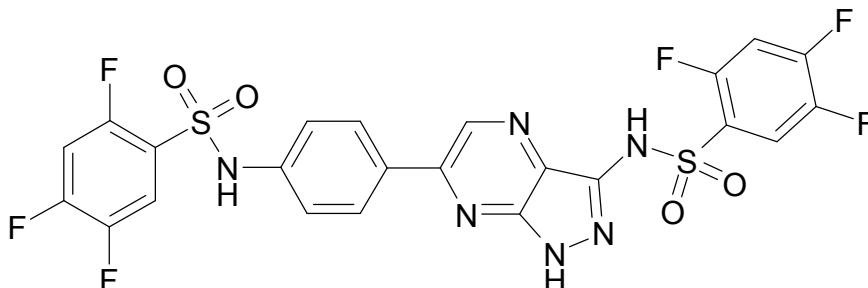
Ejemplo 43: 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il)sulfonilamino]-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-1,3-dimetil-pirazo[3,4-b]pirazin-6-il-sulfonamida



El producto del título se aisló como un producto secundario de la síntesis de [4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenilamida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-sulfónico.

MS (ES+): m/e = 611,1 (M+H), patrón de cloro.

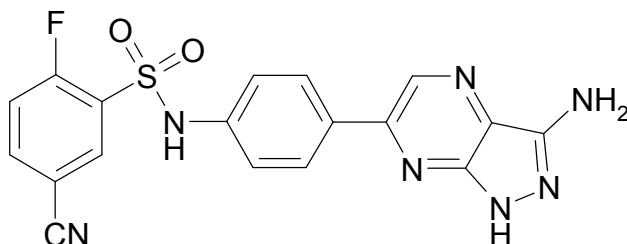
- 5 Ejemplo 44: 2,4,5-trifluoro-N-[4-[3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida



El producto del título se aisló como un producto secundario en la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida.

MS (ES+): m/e = 615,1 (M+H).

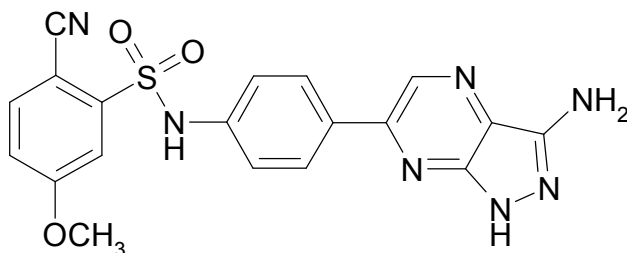
- 10 Ejemplo 45: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-ciano-2-fluoro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 11% de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 5-ciano-2-fluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5,70 (br s, 3H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,40 (dd, J = 1,9, 6,5 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).
MS (ES+): m/e = 410,2 (M+H).

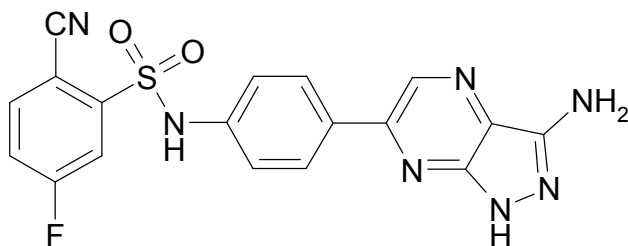
Ejemplo 46: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida



- 20 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 15% de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.

- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,89 (s, 3H), 5,70 (br s, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).
25 MS (ES+): m/e = 422,3 (M+H).

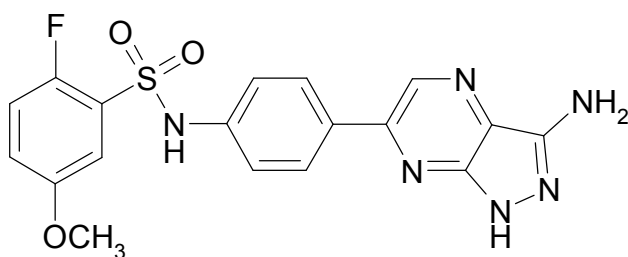
Ejemplo 47: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-fluoro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 15% de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 2-ciano-5-fluoro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5,71 (br s, 3H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 5,1, 8,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 410,2 (M+H).

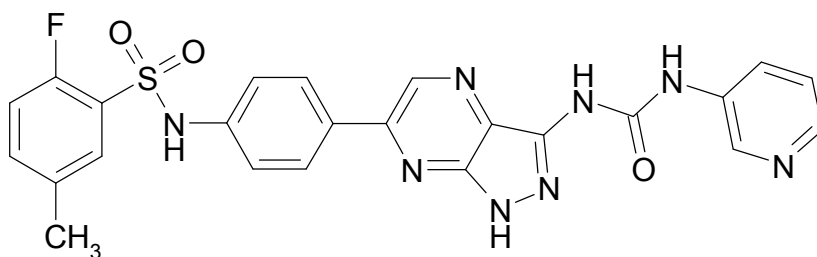
Ejemplo 48: N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 11% de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, empleando cloruro de 2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo como material de partida.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,79 (s, 3H), 5,68 (br s, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,87 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).
MS (ES⁺): m/e = 415,2 (M+H).

