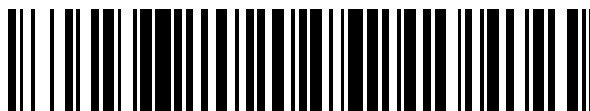


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 213**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/EP2014/054770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO2014140065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14711467 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2970259**

54 Título: **N-(4-(azaindazol-6-yl)-fenil)-sulfonamidas y su uso como compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

13.03.2013 EP 13305283

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

21.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAZARÉ, MARC;
HALLAND, NIS;
SCHMIDT, FRIEDEMANN;
KLEEMANN, HEINZ-WERNER;
WEISS, TILO;
SAAS, JOACHIM y
STRUEBING, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

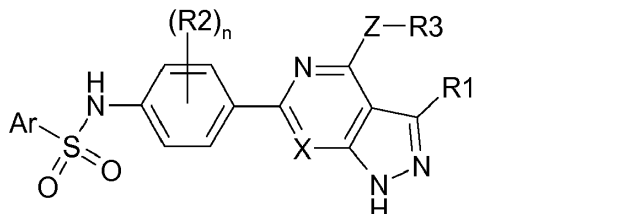
ES 2 618 213 T3

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-(azaindazol-6-il)-fenil)-sulfonamidas y su uso como compuestos farmacéuticos.

La presente invención se refiere a N-(4-(azaindazol-6-il)-fenil)-sulfonamidas de fórmula I,



5 en donde Ar, n, X, Z, R1, R2 y R3 tienen los significados indicados a continuación. Los compuestos de fórmula I son compuestos farmacológicamente activos valiosos que modulan la actividad de proteína quinasa, específicamente la actividad de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK), en particular la isoforma 1 de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK-1, SGK1), y son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que la actividad de la SGK es inadecuada, por ejemplo, trastornos de articulaciones degenerativos o procedimientos inflamatorios tales como la osteoartritis o reumatismo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar compuestos de fórmula I, su uso como compuestos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Debido a su importancia fisiológica, variedad y ubicuidad, las proteínas quinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica. Los estudios han mostrado que las aproximadamente 500 proteínas quinasas diferentes conocidas actualmente son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, regulación transcripcional, movilidad celular, crecimiento, diferenciación, división y destrucción. Actúan a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de diferentes aminoácidos en proteínas. Se han mostrado varios oncogenes que codifican proteínas quinasas, sugiriendo que las quinasas tienen una función también en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, a menudo por rutas entremezcladas complejas donde cada quinasa estará ella misma regulada por una o más quinasas.

Por consiguiente, la actividad de proteína quinasa aberrante o inadecuada puede contribuir al aumento de enfermedades asociadas con dicha actividad de quinasa aberrante.

La familia de proteína quinasas típicamente se clasifica en dos principales subfamilias, las proteína tirosina quinasas, que fosforilan restos de tirosina, y las proteína serina/treonina quinasas (PSTK) que fosforilan restos de serina y treonina. La subfamilia de PSTK es normalmente citoplasmática o está asociada con las funciones particulares de células, posiblemente anclándose a proteínas. La actividad aberrante de PSTK se ha implicado o se sospecha en una serie de patologías tales como la artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, pérdida ósea, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, las PSTK y sus rutas de transducción de señales asociadas son dianas importantes para el diseño de fármacos.

Las quinasas reguladas por suero y glucocorticoides, también denominadas quinasa regulada por suero/glucocorticoide, quinasa inducida por suero y glucocorticoides, quinasa inducible por suero y glucocorticoides o quinasa dependiente de suero y glucocorticoides, forman una familia de PSTK. Actualmente se conocen tres miembros, denominados SGK-1, SGK-2 y SGK-3. También se denominan SGKL (similares a SGK) y CISK (quinasa de supervivencia independiente de citoquinas). A nivel de proteínas, las tres isoformas muestran una homología de al menos 80% en su dominio catalítico. La SGK-1 se describió en 1993 por primera vez como un "gen temprano inmediato" en la línea de células de cáncer mamario de rata (Webster, M.K. et al., "Immediate-early Transcriptional Regulation and Rapid mRNA Turnover of a Putative Serine/Threonine Protein Kinase", *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 11482-11485). El ARNm de SGK-1 es expresado ubicuamente en casi todos los tejidos adultos y en varios tejidos embrionarios. La SGK-2 es expresada con la mayor abundancia en tejidos epiteliales tales como riñón, hígado, páncreas y otras áreas específicas del cerebro, mientras que la SGK-3 se detectó en todos los tejidos ensayados, específicamente en corazón y bazo de adulto (Kobayashi, T. et al., "Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum and glucocorticoid-induced protein kinase", *Biochem. J.* 1999, 344, 189-197).

Una característica que distingue a las SGK de muchas otras quinasas se basa en la regulación de la transcripción dependiente de estímulo estricta, localización celular y activación enzimática de la molécula (Firestone, G.L. et al., "Stimulus-Dependent Regulation of Serum and Glucocorticoid Inducible Protein Kinase (SGK) Transcription, Subcellular Localization and Enzymatic Activity", *Cell. Physiol. Biochem.* 2003, 13, 1-12). Se conoce una variedad de estímulos que inducen y activan la SGK-1. Estos incluyen mineralocorticoides, gonadotropinas, 1,25(OH)2D3, p53, cambios osmóticos, hipotónicos y de volumen celular, y citoquinas tales como GM-CSF, TNF-alfa y TGF-beta

(revisado en Lang, F. et al., "(Patho)physiological Significance of the Serum- and Glucocorticoid-Inducible Kinase Isoforms", *Physiol. Rev.* 2006, 86, 1151-1178). En otras rutas de señalización dependientes del crecimiento, la SGK es inducida por el suero, insulina e IGF-1, FSH, factor de crecimiento derivado de fibroblastos y plaquetas de la cascada de señalización de Erk y TPA (revisado en Lang, F. et al., *Physiol. Rev.* 2006, 86, 1151-1178). También se sabe que la SGK-1 es activada en cambios patológicos tales como lesión cerebral isquémica (Imaizumi, K. et al., "Differential expression of sgk mRNA, a member of the Ser/Thr protein kinase gene family, in rat brain after CNS injury", *Mol. Brain Res.* 1994, 26, 189-196), fibrosis pulmonar (Warntges, S. et al., "Excessive Transcription of the Human Serum and Glucocorticoid Dependent Kinase hSGK1 in Lung Fibrosis", *Cell. Physiol. Biochem.* 2002, 12, 135-142) o fibrosis cardiaca (Funder, J., "Mineralocorticoids and Cardiac Fibrosis: The Decade in Review", *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001, 28, 1002-1006).