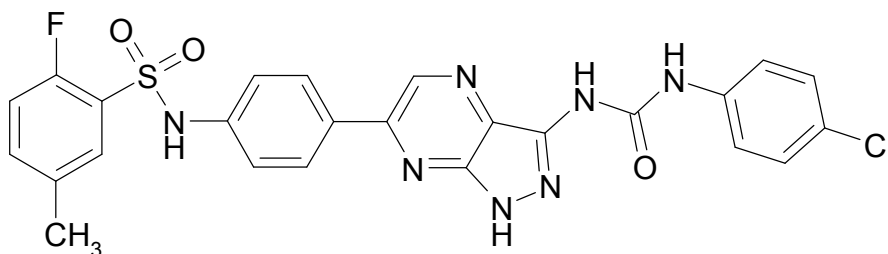
Ejemplo 49: 1-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-3-(3-piridil)-urea



A una disolución de 25 mg de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida en 0,5 ml de dioxano se añadieron 9 mg de 3-isocianato-piridina y 7 mg de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en la forma de su sal con el ácido trifluoroacético. Rendimiento: 2 mg.

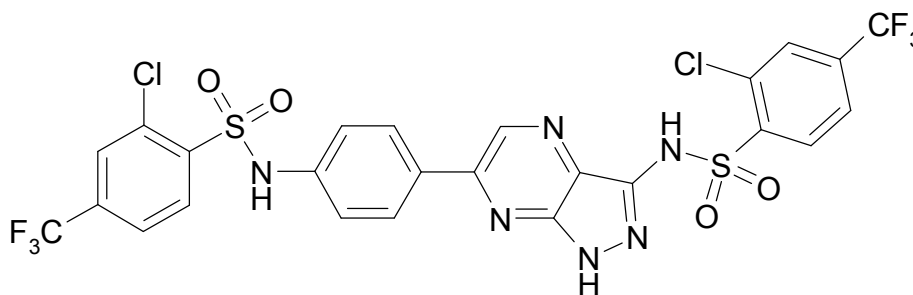
MS (ES⁺): m/e = 519,3 (M+H).

Ejemplo 50: 1-(4-clorofenil)-3-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-urea



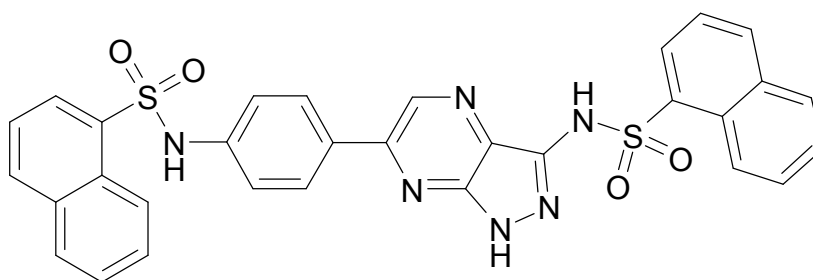
- 5 El compuesto del título se preparó adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, empleando 1-cloro-4-isocianato-benceno en lugar de 3-isocianato-piridina.
MS (ES⁺): m/e = 552,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 51: 2-cloro-N-[4-[3-[[2-cloro-4-trifluorometil-fenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



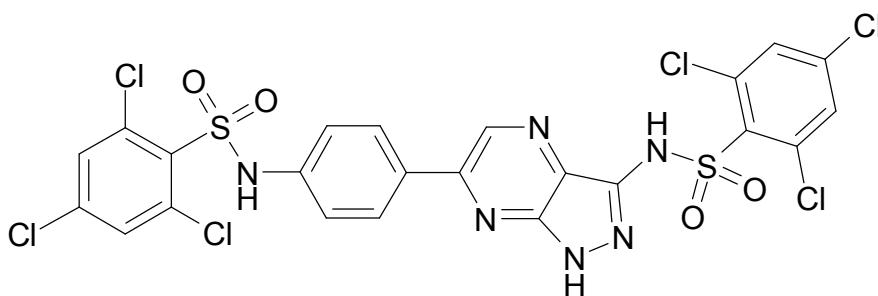
- 10 El producto del título se aisló como un producto secundario en la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida.
MS (ES⁺): m/e = 711,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 52: N-[6-[4-(1-naftilsulfonilamino)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]naftaleno-1-sulfonamida



- 15 El producto del título se aisló como un producto secundario en la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida.
MS (ES⁺): m/e = 607,3 (M+H).