Con el fin de convertirla en su forma funcional, la SGK-1 requiere la activación por fosforilación. Esta es mediada por una cascada de señalización que implica el fosfatidilinositol 3 (PI-3) quinasa y las quinasas dependientes de fosfoinositida 3 PDK1 y PDK2. La activación de SGK-1 a través de la ruta de señalización de la PI-3 quinasa se sabe que es una respuesta a la insulina, IGF y factores de crecimiento. Para la activación de la fosforilación de dos restos de aminoácidos, es necesaria la treonina²⁵⁶ en el bucle T (mediada por PDK1) y la serina⁴²² en el resto hidrófobo de la proteína (catalizado por un PDK2 putativo) (revisado en Lang, F. et al., *Physiol. Rev.* 2006, 86, 1151-1178). Para la función de la SGK, hay una serie de estudios que muestran la influencia reguladora de SGK-1, SGK-2 y SGK-3 en canales de la membrana celular. Se mostró que el canal de Na⁺ epitelial (ENaC), el principal transportador para la reabsorción de Na⁺ regulada por mineralocorticoide en el túbulo renal, es una diana de la SGK-1, SGK-2 y SGK-3 (Faletti, C.J. et al., "sgk: an essential convergence point for peptide and steroid hormone regulation of ENaC-mediated Na⁺ transport", *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002, 282, C494-C500; Friedrich, B. et al., "The serine/threonine kinases SGK2 and SGK3 are potent stimulators of the epithelial Na⁺ Channel alpha, beta, gamma-ENaC", *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* 2003, 445, 693-696). La interacción del ENaC y SGK no es por fosforilación directa, sino debido a la inactivación de la ubiquitina ligasa Nedd4-2 (Debonneville, C. et al., "Phosphorylation of Nedd4-2 by Sgk1 regulates epithelial Na⁺ channel cell surface expression", *EMBO J.* 2001, 20, 7052-7059) como resultado de la fosforilación por la SGK. Como resultado, la cantidad y tiempo de permanencia del ENaC en la membrana celular aumenta (Staub, O. et al., "Regulation of stability and function of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by ubiquitination", *EMBO J.* 1997, 16, 6325-6336). Se ha mostrado también que el canal de potasio medular exterior renal (ROMK1) y el intercambiador de sodio-hidrógeno 3 (NHE3) son regulados indirectamente por la SGK, por el factor de regulación de intercambio de Na⁺/H⁺ 2 (NHERF2) como una molécula intermedia (Yun, C.C. et al., "Glucocorticoid Activation of Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 3 Revisited. The Roles of SGK1 and NHERF2", *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 7676-7683; Yun, C.C., "Concerted Roles of SGK1 and the Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor 2 (NHERF2) in Regulation of NHE3", *Cell. Physiol. Biochem.* 2003, 13, 29-40). Además, también se ha mostrado que SGK influye en la corriente de K⁺ dependiente del canal Kv1.3 (Gamper, N. et al., "IGF-1 up-regulates K⁺ Channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1", *Pflugers Arch.* 2002, 443, 625-634) y regula el transportador de aminoácidos SN1 y 4F2/LAT (Wagner, C.A. et al., "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.* 2000, 526.1, 35-46; Boehmer, C. et al., "Properties and regulation of glutamine transporter SN1 by protein kinases SGK and PKB", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 306, 156-162). También se ha mostrado que SGK-1 tiene una función en la proliferación celular y homeostasia de electrolitos (Vallon, V. et al., "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.* 2005, 14, 59-66; Lang, F. et al., "Regulation of Channels by the Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase - Implications for Transport, Excitability and Cell Proliferation", *Cell. Physiol. Biochem.* 2003, 13, 41-50). Se cree que la SGK-1 regula varios mecanismos celulares que contribuyen a enfermedades. Por ejemplo, se ha mostrado que la SGK-1 media en la formación de fibronectina en la nefropatía diabética (Feng, Y. et al., "SGK1-mediated Fibronectin Formation in Diabetic Nephropathy", *Cell. Physiol. Biochem.* 2005, 16, 237-244). También se ha mostrado que la SGK1 media la retención de Na⁺ mediada por insulina, IGF-1, y aldosterona en la enfermedad renal y cardiovascular (Vallon, V. et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005, 14, 59-66; Lang, F. et al., *Cell. Physiol. Biochem.* 2003, 13, 41-50). Se ha mostrado además que la SGK1 es activada por pérdida de laforina en la enfermedad de Lafora, una forma genética de epilepsia mioclónica, inhibición de la SGK1 dando como resultado una reducción de la acumulación de glucógeno anormal y ofreciendo una forma de tratar la enfermedad de Lafora (Singh, P. K. et al., "Activation of serum/glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) underlies increased glycogen levels, mTOR activation, and autophagy defects in Lafora disease", *Mol. Biol. Cell* 2013, 24, 3776-3786).

La osteoartritis (OA) es una de las enfermedades articulares degenerativas y conduce en un estado avanzado a una pérdida de la función articular. Durante el transcurso crónico de la enfermedad, hay una destrucción del cartílago articular debajo del tejido óseo subyacente, que hace necesaria la cirugía de sustitución articular en pacientes afectados. Además de la destrucción del cartílago, también se pueden observar cambios en la membrana sinovial y los ligamentos. La enfermedad está acompañada temporalmente por procesos inflamatorios tales como artritis reumatoide, pero difiere de esta. Las causas exactas de la enfermedad todavía son desconocidas, sin embargo, se cuestionan varios factores, tales como cambios metabólicos, estrés mecánico, trastornos genéticos o lesiones articulares. Independientemente del desencadenante original, la degradación del cartílago articular ocurre como una característica patológica común de la OA. Una característica clave de la afección patológica de la OA es la escisión

proteolítica de colágenos y proteoglicanos. Simultáneamente se producen una serie de otros procesos tales como mecanismos de reparación anabólicos, rediferenciación de las células o muerte celular. Los mecanismos moleculares exactos subyacentes en estos procesos todavía se entienden poco.

5 El funcionamiento sano del cartílago adulto es creado por sus únicas propiedades biomecánicas, proporcionando tanto resistencia contra la presión alta 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 insertadas 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
10 consiste en una red que está formada de fibrillas de colágeno de tipo II, IX y XI. Los proteoglicanos, principalmente agrecano, están insertados en la ECM produciendo una capacidad de unión del agua osmótica extremadamente alta. La presión de agua generada en relación con las propiedades de la cadena principal 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 el tejido del cartílago articular. La función de la articulación afectada está restringida por o es perdida por este mecanismo. Además, aparecen varios parámetros sintomáticos tales como dolor durante el avance sintomático de la enfermedad. Los tratamientos actuales para la osteoartritis están limitados principalmente al alivio de las quejas sintomáticas. No es posible con el conocimiento actual una terapia causal basada en fármacos que conduzca a la menor degeneración del cartílago. Por lo tanto, hay una considerable necesidad de nuevos fármacos para la prevención y/o terapia de la osteoartritis.

20 Se ha mostrado, mediante análisis de expresión de genes comparativo de muestras de ARN celular total de cartílago sano y degenerado/en degeneración que la SGK-1 es expresada en el cartílago osteoartítico degenerado/degenerante, mientras que no es detectable en el cartílago articular sano (Bartnik, E. et al., "Use of a Serum/Glucocorticoid-regulated Kinase", documento WO 2006/061130). Además, experimentos adicionales dieron pruebas de la implicación causal de la SGK en la patogénesis de cambios degenerativos del cartílago (Bartnik, E. et al., documento WO 2006/061130). Como conclusión de estos estudios, la SGK-1 está implicada específicamente en afecciones patológicas del cartílago, por ejemplo, en el contexto de la artritis reumatoide o la osteoartritis, en particular en el contexto de la osteoartritis, y por lo tanto, representa una molécula clave que induce procesos de degradación del cartílago. Debido a la alta homología entre los miembros de la familia de SGK, se supone que también se aplica a la SGK-2 y SGK-3.

30 La identificación de estas relaciones permite el descubrimiento de fármacos para la prevención o terapia de cambios degenerativos del cartílago, determinando el efecto de potenciales fármacos en la actividad de SGK y/o los niveles de SGK por métodos de ensayo conocidos. La implicación causal de la SGK en la patogénesis de la enfermedad articular degenerativa permite una investigación centrada para los agentes terapéuticos que se dirijan a mecanismos reguladores para el restablecimiento de la fisiología celular normal del cartílago. En las articulaciones de embriones de ratón se detectó ARNm de SGK-1 específicamente en condrocitos hipertrofos, pero no en células proliferativas. La función de la SGK-1 en este modelo de desarrollo esquelético y osificación endocondral muestra que la aparición 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 degradación. La expresión de la SGK-1 en el cartílago osteoartítico es, por lo tanto, un proceso que causa o promueve la patología de la OA. Debido a sus propiedades reguladoras, la SGK-1 podría ser una molécula clave para la inducción de cambios patológicos tempranos en el cartílago, así como para las actividades degradativas posteriores. Por lo tanto, la SGK-1 es una diana relevante para la intervención farmacológica en la osteoartritis.

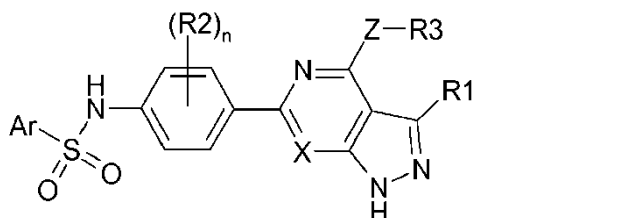
45 Para estudiar específicamente la función de la SGK-1 durante la diferenciación del cartílago, la SGK-1 fue expresada en exceso en células ATDC5 murinas. En estos experimentos, se demostró claramente que el exceso de expresión de SGK-1 produce inhibición de la síntesis de cartílago. Tanto la cantidad de ARNm de proteoglicano, así como de agrecano teñida con azul alcian se redujo significativamente. Sin embargo, una forma de SGK-1 deficiente de quinasa, no tenía efecto negativo en esos parámetros. En relación con el efecto de SGK-1 en el cartílago articular con enfermedad OA, se pueden extraer varias conclusiones de estos experimentos. Por una parte, los condrocitos que expresan SGK-1 ya no son capaces de sintetizar suficiente matriz extracelular tal como proteoglicanos, que son esenciales para la función del tejido. Por otra parte, las células de cartílago son inhibidas para compensar, o reparar, los procesos de degradación aumentando la expresión de genes tales como del agrecano. Por lo tanto, se confirmó una función de la SGK-1 como una potencial causa y factor central de la patología de la OA. Por lo tanto, la SGK-1 representa una molécula diana muy relevante para el desarrollo de nuevos fármacos, para el tratamiento de cambios degenerativos del cartílago, en especial la osteoartritis.

55 En vista de la relevancia de la SGK-1 para diferentes procesos fisiológicos señalados antes, los inhibidores de la SGK-1 como los compuestos de la presente invención, se pueden usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de diferentes estados patológicos en los que la actividad de la SGK-1 tiene una función o que están asociados con una actividad inadecuada de la SGK-1, o en los que el médico desea una inhibición, regulación o modulación de la transducción de señales por la SGK-1, por ejemplo, trastornos articulares degenerativos y cambios degenerativos del cartílago, incluyendo osteoartritis, osteoartrosis, artritis reumatoide, espondilosis, condrolisis

después de traumatismo articular e inmovilización prolongada de articulación después de lesiones de menisco o rótula, rotura de ligamentos, trastornos del tejido conjuntivo tales como colagenosis, trastornos periodontales, alteraciones de cicatrización de heridas, diabetes incluyendo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión 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 glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y trastorno de excreción de electrolíticos, y cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios incluyendo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo, artritis, gota, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer. También se pueden usar inhibidores de la SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención, en el tratamiento del dolor incluyendo el dolor agudo tal como dolor después de lesiones, dolor posoperatorio, dolor asociado con un ataque agudo de gota y dolor agudo después de intervención de cirugía maxilar, y dolor crónico como dolor asociado con enfermedades musculoesqueléticas crónicas, dolor de espalda, dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide, dolor asociado con inflamación, dolor por amputación, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con neuritis, dolor asociado con carcinomas y sarcomas, dolor asociado con SIDA, dolor asociado con quimioterapia, neuralgia del trigémino, cefalea, migraña, cefalalgia, dolores neuropáticos y neuralgia postherpética por zóster. Los inhibidores de la SGK-1 tales como los compuestos de la presente invención, también se pueden usar en terapia tumoral para inhibir el crecimiento de células tumorales y metástasis tumoral, y para el tratamiento de trastornos crónicos del sistema locomotor, tales como artritis agudas y crónicas con relación inflamatoria, inmunológica o metabólica, artropatías, mialgias y trastornos del metabolismo óseo. Además, los inhibidores de SGK-1, tales como los compuestos de la presente invención, se pueden usar en el tratamiento de úlceras pépticas, especialmente en formas desencadenadas por estrés, en el tratamiento de acúfenos, en el tratamiento de infecciones bacterianas y en terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y atención, para contrarrestar el envejecimiento celular y el estrés y así aumentar la esperanza de vida y estado físico en los ancianos, en estados de excitabilidad neuronal incluyendo epilepsia y epilepsia mioclónica progresiva del tipo Lafora (enfermedad de Lafora), en el tratamiento del 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 consumo, fibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas. Se encuentran más detalles sobre la función fisiológica de la SGK en la bibliografía, por ejemplo, en los artículos mencionados de la bibliografía y otros. El documento WO2008/086854 describe 5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol y derivados de 5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indazol como inhibidores de la SGK para el tratamiento de la diabetes.

Por lo tanto, es deseable la identificación de compuestos pequeños que inhiban, regulen o modulen específicamente la transducción de señales por la SGK, y un objeto de la presente invención. Pero aparte de ser inhibidores de la SGK eficaces, es conveniente que dichos inhibidores también tengan otras propiedades ventajosas, por ejemplo, alta biodisponibilidad, estabilidad en el plasma e hígado, y selectividad frente a otras quinasas o receptores cuya inhibición o activación no se pretende. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de la SGK que inhiben eficazmente una actividad aberrante de la SGK en un contexto patológico y que tienen otras propiedades ventajosas, por ejemplo, alta biodisponibilidad, estabilidad en el plasma e hígado, y selectividad frente a otras quinasas y receptores en los que no se pretende influir de una forma agonista o antagonista. Este objetivo se logra proporcionando los nuevos compuestos de fórmula I que presentan excelente actividad inhibidora de la SGK-1 y son agentes favorables con alta biodisponibilidad y estabilidad en el plasma e hígado.

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



en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);

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

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

R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquilo(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R31 idénticos o diferentes;

10 R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquilo(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN,

y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en Ar, junto con los átomos de carbonos que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 8 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;

15 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

20 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes,

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

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

30 R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), and en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R15 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), fenilo y Het3, en donde el fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R17 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

35 R30 es un grupo cíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

40 R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R33)-R34, -CN y -C(O)-N(R35)-R36;

R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -alquil(C₁-C₄)-CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -CN, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R40)-R41, -C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) y -C(O)-N(R42)-R43;

45 R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het1 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 5 Het2 es un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

- 10 Het3 es un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 15 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 flúor.

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

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

- 30 Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualesquiera posiciones, con la condición de que el respectivo compuesto sea suficientemente estable y se adecuado como un compuesto farmacéuticamente activo. El prerrequisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéuticamente activo, se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, y salvo que se especifique otra cosa, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición, es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, un grupo alquilo puede no estar sustituido con sustituyentes flúor, es decir, no llevar sustituyentes flúor, o estar sustituido con sustituyentes flúor, en donde todos los grupos alquilo en los compuestos de fórmula I son independientemente unos de otros con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes flúor. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden llevar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden llevar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo con flúor también se aplican si el grupo lleva adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo, de un grupo -O-
- 45 alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor 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-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. Los ejemplos de grupos -O-alquilo sustituidos con flúor son trifluorometoxi (-O-CF₃), 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que puede contener en general uno o más sustituyentes flúor, como ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, que pueden estar incluidos en la definición del grupo o sustituyente, se puede mencionar el grupo CF₃ (trifluorometilo) o un grupo respectivo tal como -O-CF₃.