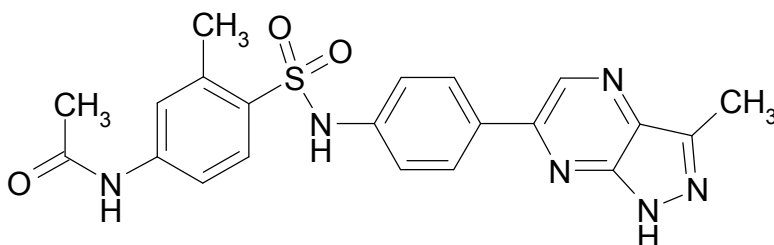
Ejemplo 53: 2,4,6-tricloro-N-[4-[3-[[2,4,6-triclorofenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida



El producto del título se aisló como un producto secundario en la síntesis de N-[4-(3-amino-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-yl)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida.

5 MS (ES⁺): m/e = 710,1 (M+H), patrón de cloro.

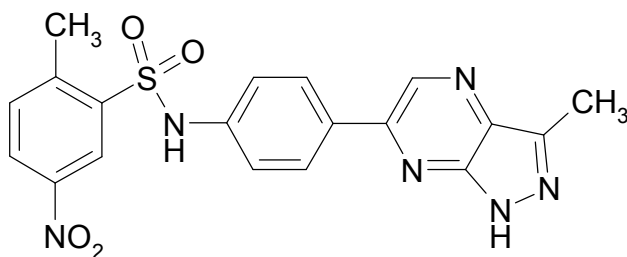
Ejemplo 54: N-[3-metil-4-[[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]sulfamoil]fenil]acetamida



El compuesto de título se preparó en un 1% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, empleando cloruro de 4-acetilamino-2-metil-bencenosulfonilo en lugar del cloruro de 2, 3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

MS (ES⁺): m/e = 437,2 (M+H).

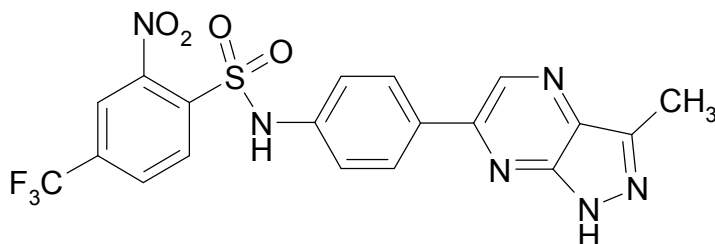
15 Ejemplo 55: 2-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-nitro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en un 18% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, empleando cloruro de 2-metil-5-nitro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

MS (ES⁺): m/e = 425,2 (M+H).

Ejemplo 56: N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en un 5% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, empleando cloruro de 2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo como material de partida. Se realizó la siguiente modificación. La mezcla de reacción bruta se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.
MS (ES⁺): m/e = 479,1 (M+H).

10 Ensayo farmacológico

La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir SGK-1 fue evaluada en un ensayo de actividad enzimática determinando su efecto sobre la capacidad de la enzima SGK aislada de catalizar la transferencia de fosfato del ATP a los residuos de serina/treonina en un péptido sustrato marcado y en ensayos celulares determinando su efecto sobre la función celular. En uno de los ensayos celulares se midió la fosforilación dependiente de SGK-1 de la glucógeno sintasa quinasa 3beta (GSK3beta) en células U2OS, en otro ensayo, un ensayo electrofisiológico funcional, la activación dependiente de SGK-1 de las corrientes del canal de Na⁺ epitelial (ENaC) en monocapas de células A6, y en otro, la diferenciación hipertrófica del condrocito en células de ratón condrogénicas ATDC5.

A) Ensayo de actividad enzimática

Los compuestos se ensayaron en cuanto a su actividad inhibidora de la quinasa 1 (SGK-1) regulada por suero y glucocorticoides en un ensayo de fosforilación de sustrato diseñado para medir la capacidad de la enzima aislada de catalizar la transferencia de fosfato del ATP a residuos de serina/treonina en un péptido sustrato marcado con fluoresceína, utilizando la enzima SGK-1 humana recombinante producida en un sistema de baculovirus (Biomol, Hamburgo, Alemania N° de Cat. 4-331). El sustrato péptido marcado con fluorescencia sintetizado contenía (5(6)-carboxifluoresceína)-RPRAATF-NH₂. El péptido sustrato fosforilado y el péptido sustrato no fosforilado se separaron con tecnología de chip de laboratorio de Caliper Life Science basada en un método de microfluidics. El flujo total de fluido se estableció en el chip mediante la aplicación de un vacío de unos pocos psi (kg/cm²) al pocillo de residuos transportando el fluido de diversas fuentes a través de canales de interconexión. Debido a que el grupo fosforilado está cargado doblemente negativo, bajo el flujo hidrodinámico impulsado por la presión y el flujo impulsado por la tensión dentro del campo eléctrico, el sustrato péptido marcado con fluorescencia y su producto de fosforilación aparecen en diferentes momentos en la ventana de detección al punto de detección. Puede determinarse así el gasto de sustrato como el cociente entre el área pico del producto y la suma del área pico del sustrato y área pico del producto.