Las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de fórmula I están unidos a dos grupos adyacentes, o

conectados a dos grupos, y se pueden considerar como grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo), como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por lo tanto, dichos grupos también pueden ser lineales o ramificados, los enlaces de los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y pueden empezar desde el mismo átomo de carbono o átomos de carbono diferentes y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con flúor independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Los ejemplos de dichos grupos alquilo divalentes son $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Los ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes flúor, o 1, 2, 3 o 4 sustituyentes flúor, o 1 o 2 sustituyentes 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 3, 4, 5, 6 o 7. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, y salvo que se especifique otra cosa, los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo, con grupos metilo, que pueden estar situados en cualquiera de las posiciones, es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido con alquilo (C_1-C_4), es decir, no llevar sustituyentes alquilo (C_1-C_4), o estar sustituido con sustituyentes alquilo (C_1-C_4), en donde todos los grupos cicloalquilo en los compuestos de fórmula I son independientes unos de otros con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes alquilo (C_1-C_4). Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, incluyendo los sustituyentes alquilo (C_1-C_4), que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo, y salvo que se especifique otra cosa, los grupos cicloalquilo pueden estar además sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo (C_1-C_4), es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido con sustituyentes flúor, es decir, no llevar sustituyentes flúor, o estar sustituido con sustituyentes flúor, en donde todos los grupos cicloalquilo en los compuestos de fórmula I son independientes unos de otros con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes flúor. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexiol. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los ejemplos de grupos $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ son ciclopropilmetilo-, ciclobutilmetilo-, ciclopentilmetilo-, ciclohexilmetilo-, cicloheptilmetilo-, 1-ciclopropiletilo-, 2-ciclopropiletilo-, 1-ciclobutiletilo-, 2-ciclobutiletilo-, 1-ciclopentiletilo-, 2-ciclopentiletilo-, 1-ciclohexiletilo-, 2-ciclohexiletilo-, 1-cicloheptiletilo-, 2-cicloheptiletilo-. En una realización de la invención, un grupo $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ en uno cualquiera o más de los casos en que aparece dicho grupo, independientemente de cualquier otro caso en que aparece, es un grupo $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$, en otra realización un grupo $-\text{CH}_2\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$. En el grupo $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$, e igualmente en todos los demás grupos, el guion terminal indica el enlace libre por el que se une el grupo, y por lo tanto, indica por que subgrupo está unido un grupo compuesto de subgrupos.

En grupos fenilo sustituidos, que incluyen grupos fenilo que representan Ar, por ejemplo, los sustituyentes pueden encontrarse en cualesquiera posiciones. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados 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 situados 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 lleva cuatro sustituyentes, algunos de ellos pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar situados 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 lleva diferentes sustituyentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido puede ser 1, 2, 3, 4 o 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, 2, en donde el número de sustituyentes en cualquier caso en que aparece de dicho grupo sustituido es independiente del número de sustituyentes en otros casos en que aparece.

En grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos Het1, Het2, Het3, los grupos heterocíclicos que representan Ar, grupos heterocíclicos R30 y otros anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I, tales como anillos formados por dos grupos junto con el átomo o átomos que los llevan, los miembros del

heteroanillo pueden estar presentes en cualquier combinación y situados en cualesquiera posiciones del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de fórmula I sean adecuados y suficientemente estables como compuesto farmacéuticamente activo. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I, no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo.

5 En otra realización de la invención, dos miembros del heteroanillo seleccionados de la serie que consiste en átomos de oxígeno y átomos de azufre, no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. En otra realización de la invención, dos miembros del heteroanillo seleccionados de la serie que consiste en átomos de nitrógeno que llevan un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, átomos de azufre y átomos de hidrógeno, no pueden estar presentes en posiciones
10 adyacentes del anillo en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. La elección de los miembros del heteroanillo en un anillo heterocíclico aromático está limitada por el prerrequisito de que el anillo es aromático, es decir, comprende un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en el caso de un monociclo o 10 electrones pi deslocalizados en el caso de un biciclo. Los heterociclos aromáticos monocíclicos son anillos de 5 miembros o 6 miembros, y en el caso de un anillo de 5 miembros, comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde este nitrógeno del anillo lleva un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, y en
15 el caso de un anillo de 6 miembros comprende uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, pero no átomos de oxígeno ni átomos de azufre como heteroátomos del anillo. Los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I pueden estar unidos por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, salvo que se especifique otra cosa en la definición del respectivo grupo, en donde un grupo heterocíclico puede estar unido por cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno adecuado, respectivamente en el anillo. En los grupos heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones.

El número de heteroátomos en el anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico en los compuestos de fórmula I, el número de miembros del anillo que pueden estar presentes, y el grado de saturación, o de
25 hidrogenación, 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 en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, por ejemplo, se especifica en las definiciones de los grupos individuales en los
30 compuestos de fórmula I. Los ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico, de los que pueden derivar los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluyendo, por ejemplo, Het1, Het2, Het3, grupos heterocíclicos que representan Ar, grupos heterocíclicos R30 y anillos formados por dos grupos junto con el átomo o los átomos que los llevan, y a partir de uno o más de los cuales se seleccionan cualesquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I, en una realización de la invención, con la condición de que el sistema de anillo esté comprendido por la definición del grupo, son oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahidrofurano, tiofeno,
35 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, tiepano, azepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, 2H-isoindol, 2-aza-espiro[4.4]nonano, 2-aza-espiro[4.5]decano, 2-aza-espiro[4.6]undecano, 2-aza-espiro[5.5]undecano, 3-aza-espiro[5.5]undecano, 6-aza-espiro[2.5]octano, 7-aza-espiro[3.5]nonano, 8-aza-espiro[4.5]decano, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, 1 H-bencimidazol, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina), 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano, 2-oxa-6-aza-espiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano, 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y [1,8]naftiridina, que pueden estar todos no
40 sustituidos o sustituidos en cualesquiera posiciones adecuadas como se especifica en los respectivos grupos en los compuestos de fórmula I, en donde el grado dado de insaturación es solo a modo de ejemplo, y en los grupos individuales también pueden estar presentes sistemas de anillos con un grado mayor o menor de saturación o insaturación como se especifica en la definición del grupo. Los átomos de azufre del anillo, en particular en heterociclos saturados o parcialmente insaturados, en general pueden llevar uno o dos grupos oxo, es decir, átomos de oxígeno con doble enlace (=O), y en dichos heterociclos, además de un átomo de azufre en el anillo, también puede estar presente un grupo S(O) (S(=O)) y un grupo S(O)₂ (S(=O)₂) como miembro del heteroanillo.
45
50
55

Como se ha mencionado, salvo que se especifique otra cosa en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I, los grupos heterocíclicos se pueden unir por cualquier átomo de carbono del anillo y átomo de
60 nitrógeno del anillo adecuado, por ejemplo, en el caso de grupos heterocíclicos que representan R30. Así, por ejemplo, entre otros un anillo de oxetano y un anillo de tietano pueden estar unidos por las posiciones 2 y 3, un anillo de azetidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de furano, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tiofeno y un

anillo de tetrahidrotiofeno por las posiciones 2 y 3, un anillo de pirrol y un anillo de pirrolidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de isoxazol y un anillo de isotiazol por las posiciones 3, 4 y 5, un anillo de pirazol por las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo de oxazol y un anillo de tiazol por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de imidazol y un anillo de imidazolidina por las posiciones 1, 2, 4 y 5, un anillo de tetrahidropirano y un anillo de tetrahidrotiopirano por las 5 posiciones 2, 3 y 4, un anillo de 1,4-dioxano por la posición 2, un anillo de piridina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperidina por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de morfolina y un anillo de tiomorfolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperazina por las posiciones 1 y 2, un anillo de pirimidina por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de pirazina por la posición 2, un anillo de azepano por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de benzofurano y un anillo de benzotiofeno por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-indol y un anillo de 2,3-dihidro-1H-indol por las 10 posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,3]dioxol por las posiciones 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzoxazol y un anillo de benzotiazol por las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-benzimidazol por las posiciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,4]dioxano por las posiciones 5, 6, 7 y 8, un anillo de quinolina por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de isoquinolina por las 15 posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina por las posiciones 1, 3 y 4, en donde los restos que resultan de los grupos heterocíclicos pueden estar todos no sustituidos o sustituidos en cualesquiera posiciones adecuadas como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno es en cualquiera de los casos en que aparece flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra 20 realización cloro, en donde todos los casos en que aparece el halógeno son independientes unos de otros.

La presente invención comprende todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula I, por ejemplo 20 todos los enantiómeros y diastereoisómeros incluyendo isómeros cis/trans. La invención igualmente comprende mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros que incluyen isómeros cis/trans, en todas las proporciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de 25 fórmula I, independientemente unos de otros, todos pueden tener configuración S o configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, ambos antipodas levorrotatorio y dextrorrotatorio, en forma enantioméricamente pura y forma esencialmente enantioméricamente pura, y en forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros en una relación molar 1:1, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere igualmente a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros, y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las proporciones. La invención también comprende todos los 30 isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula I en la forma pura y forma esencialmente pura, y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans se puede encontrar en anillos sustituidos. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, se puede llevar a cabo por resolución de una mezcla de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, o usando compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por reacciones estereoselectivas. 35 Opcionalmente, antes de una separación de estereoisómeros, se puede llevar a cabo una derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en cualquier etapa de un compuesto intermedio en el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales se pueden preparar preparando el racemato del compuesto de fórmula I y resolviéndolo en los enantiómeros por cromatografía líquida de alta presión en una fase quiral de acuerdo con procedimientos convencionales, o resolviendo el racemato de 40 cualquier compuesto intermedio en el transcurso de su síntesis por dicha cromatografía o por cristalización de una sal del mismo con una amina o ácido ópticamente activo y convirtiendo los enantiómeros del compuesto intermedio en las formas enantiómeras del compuesto final de fórmula I, o llevando a cabo una reacción enantioselectiva en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de 45 fórmula I.

Además de los compuestos libres de la fórmula I, es decir, compuestos en los que los grupos ácidos y básicos no están presentes en la forma de una sal, la presente invención comprende también sales de los compuestos de 50 fórmula I, en particular sus sales fisiológicamente aceptables, o sales toxicológicamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden formar en uno o más grupos ácidos o básicos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en restos heterocíclicos básicos. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I se pueden desprotonar en un grupo ácido mediante una base inorgánica u orgánica y usar, por ejemplo, en forma de las sales de metales alcalinos. Los compuestos de fórmula I que comprenden al menos un grupo básico también se pueden preparar y usar en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente 55 aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como sales con ácido clorhídrico y por lo tanto estar presentes en forma de los hidrocloruros, por ejemplo. Las sales en general se pueden preparar a partir de compuestos ácidos y básicos de fórmula I, por reacción con un ácido o base en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas, iones híbridos) además de las formas de sal mencionadas. La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de 60 fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero son adecuadas como compuestos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales

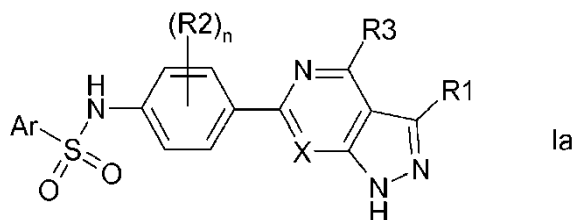
fisiológicamente aceptables, por ejemplo, mediante un intercambio de anión o intercambio de catión.

En una realización de la invención, un heterociclo aromático que representa el grupo Ar comprende 1 o 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes, en una realización 1 o 2 heteroátomos del anillo iguales 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 o 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, o es un heterociclo de 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo que son átomos de nitrógeno, en otra realización es un heterociclo de 5 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, cuyos heterociclos están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes. 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, cuyos heterociclos están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes. En una realización de la invención Ar es fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes, en otra realización Ar es fenilo el cual está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes en otra realización Ar es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes, y en otra realización Ar es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros que está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes. En otra realización, Ar está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R5 iguales o diferentes que pueden estar presentes en el grupo Ar es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1, en otra realización es 2, 3 o 4, en otra realización es 2 o 3, en otra realización es 3, en otra realización es 2.

En otra 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, X es N, y los compuestos de fórmula I son, por lo tanto, N-[4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-sulfonamidas. En otra realización de la invención, X es CH, y los compuestos de fórmula I, son por lo tanto N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-fenil]-sulfonamidas.

En el caso de que el grupo divalente Z esté directamente unido, el grupo R3 está directamente unido por un enlace sencillo al carbono del anillo en la posición 4 del sistema de anillos bicíclico representado en la fórmula I que lleva Z, y por lo tanto, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia, en donde Ar, n, X, R1, R2 y R3 son como se definen en los compuestos de fórmula I. En una realización de la invención, Z se selecciona de la serie

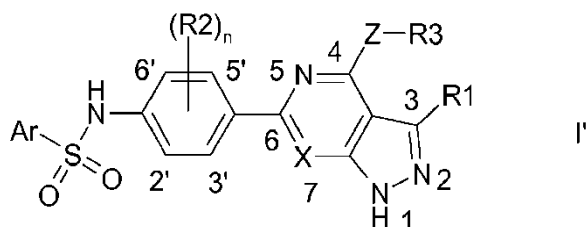


que consiste en un enlace directo, O y N(R10), en otra realización de la serie que consiste en un enlace directo y O, en otra realización de la serie que consiste en un enlace directo y N(R10), en otra realización de la serie que consiste en O, S y N(R10), en otra realización de la serie que consiste en O y N(R10), en otra realización Z es un enlace directo, en otra realización Z es O, es decir un átomo de oxígeno, en otra realización Z es S, es decir un átomo de azufre, y en otra realización Z es N(R10), es decir un átomo de nitrógeno que lleva el átomo o grupo R10.

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

(C₁-C₃), en otra realización es alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo. Como se aplica a los grupos alquilo en general, en todas estas realizaciones, un grupo alquilo que representa R1 o presente en R1, por ejemplo, el grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R1, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes flúor, es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes en el grupo alquilo, no está sustituido con sustituyentes flúor o está sustituido con sustituyentes flúor. En una realización, un grupo alquilo que representa R1 o presente en R1, por ejemplo, el grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes en el grupo alquilo, no está sustituido con sustituyentes flúor. En otra realización, un grupo alquilo que representa R1 o presente en R1, por ejemplo, el grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes en el grupo alquilo, está sustituido con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor.

En una realización de la invención, R2 se selecciona 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 -O-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en halógeno -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, en donde en todas estas realizaciones el alquilo puede estar sustituido con uno o más, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 o 5, o con 1, 2 o 3, sustituyentes flúor, como se aplica a los grupos alquilo en general. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R2 o presente en R2 es alquilo (C₁-C₃), en otra realización es alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo. En una realización, el halógeno que representa R2 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 no están unidos a grupos adyacentes representados en la fórmula I y que no llevan un grupo R2, llevan átomos de hidrógeno. Por lo tanto, en el caso de que el número n sea 0 y por lo tanto no esté presente el grupo R2, los cuatro átomos de carbono en las posiciones del anillo del grupo fenilo divalente representado en la fórmula I, que en la fórmula I' se indican como posiciones 2', 3', 5' y 6', llevan átomos de hidrógeno. En el 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 del anillo del grupo fenilo divalente representado en la fórmula I, las cuales en la fórmula I' se indican como 2', 3', 5' y 6', lleva el grupo R2 y los otros tres de dichos átomos de carbono llevan 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, las cuales en la fórmula I' se indican como 2', 3', 5' y 6', llevan los grupos R2 y los otros dos de dichos átomos de carbono llevan átomos de hidrógeno.