La reacción enzimática se llevó a cabo en un tampón que contenía Tris-HCl (pH 7,4) 25 mM, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,03%. La enzima se pre-incubó con el compuesto de ensayo durante 30 min a 24° C. La reacción de la quinasa se inició mediante la adición de la mezcla de sustrato que contenía el sustrato péptido (concentración final 1 µM) y ATP (concentración final 10 µM). Después de 60 min de incubación a 37 °C, la reacción enzimática se terminó añadiendo un tampón que contenía Hepes 100 mM (pH 7,4) y EDTA 35 mM.

Para la determinación de la respuesta a la dosis de los compuestos, se diluyó una solución madre de DMSO 10 mM y se ensayó en una serie de diluciones de tres veces de diez puntos, ejecutada en duplicado comenzando a una concentración final de 30 µM. Los datos fueron analizados utilizando un ajuste de curva de cuatro parámetros con un mínimo y un máximo fijo que se definen experimentalmente como los promedios de los controles positivos y negativos en cada una de las placas. Los valores de CI₅₀ (en µM (micromol/litro)) para la inhibición de SGK-1 determinados en este ensayo se dan en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de CI_{50} para la inhibición de la actividad enzimática de SGK-1 por los compuestos de los ejemplos

Nº de ejemplo	CI_{50} [μ M]		Nº de ejemplo	CI_{50} [μ M]
1	0,003		12	0,004
2	0,439		13	0,003
3	0,496		14	0,003
4	0,419		15	0,002
5	0,005		16	0,002
6	0,002		35	0,001
7	0,002		42	0,413
8	0,196		43	1,050
9	0,003		45	0,047
10	0,013		46	0,002
11	0,002			

B) Determinación del efecto sobre la fosforilación dependiente de SGK-1 de GSK3beta en células U2OS

Se ha demostrado que la glucógeno sintasa quinasa 3beta (GSK3beta) es una diana de fosforilación de SGK-1 (Sakoda, H., Gotoh, Y., Katagiri, H., Kurokawa, M., Ono, H., Onishi, Y., Anai, M., Ogihara, T., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Abe, M., Shojima, N., Kikuchi, M., Oka, Y., Hirai, H., Asano, T.; Differing roles of Akt and serum- and glucocorticoid-regulated kinase in glucose metabolism, DNA synthesis, and oncogenic activity. J. Biol. Chem. 278 (2003), 25802-25807). Se determinó la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la actividad enzimática de la quinasa I regulada por suero y glucocorticoides (SGK-1) en un ensayo celular que mide la fosforilación dependiente de SGK-1 de GSK3beta en células U2OS (ATCC HTB-96) que sobre-expresan SGK-1 y GSK3beta recombinantes después de transfección con virus recombinantes de BacMam.

Las células U2OS fueron cultivadas en 1:1 medio de Eagle modificado por Dulbecco / F12 de Ham y suero fetal de ternero al 10% inactivado por calor (FCS Gold) a 37 °C, 7% de CO_2 y 95% de humedad relativa. Las células fueron cosechadas y mezcladas con el virus de BacMam que contenía constructos de expresión para SGK-1 humana (aminoácidos S61 - L431 con la serina 422 reemplazada por aspartato) en una MOI (multiplicidad de infección) de 50 y virus de BacMam que contenía constructos de expresión para GSK3beta humana en una MOI de 125. Se inoculó la suspensión celular mezclada con virus de BacMam en placas μ CLEAR (Greiner) de 96 pocillos a 3×10^4 células por pocillo en 250 μ L de medio. Para reducir la fosforilación de fondo de la GSK3beta por AKT, se añadió 1 μ L de un inhibidor selectivo de Akt (concentración final 2 μ M). Se añadió 1 μ L de una disolución del compuesto de ensayo en la concentración final de 250 x. Las células se incubaron a 37 °C, 7% de CO_2 y 95% de humedad relativa. Después de 6 h, el medio fue aspirado y se añadieron 50 μ L de disolución de fijación (3,7% paraformaldehído en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) durante 10 min. Después de separar la disolución de fijación, las células fueron permeabilizadas añadiendo 200 μ L de PBT (Tritón X-100 al 0,2% en PBS) a cada uno de los pocillos durante 5 min. Después de separar el PBT, las células fueron bloqueadas con la adición de 200 μ L de disolución de bloqueo (albúmina de suero bovino al 1% en PBS) por pocillo. Se separó la disolución de bloqueo y se añadieron 50 μ L de anticuerpo primario (anti-fosfo-GSK-3beta de conejo (Ser9) y anti-GSK-3beta de ratón) durante 1 h. Después de lavar las células 3 veces con PBS, se añadieron 50 μ L de anticuerpo secundario (IgG anti-conejo de cabra Alexa Fluor 594 e IgG anti-ratón de cabra Alexa Fluor 488) y se incubaron durante 1 h en la oscuridad. Después de lavar las células 3 veces con PBS, se añadieron 200 μ L de PBS. Se midieron las señales de fluorescencia con un ImageXpress MICRO (Molecular Devices). Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando la relación de GSK3beta fosforilada a GSK3beta total para compensar efectos inespecíficos y se dan en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de CI_{50} para la inhibición de la fosforilación dependiente de SGK-1 de GSK3beta en células U2OS por los compuestos de los ejemplos