Los grupos R2 pueden estar presentes en cualesquiera posiciones del grupo fenilo divalente representado en la fórmula I, que en la fórmula I' se indican como 2', 3', 5' y 6'. Si hay presente un grupo R2, en una realización de la invención, el grupo R2 está presente en la posición que en la fórmula I' se indica como posición 2', que es equivalente a la posición 6', y en otra realización está presente en la posición que en la fórmula I' se indica como posición 3', que es equivalente a la posición 5'. Si hay presentes dos grupos R2, en una realización de la invención, los grupos R2 están presentes en las posiciones que en la fórmula I' se indican como posiciones 2' y 3', en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' se indican como posiciones 2' y 5', en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' se indican como posiciones 2' y 6', en otra realización en las posiciones que en la fórmula I' se indican como posiciones 3' y 5'.

En una realización de la invención, R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30, en otra realización de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y -alquil(C₁-C₄)-R30, en otra realización de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₈), en otra realización de la serie que consiste en H y R30, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈) y R30, en otra realización de la serie que consiste en R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en otra realización R3 es H, en otra realización R3 es alquilo (C₁-C₈), en otra realización R3 es R30, y en otra realización R3 es -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde en todas estas realizaciones el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes, y en donde, en una realización de la invención, todas estas realizaciones se aplican independientemente a compuestos de la fórmula I en la que Z es un enlace directo por una parte, y a los compuestos de fórmula I en los que Z se selecciona de la serie que consiste en O, S y N(R10) por otra parte, y por lo tanto R3 se puede definir así de forma diferente para dichos compuestos. Por ejemplo, en una realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30 en el caso de que Z se seleccione

de la serie que consiste en O, S y N(R10), en otra realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z se seleccione de la serie que consiste en O, S y N(R10), en otra realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30 en el caso de que Z se seleccione de la serie que consiste en O, S y N(R10), en otra realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z se seleccione de la serie que consiste en O, S y N(R10), en otra realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30 en el caso de que Z se seleccione de la serie que consiste en O, S y N(R10), y en otra realización R3 se selecciona de la serie que consiste en H y R30 en el caso de que Z sea un enlace directo, y R3 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈) y R30 en el caso de que Z se seleccione de la serie que consiste en O, S y N(R10), en donde en todas estas realizaciones el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes R31 que está opcionalmente presente en los grupos alquilo que representa R3, es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1, en donde independientemente de los grupos R31 un grupo alquilo que representa R3 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes flúor, como se aplica a los grupos alquilo en general. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₈) que representa R3 es alquilo (C₁-C₆), en otra realización es alquilo (C₁-C₄), en otra realización es alquilo (C₁-C₃), en otra realización es alquilo (C₁-C₂), cuyos grupos están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes y/o sustituyentes flúor. En una realización, el resto alquilo (C₁-C₄) en el grupo -alquil(C₁-C₄)-R30 que representa R3 es alquilo (C₁-C₃), en otra realización es alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo.

Si dos grupos R5 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono del anillo que los llevan forman un anillo de 5 miembros a 8 miembros, este anillo es al menos monoinsaturado, es decir, el anillo resultante contiene al menos un doble enlace dentro del anillo, cuyo doble enlace está presente entre dichos dos átomos de carbono adyacentes en el anillo aromático Ar que son comunes al anillo Ar y el anillo formado por los dos grupos R5, y debido a las reglas de nomenclatura para anillos condensados se considera como un doble enlace presente en ambos anillos. El anillo formado por los dos grupos R5 junto con los átomos de carbono que los llevan, puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el anillo formado contiene 1 o 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 anillos aromáticos bicíclico, por ejemplo un sistema de anillos de naftaleno, un sistema de anillos de quinolina, un sistema de anillos de isoquinolina o un sistema de anillos de benxotiofeno. En una realización de la invención, no más de dos sustituyentes R5 en Ar, junto con los átomos de carbono del anillo en Ar que los llevan, forman un anillo, es decir, en esta realización no más de un anillo formado por dos grupos R5 junto con los átomos de carbono del anillo en Ar que los llevan, está condensado con Ar. Si están presentes grupos R5 emparejados que forman un anillo, también pueden estar presentes grupos R5 individuales adicionales en Ar, por ejemplo, grupos tales como halógeno, alquilo (C₁-C₄) o -O-alquilo(C₁-C₄).

El caso en que dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan forman un anillo insaturado de 5 miembros a 8 miembros, se puede considerar en otros términos como dos grupos R5 que forman juntos un resto divalente que comprende una cadena de 3 a 6 átomos de carbono de los cuales 0, 1 o 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 adyacentes del anillo en Ar. Los ejemplos de dichos restos divalentes, de uno cualquier o más de los cuales se seleccionan dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar en una realización de la invención, son los restos -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-, los cuales pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes, y por lo tanto también pueden estar presentes, por ejemplo, como restos 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 R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, 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 se puede formar mediante los dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, es un anillo de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 6 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros, en otra realización de 6 miembros, en otra realización un anillo de 7 miembros. En una realización de la invención, el anillo que se puede formar mediante los dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, comprende 0 heteroátomos en el anillo, es decir es un anillo carbocíclico, y en otra realización comprende 1 o 2 heteroátomos en

el anillo iguales o diferentes. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R8 que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, en otra realización es 0.

5 En una realización de la invención, R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-N(R6)-R7 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 -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y en todas estas realizaciones dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado de 5 miembros a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes.

20 En una realización de la invención, R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-N(R6)-R7 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 -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno.

30 En una realización, los sustituyentes R5 que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo en Ar, tal como en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol que representa Ar, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -C(O)-N(R6)-R7, 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).

35 En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R5 o está presente en el grupo -O-alquilo(C₁-C₄)- que representa R5, es un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo, en donde todos estos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes flúor como se aplica a los grupos alquilo en general, y también aparece como un grupo trifluorometilo, por ejemplo. En una realización, un grupo alquilo que representa R5 o está presente en un grupo que representa R5 está, independientemente de cualquier otro grupo alquilo que se encuentre en R5, no sustituido con sustituyentes flúor. En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que representa R5 o está presente en un grupo que representa R5, es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₃-C₄), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, el halógeno que representa R5 se selecciona de la serie que consiste en flúor y cloro.

45 Los ejemplos de grupos Ar, que incluyen los sustituyentes opcionales R5 en Ar, de uno cualquiera o más de los cuales se seleccionar Ar en una realización de la invención, son 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3,5-trifluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2-cloro-3,5-difluoro-fenilo, 2-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-2,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, 5-cloro-2,4-difluoro-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 2-bromo-4,5-dimetoxi-fenilo, 2-fluoro-4,5-dimetoxi-fenilo, 4,5-dimetoxi-2-metil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-ciano-3-fluoro-fenilo, 2-ciano-5-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 5-ciano-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-ciano-fenilo, 5-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-5-metil-fenilo, 5-ciano-2-metil-fenilo, 2-ciano-5-metoxi-fenilo, 2-carbamoil-fenilo, 4-bromo-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-3-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

55 En una realización de la invención, R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que 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 R6 y R7 son hidrógeno.

En una realización de la invención, los sustituyentes R8 que pueden estar presentes en un anillo formado por dos

grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y -CN, en otra realización de la serie que consiste en halógeno -O-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 alquilo (C₁-C₄). En una realización, los sustituyentes R8 que están unidos a un átomo de nitrógeno en un anillo formado por dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄).

En una realización de la invención, R10 se selecciona de la serie que 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 R10 es hidrógeno.