Nº de Ejemplo	CI_{50} [μ M]		Nº de Ejemplo	CI_{50} [μ M]
1	1,4		14	2,9
5	0,63		15	2,4
6	2,1		16	1,5
7	2,6		35	0,69
12	1,5			

C) Ensayo electrofisiológico funcional para la determinación de la activación dependiente de SGK-1 de corrientes de ENaC en monocapas de células A6

SGK-1 está aumentada en células A6 en respuesta a la inducción de un choque hipo-osmótico (Alvarez de la Rosa et al.; J. Gen. Physiol. 124 (2004), 395-407). Como consecuencia de la inducción de SGK-1, la función de ENaC en la membrana plasmática está aumentada y el efecto de los inhibidores de SGK-1 en la expresión superficial de ENaC funcional puede ser investigado con la tecnología de la cámara de Ussing.

- 5 Materiales y métodos para las medidas de la cámara de Ussing de células A6: se utilizó la línea celular renal de *Xenopus laevis* A6 (Rafferty, K. A.; Mass culture of amphibia cells: methods and observations concerning stability of cell type. En: Biology of Amphibian Tumors, editado por M. Mizell. Nueva York: Springer-Verlag, 1969, págs. 52-81) para los experimentos. Las células se cultivaron en frascos de cultivo celular (Nunc) a 28 °C en una atmósfera humidificada con 4% de CO₂. El medio de cultivo contenía una mezcla 7:3 de L-15 de Leibovitz (Sigma-Aldrich) /
- 10 medio de Coon (Sigma-Aldrich) suplementado con suero bovino fetal al 10% (PAA), 20% de agua estéril, NaHCO₃ 25 mM (Sigma-Aldrich), 100 U/ml de penicilina (PAA) y 100 µg/ml de estreptomicina (PAA). La osmolalidad del medio fue de 270 mOsm/kg de H₂O). Las células fueron separadas con acutasa (PAA) y sembradas para mediciones electrofisiológicas en insertos de filtro transwell (de poliéster, poros de 0,4 µm de tamaño, Corning) con una densidad de 0,4x10⁶ células/filtro. Las células se cultivaron durante 7-10 días, y se identificaron monocapas de
- 15 células A6 confluentes por las mediciones de resistencia repetitivas en medio de cultivo celular utilizando un óhmetro EVOM² (World Precision Instruments). Las monocapas con una resistencia > 10 kOhm se consideraron confluentes. Los filtros con células A6 confluentes fueron transferidos a una cámara de Ussing continuamente perfundida, y se midieron los parámetros electrofisiológicos en condiciones de circuito abierto utilizando un amplificador de pinza transepitelial (EP Design). Se calculó la corriente de circuito corto (I_{sc}) mediante la ley de Ohm. Las disoluciones de
- 20 Ringer para los experimentos de la cámara de Ussing contenían NaCl: 122 mmol/l (iso-osmótico = 260 mOsm/kg de H₂O) u 82 mmol/l (hipo-osmótico = 180 mOsm/kg de H₂O); KHCO₃: 2,5 mmol/l; CaCl₂: 1 mmol/l; MgCl₂: 1 mmol/l; y glucosa: 5 mmol/l. El pH se ajustó a 8,2. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente. Se empleó la amilorida, un inhibidor del transporte iónico dependiente del canal epitelial de Na⁺ (ENaC), a una concentración de 25 µM.
- 25 Para evaluar los efectos de los inhibidores de SGK en las corrientes transepiteliales mediada por ENaC, monocapas de A9 se equilibraron primero durante 5 min con solución de Ringer isoosmótica tanto desde el lado luminal como desde el lado basolateral de la capa de células. La amilorida se aplicó al lado luminal para establecer la corriente basal dependiente de ENaC (I_{sc}_{basal}). Entonces las capas celulares fueron perfundidas desde el lado basolateral durante 10 min con compuestos en tampón isotónico o tampón isotónico de control. Se estimuló la señalización de
- 30 SGK que conducía a un aumento en la actividad de ENaC y subsiguiente aumento en I_{sc} por la aplicación de solución de Ringer hipo-osmótica durante 45 min a ambos lados de la capa de células A6. Se determinó el I_{sc} dependiente de ENaC después del choque hipo-osmótico (I_{sc}_{hipo}) mediante la aplicación de amilorida al final del experimento. Los cambios totales de I_{sc} sensibles a la amilorida se calcularon como ΔI_{sc} = I_{sc}_{hipo} - I_{sc}_{basal}. El protocolo experimental permite detectar y excluir compuestos con un efecto intrínseco en ENaC, sin embargo, no
- 35 hubo efecto directo alguno sobre ENaC de los compuestos en investigación. La inhibición de ΔI_{sc} por los compuestos de ensayo se determinó en relación con el ΔI_{sc} medido con monocapas de control que no fueron tratadas con el compuesto de ensayo. El valor de CI₅₀ se determinó ajustando los datos a la ecuación general de dosis-respuesta.