El heterociclo monocíclico que se puede formar mediante los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, cuyo heterociclo está así unido por un átomo de nitrógeno, 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 lleva, 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 adicional del anillo que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, 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 hay heteroátomo adicional en el anillo presente. 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 lleva, es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 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 lleva, son sustituyentes flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C₁-C₄), por ejemplo sustituyentes metilo. En una realización son sustituyentes en un anillo formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, que están unidos a un átomo de nitrógeno, seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona el grupo heterocíclico formado por los grupos R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, en una realización de la invención, son azetidín-1-ilo, pirrolidín-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 de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y en otra realización los grupos R11 y R12 son ambos hidrógeno, es decir, en esta última realización el grupo -N(R11)-R12 que representa R1 es el grupo -NH₂ (amino), o en todas estas realizaciones R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un heterociclo saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que además del átomo de nitrógeno que lleva R11 y R12, comprende 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual no está 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, R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno (H), alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R50. En otra realización, uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, y en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-Het1. En una realización, los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización los grupos R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y en otra realización los grupos R11 y R12 son ambos hidrógeno, es decir, en esta última

realización el grupo -N(R11)-R12 que representa R1 es el grupo -NH₂.

En una realización, uno de los grupos R11 y R12 es hidrógeno, y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y -alquil(C₁-C₄)-Het1, y en otra realización el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄).

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 alquilo (C₁-C₂), 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 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2, en otra realización R14 es cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización R14 es Het2, y en otra realización R14 es fenilo, en donde en todas estas realizaciones los grupos cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄) e, independientemente de los mismos, uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄) como se aplica a los grupos cicloalquilo en general, y fenilo y los grupos Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un grupo alquilo (C₁-C₈) que representa R14 o un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que aparece en R14, es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de sustituyentes R50 que puede estar presente en un grupo fenilo o grupo Het2 que representa R14 o que aparece en R14, es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, R15 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het3, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈) y fenilo, y en otra realización R15 es fenilo, en donde en todas estas realizaciones fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes R50 que pueden estar presentes en un grupo fenilo o grupo Het3 que representa R15 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, R16 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en otra realización de la serie que consiste en -alquil(C₁-C₄)-fenilo y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄) e, independientemente de los mismos, sustituyentes flúor y, en el caso de los grupos cicloalquilo, sustituyentes alquilo (C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un grupo alquilo (C₁-C₈) que representa R16 o un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que aparece en R16, es 1 o 2, en otra realización es 1, y en otra realización es 0. En una realización, el número de sustituyentes R50 que pueden estar presentes en un grupo fenilo o grupo Het2 que representa R16 o que aparece en R16, es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1, y en otra realización es 0.

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

El grupo cíclico R30, que puede ser monocíclico y bicíclico, puede contener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros en el anillo. En una realización de la invención, R30 contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros en el anillo, en otra realización 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros en el anillo, en otra realización 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros en el anillo. En una realización, el número de miembros en el anillo en un grupo monocíclico R30 es 3, 4, 5, 6 o 7, en otra realización 3, 4, 5 o 6, en otra realización 3 o 4, en otra realización 5, 6 o 7, en otra realización 5 o 6, en otra realización 3, en otra realización 4, en otra realización 5, en otra realización 6, y el número de miembros en el anillo

en un grupo bicíclico R30 es 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, en otra realización 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra realización 6, 7, 8, 9 o 10, en otra realización 7, 8, 9, 10 u 11, en otra realización 7, 8, 9 o 10, en otra realización 7, 8 o 9, en otra realización 8, 9 o 10. En una realización, el número de miembros en el anillo del grupo cíclico R30 es de 3 a 12 en el caso de un anillo carbocíclico, y de 4 a 12 en el caso de un anillo heterocíclico. En una realización, el grupo cíclico R30 es monocíclico, en otra realización es bicíclico. Un grupo bicíclico R30 puede ser un sistema de anillos condensado o un sistema de anillos con puente o un sistema de anillos espirocíclicos. En una realización, un grupo bicíclico R30 es un sistema de anillos condensado o con puente, en otra realización es un sistema de anillos condensado o espirocíclico, en otra realización es un sistema de anillos con puente o espirocíclico, en otra realización es un sistema de anillos condensado, en otra realización es un sistema de anillos con puente, y en otra realización es un sistema de anillos espirocíclico. En una realización, el grupo cíclico R30 es un grupo saturado, es decir, no contiene un doble enlace dentro del anillo, o es un grupo aromático, es decir contiene dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 cuyos dobles enlaces, junto con un par de electrones en un heteroátomo del anillo, forman un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados, y tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un grupo fenilo o un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, o 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces dentro de dos anillos condensados en el caso de un grupo bicíclico que comprende uno o dos anillos aromáticos. En otra realización, R30 es un grupo parcialmente insaturado, es decir, contiene uno o más, por ejemplo, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo por el cual está unido, pero no es aromático en este anillo. En otra realización, R30 es un grupo saturado o un grupo parcialmente insaturado, en otra realización R30 es un grupo aromático o es un grupo parcialmente insaturado, en otra realización R30 es un grupo saturado, y en otra realización R30 es un grupo aromático.

El grupo cíclico R30 puede ser un grupo carbocíclico, es decir comprende 0 (cero) heteroátomos en el anillo, o un grupo heterocíclico, es decir comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes. En una realización, R30 comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, en otra realización 0 o 1 heteroátomo en el anillo. En otra realización, R30 comprende 0 heteroátomos en el anillo, es decir R30 es un grupo carbocíclico. En otra realización R30 es un grupo heterocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, en otra realización 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, en otra realización 1 heteroátomo en el anillo. En una realización, los heteroátomos del anillo en R30 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. Los grupos heterocíclicos que representan R30 pueden estar unidos al grupo Z por un átomo de carbono del anillo, o un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, un grupo heterocíclico que representa R30 está unido por un átomo de carbono del anillo, en otra realización está unido por un átomo de nitrógeno del anillo.

Los ejemplos de grupos carbocíclicos, que pueden representar R30 y uno cualquier o más de los cuales se puede incluir en la definición de R30 en una realización de la invención, y de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona R30 en otra realización, son grupos cicloalquilo tales como cicloalquilo (C₃-C₇), que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, grupos cicloalquenilo tales como cicloalquenilo (C₅-C₇), que incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, grupos bicicloalquilo tales como bicicloalquilo (C₆-C₁₂), grupos fenilo, grupos indanilo, que incluyen indan-1-il y indan-2-ilo, y grupos naftilo, que incluyen naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo, por ejemplo, los cuales pueden estar todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes. Las explicaciones dadas antes, por ejemplo con respecto a grupos cicloalquilo y grupos fenilo, se aplican también a dichos grupos que representan R30.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos, que pueden representar R30, y uno cualquiera o más de los cuales pueden estar incluidos en la definición de R30 en una realización de la invención, y de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona R30 en otra realización, son grupos heterocíclicos, saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, monocíclicos, de 4 miembros a 7 miembros, que comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están unidos por un átomo de nitrógeno, grupos heterocíclicos, saturados o parcialmente insaturados, bicíclicos, de 6 miembros a 12 miembros, que comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están unidos por un átomo de nitrógeno, y los grupos Het1, Het2 y Het3, y más específicamente oxetanilo que incluye oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano que incluye tetrahidrofurano-2-ilo y tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropirano que incluye tetrahidropirano-2-ilo, tetrahidropirano-3-ilo y tetrahidropirano-4-ilo, oxepano que incluye oxepano-2-ilo, oxepano-3-ilo y oxepano-4-ilo, azetidino que incluye azetidino-1-ilo, azetidino-2-ilo y azetidino-3-ilo, pirrolidino que incluye pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo y pirrolidino-3-ilo, piperidino que incluye piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo, azepano que incluye azepano-1-ilo, azepano-2-ilo, azepano-3-ilo y azepano-4-ilo, morfolino que incluye morfolino-2-ilo, morfolino-3-ilo y morfolino-4-ilo, tiomorfolino que incluye tiomorfolino-2-ilo, tiomorfolino-3-ilo y tiomorfolino-4-ilo, piperazino que incluye piperazino-1-ilo y piperazino-2-ilo, furano que incluye furano-2-ilo y furano-3-ilo, tiofenilo (tienilo) que incluye tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, pirrolilo que incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo, isoxazolilo que incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo, oxazolilo que incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo, tiazolilo que incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, pirazolilo que incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo, imidazolilo que incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo y imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo que incluye [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo y [1,2,4]triazol-5-ilo, piridinilo (piridilo)

5 -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -OH, =O y -O-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -OH y =O, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -C(O)-alquilo(C₁-C₄) y -OH, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)-alquilo(C₁-C₄) y -OH, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇) y -C(O)-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -OH y -O-alquilo(C₁-C₄)-.