Para el compuesto del Ejemplo 1, en este ensayo se determinó un valor de CI₅₀ de 2,1 µM.

- 40 D) Determinación del efecto sobre la diferenciación hipertrófica de los condrocitos en células de ratón condrogénicas ATDC5

El ensayo de células ATDC5 se utilizó como un modelo in vitro para determinar los efectos de los compuestos de la invención sobre la diferenciación hipertrófica de los condrocitos mediante la monitorización de los niveles de expresión de colágeno tipo X (Col10a1) como marcador específico de la hipertrofia de los condrocitos.

- 45 Antecedentes: las células ATDC5 son una línea clónica de células embrionarias de ratón derivada de células de teratocarcinoma multipotentes AT805 (Atsumi T, Miwa Y, Kimata K, Ikawa Y.; A chondrogenic cell line derived from a differentiating culture of AT805 teratocarcinoma cells. Cell Differ. Dev. 30 (1990), 109-116). Las células pueden sufrir una diferenciación celular condrogénica dependiente de la insulina, lo que implica fases de diferenciación específicas partiendo de una fase indiferenciada, subconfluente, una fase de condensación, una fase de formación
- 50 de nódulos de cartílago y una fase de calcificación en el espacio de 45 días de cultivo in vitro. La diferenciación condrogénica puede demostrarse midiendo la expresión del colágeno principal del cartílago (Col2a1) y agregano (AGC1) y con tinción de glucosaminoglicano con azul de Alcian dentro de las dos semanas después de la diferenciación desencadenada por la insulina, y la diferenciación hipertrófica puede monitorizarse mediante la expresión del colágeno tipo X (Col10a1), un marcador específico de hipertrofia de condrocitos dentro de 21 días de
- 55 cultivo in vitro. (Shukunami C, Shigeno C, Atsumi T, Ishizeki K, Suzuki F, Hiraki Y.; Chondrogenic-differentiation of clonal mouse embryonic cell line ATDC5 in vitro: differentiation-dependent gene expression of parathyroid hormone

(PTH)/PTH-related peptide receptor. J. Cell. Biol. 133 (1996):457-468). Se sabe que el factor de crecimiento BMP-2 estimula la diferenciación celular y puede estimular la diferenciación de fase temprana y fase tardía de ATDC5 (Shukunami C, Ohta Y, Sakuda M, Hiraki Y.; Sequential progression of the differentiation program by bone morphogenetic protein-2 in chondrogenic cell line ATDC5. Exp. Cell Res. 241 (1998), 1-11). La hormona tiroidea triyodotironina (T3) fomenta la diferenciación hipertrófica de condrocitos de la placa de crecimiento (Robson H, Siebler T, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR; Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. Endocrinology. 141 (2000):3887-3897). La adición de BMP2 y T3 puede acelerar la diferenciación hipertrófica de ATDC5, conduciendo a la expresión de la inducción fuerte de Col10a1 entre los días 10-14. Se añadieron inhibidores de SGK a células ATDC5 en diferenciación durante 14 días y se cuantificó la expresión génica de Col10a1 para determinar los efectos sobre la diferenciación hipertrófica de los condrocitos.

Descripción del ensayo celular: las células ATDC5 se mantuvieron en frascos de cultivo de tejidos de 300 cm² en DMEM/F12 de Ham + FCS al 5% suplementado con 10 µg/ml de transferrina humana, selenita de sodio 30 nM y kanamicina a 50 µg/ml y se cultivaron a 37 °C en 5% de CO₂ en 95% de aire. Para iniciar la diferenciación celular, se revistieron 9,9 x 10⁴ células en placas de 24 pocillos y se cultivaron durante 2 días. Se intercambió el medio con DMEM/F12 de Ham + FCS al 5% suplementado con 10 µg/ml de transferrina humana, selenita de sodio 30 nM, 50 µg/ml de ácido ascórbico y 1 µg/ml de BMP2. El ensayo se realizó por triplicado, los compuestos se añadieron en DMSO al 10%, y el medio se cambió cada 2-3 días incluyendo la suplementación del compuesto. En el día 7 después del inicio de la diferenciación celular, se utilizó T3 1 µM como suplemento adicional en el cultivo celular.

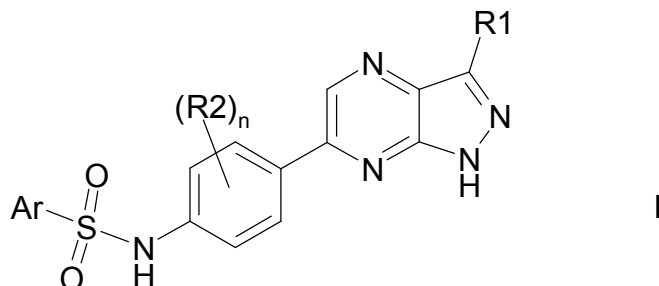
Después de dos semanas de cultivo celular, se aisló el ARN y se convirtió en ADNc para determinar la expresión génica mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Las células fueron lisadas en 600 µl de tampón RLT (Qiagen) y se aisló el ARN total mediante el kit de aislamiento de ARN RNA-easy Mini RNA isolation Kit (Qiagen) que se ejecutó en un sistema de Qiacube (Qiagen) según las instrucciones del suministrador. Se aisló el ARN en 30 µl de agua pura y el contenido de ARN se midió por espectroscopía UV (Nanodrop, Peqlab). Para la síntesis de ADNc, 50 ng de ARN total fueron sometidos a transcripción inversa utilizando el kit de transcripción High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, número de producto 4368813) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se creó una reacción de 20 µl, que contenía dNTPs 4 mM, cebadores aleatorios, inhibidor de RNasa y 1 µl de MultiScribe transcriptasa de inversión y se incubó durante 10 min a 25 °C, 120 minutos a 37 °C, y 5 min a 85 °C.

PCR cuantitativa en tiempo real: se realizó una reacción de Taqman Fast PCR en un volumen de 20 µl con Taqman Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems, número de producto 4444965) y ensayos de expresión génica de Taqman Gene Expresión para RPL37a (Applied Biosystems, número de producto Mm01253851_g1) como gen housekeeping y Col10a1 (Applied Biosystems, número de producto Mm00487041_m1) para la expresión de colágeno tipo X. En síntesis, se combinaron 2 µl de la reacción de ADNc con 10 µl 2 x de Taqman Fast Advanced Master Mix, 1 µl de Taqman Gene Expresión Assay que contenía cebadores, una sonda Taqman de unión de surco menor marcada con 5'-Fam de acuerdo con las instrucciones del fabricante en placas de 96 pocillos de ciclado térmico rápido. Se ejecutaron 40 rondas de amplificación en un sistema de Viiia7 Real Time PCR (Applied Biosystems), con 1 s a 95 °C para la desnaturalización y 20 s a 60 °C para la unión/extensión. Se recogieron los datos de fluorescencia y se convirtieron en valores de Ct y se calcularon los valores expresados basados en el método comparativo de Ct (Nat. Protoc. 3 (2008), 1101-1108); analizando datos de PCR en tiempo real por el método comparativo de C(T).

Para el compuesto del Ejemplo 6, en esta prueba para la inhibición de la expresión de colágeno tipo X se determinó un valor de Cl₅₀ de 0,559 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y que están unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

10 n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, -alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18;

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

15 R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN,

20 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, que junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 8 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇),

25 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie compuesta por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

30 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R16 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

R17 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes,

- 5 o R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forma un heterociclo saturado, monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R18 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 10 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes,

- 15 o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico, con 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

- 20 R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇);

R23 y R24 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

- 25 Het es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo, idénticos o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

- 30 2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- 35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico con 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, alquilo(C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-O-R18;

- 40 R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, -alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 y -CN,

- 5 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo de 5 miembros a 7 miembros insaturado que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido o está no sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄),

- 10 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forma un heterociclo saturado monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 15 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde el fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R18 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 20 R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇);

- 25 o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);

R23 y R24 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

- 30 R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

- 35 en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

- 40 3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico con 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos a través de un átomo de carbono del anillo, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

5 n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

10 R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN,

15 y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo de 5 miembros a 7 miembros insaturado que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄),

20 o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico, con 5 miembros o 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R11 y R12, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo, seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

25 R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en -cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

30 o R19 y R20, junto con el átomo de nitrógeno que les porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R19 y R20, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional de anillo, seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄);

35 R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

40 en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

4. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R10 idénticos o diferentes;

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ y -CN,

y dos grupos R10 unidos a átomos de carbono del anillo adyacente en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 átomos de oxígeno como heteroátomos del anillo, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R21 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R22 se selecciona de la serie que consiste en alquilo(C₁-C₄);

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

Het es un heterociclo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos, seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

5. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 5-cloro-2-hidrazino-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 8-cloro-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, naftalen-1-ilo, 2,4,6-tricloro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4,5-tricloro-fenilo, 5-cloro-2,4.-difluorofenilo, 2,3,4-tricloro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-acetilamino-2-metil-fenilo, 2-metil-5-nitro-fenilo y 2-nitro-4-trifluorometil-fenilo;

5 n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

10 R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en -cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

15 Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

20 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

6. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

25 Ar se selecciona de la serie que consiste en 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 5-cloro-2-hidrazino-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, naftalen-1-ilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-acetilamino-2-metil-fenilo, 2-metil-5-nitro-fenilo y 2-nitro-4-trifluorometil-fenilo;

30 n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

R1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 y alquilo(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -alquilo(C₁-C₄);

R11 y R12 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

35 R13 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₄);

R14 y R15 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het y -alquil(C₁-C₄)-Het, en donde fenilo y Het están ambos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes;

R30 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄);

Het es un heterociclo monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que comprende 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo;

5 en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

7. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₁ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄).

8. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₁ se selecciona de la serie que consiste en -N(R₁₁)-R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -N(R₁₃)-S(O)₂-R₁₅ y -N(R₁₃)-C(O)-NH-R₁₄.

9. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona de la serie que consiste en:

N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
2,5-dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
20 2,5-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-hidrazino-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
25 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-2-fluoro-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
2,5-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
5-cloro-2-fluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
30 5-cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2-ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
2-cloro-5-metoxi-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
35 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamida,
40 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-1,3-dimetil-pirazolo-4-sulfonamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopropanocarboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tetrahidropirano-4-carboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]piperidino-4-carboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclopentanocarboxamida,
45 2,3-dicloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-2-fenil-acetamida,
N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]tiofeno-3-carboxamida,
4-cloro-N-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]benzamida,
50 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-tricloro-bencenosulfonamida,
55 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,

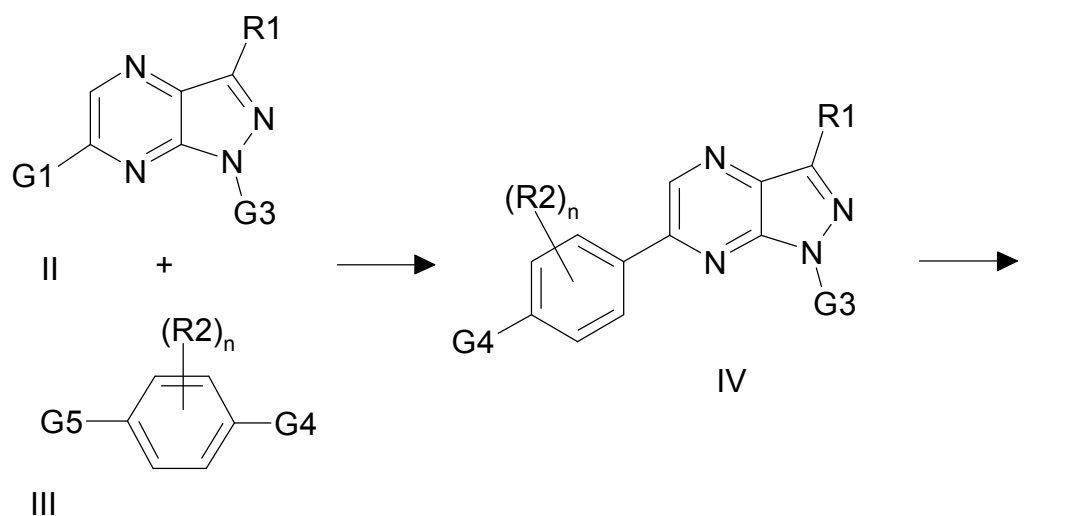
- 5 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-2,4-difluoro-fenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-2,4-difluoro-
 5 bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[4-[3-[(5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-1,3-dimetil-pirazol-4-
 sulfonamida,
 2,4,5-trifluoro-N-[4-[3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-5-ciano-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 10 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 1-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]-3-(3-piridil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-[6-[4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]urea,
 15 2-cloro-N-[4-[3-[[2-cloro-4-trifluorometil-fenil]sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]-4-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-[4-(1-naftilsulfonilamino)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 2,4,6-tricloro-N-[4-[3-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]fenil]bencenosulfonamida,
 N-[3-metil-4-[[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]sulfamoil]fenil]acetamida,
 20 2-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-nitro-bencenosulfonamida, y
 N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida.

10. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, en donde R1 es -N(R11)-R12 y R11 y R12 son hidrógeno.

- 25 11. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea uno de los siguientes compuestos:

- 30 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,6-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,4,5-tricloro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-tricloro-bencenosulfonamida,
 35 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida, y
 N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 en donde los compuestos excluidos se excluyen como los compuestos libres.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,



que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II y un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IV, y convertir el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I, en donde $R1$, $R2$ y n en los compuestos de las fórmulas II, III y IV se definen como en el compuesto de la fórmula I o grupos funcionales están presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, el grupo $G1$ en el compuesto de la fórmula II es halógeno o un grupo sulfonyloxi, el grupo $G3$ en los compuestos de las fórmulas II y IV es hidrógeno o un grupo protector, el grupo $G4$ en los compuestos de las fórmulas III y IV es el grupo de la fórmula $Ar-S(O)_2-NH-$, en donde Ar se define como en el compuesto de la fórmula I o grupos funcionales están presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, o $G4$ es un grupo amino, un grupo amino protegido o un grupo precursor de un grupo amino, y el grupo $G5$ en el compuesto de fórmula III es un grupo trialquilestannilo o un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico cíclico.