10 En una realización, los sustituyentes R32 que están unidos a átomos de nitrógeno del anillo en R30, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -alquil(C₁-C₄)-CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) y -C(O)-N(R42)-R43, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39 y -alquil(C₁-C₄)-CN, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-O-R37, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-O-R37. En una realización, el número de sustituyentes oxo (=O) que aparecen en el grupo cíclico R30 no es mayor que dos, en otra realización no es mayor que uno. En una realización, el halógeno que representa R32 se selecciona de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización el halógeno que representa R32 es flúor. En otra realización, los sustituyentes R32 que están unidos a átomos de nitrógeno del anillo en R30, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39 y -C(O)-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37 y -C(O)-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37 y -C(O)-alquilo(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y -C(O)-alquilo(C₁-C₄)-. En una realización, el número de sustituyentes oxo (=O) R32 que aparecen en el grupo cíclico R30 no es mayor que dos, en otra realización no es mayor que uno. En una realización, el halógeno que representa R32 se selecciona de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización el halógeno que representa R32 es flúor.

15 20 25 30 35 En una realización de la invención, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que 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. En otra realización, cualquiera de los grupos R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 es independientemente de cualquier otro grupo hidrógeno, en otra realización es alquilo (C₁-C₄), en otra realización alquilo (C₁-C₃), en otra realización alquilo (C₁-C₂), y en otra realización metilo.

40 En una realización de la invención, R50 en cualquiera de las apariciones, independientemente de sus otras apariciones, se selecciona 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, a grupo R50 que está unido al átomo de nitrógeno del anillo en un grupo Het2 o Het3, se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄). En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R50 o que aparecen en R50 en cualquier aparición de R50, independientemente de las otras apariciones, se selecciona de alquilo (C₁-C₃), en otra realización de alquilo (C₁-C₂), y en otra realización es metilo.

45 50 El grupo Het1 puede contener 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo. En una realización de la invención, Het1 es de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 6 miembros. En una realización, Het1 comprende 1 heteroátomo en el anillo. En una realización, los heteroátomos del anillo en Het1 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos oxígeno. Los ejemplos de heterociclos, de uno cualquiera o más de los cuales se elige Het1 en una realización, son oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, azepanilo, morfolino, tiomorfolino y piperazino. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Het1 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1, y en otra realización Het1 no está sustituido. En una realización, los sustituyentes que están unidos por un átomo de nitrógeno del anillo en Het1, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄).

55 El grupo Het2 puede contener 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo. En una realización de la invención, Het2 es de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, en otra realización de 6 miembros. En una realización, Het2 es un grupo saturado o aromático, en otra realización un grupo saturado, en otra realización un grupo aromático. En una realización, Het2 comprende 1 heteroátomo en el anillo. En una realización, los heteroátomos del anillo en Het2 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y

- oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, en otra realización son átomos de oxígeno, y en otra realización son átomos de azufre. Los ejemplos de heterociclos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het2 en una realización, son oxetanilo, tetrahidrofurano, furano, tetrahidropirano, oxepano, tetrahidrotiofeno, tiofeno, tetrahidrotiopirano, azetidino, pirrolidino, pirrolilo, piperidino, piridinilo, azepano, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolino, tiomorfolino y piperazino.
- En una realización de la invención, el grupo Het3 es de 5 miembros, en otra realización es de 6 miembros. En una realización, Het3 comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, en otra realización 1 heteroátomo en el anillo. En una realización, los heteroátomos del anillo en Het3 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de azufre. Los ejemplos de heterociclos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het3 en una realización, son furano, tiofeno, pirrolilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo.
- Un objeto de la invención son todos los compuestos de fórmula I en donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, restos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos, o tienen uno o más significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más definiciones de los 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 dichos compuestos de 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 los compuestos de la invención los cuales con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde
- Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;
- n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;
- X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;
- Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);
- R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R16 y alquilo (C₁-C₄);
- R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;
- R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN, y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado monocíclico de 5 miembros a 8 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;
- R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);
- R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- R13 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- R15 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het3, en donde el fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- R30 es un grupo cíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;
- R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R33)-R34 y -CN;
- R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -alquil(C₁-C₄)-CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -CN, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R40)-R41, -C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) y -C(O)-N(R42)-R43;
- R33, R34, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- Het1 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);
- Het2 es un grupo heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;
- Het3 es un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;
- en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, 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 otros grupos alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.
- Como otro de dichos ejemplos, se puede mencionar los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde
- Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de 5 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;
- n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;
- X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;
- Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);
- R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R16 y alquilo (C₁-C₄);
- R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo(C₁-C₄);
- R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈)

está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;

R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇) y -CN,

- 5 y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 7 miembros, comprende 0, 1 o 2 átomos de oxígeno como heteroátomos del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;

R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- 10 uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo;

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

- 15 R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R15 es fenilo el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

- 20 R30 es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

- 25 R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -N(R33)-R34;

R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄) y -N(R40)-R41;

R33, R34, R37, R38, R39, R40 y R41 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- 30 R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het1 es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 35 Het2 es un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

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

- 45 Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar es fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

ES 2 618 213 T3

- X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;
- Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O y N(R10);
- R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14 y alquilo (C₁-C₄);
- R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y -O-alquilo(C₁-C₄);
- 5 R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;
- R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN,
- 10 y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 átomos de oxígeno como heteroátomos en el anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;
- R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);
- R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- 15 uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1;
- R13 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- R14 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y Het2, en donde el cicloalquilo (C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en
- 20 -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- R30 es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;
- 25 R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo (C₃-C₇) y -N(R33)-R34;
- R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄) y -N(R40)-R41;
- 30 R33, R34, R37, R38, R39, R40 y R41 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- Het1 es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 35 Het2 es un grupo heterocíclico, saturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;
- 40 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes 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 flúor.
- 45 Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y las sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos, en donde

Ar es fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

5 Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y O;

R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12 y alquilo (C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno;

R3 se selecciona de la serie que consiste en H, R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30;

R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

10 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R30 es un grupo cíclico saturado o aromático, monocíclico, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

15 R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH y =O;

R37, R38 y R39 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes 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 un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Un objeto de la invención también es un compuesto de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se describen en la presente memoria, independientemente de si se describen como compuestos libres y/o como una sal específica, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el compuesto de fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, si es aplicable. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

30 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,

2-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metoxi-bencenosulfonamida,

5-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,

Éster etílico del ácido 4-{6-[4-(2,5-difluoro-bencenosulfonylamino)-fenil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico,

35 N-[4-(3-Amino-4-propoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-propoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,

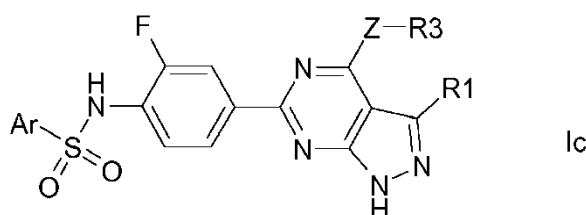
N-[4-(3-Amino-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

40 2-Fluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida,

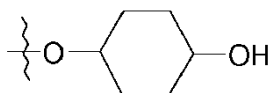
2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-

- bencenosulfonamida,
- 5-Cloro-2-fluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}-fenil)-bencenosulfonamida,
- N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
- 5 2,5-Dicloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
- N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- 5-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- N-{4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 10 2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}-fenil)-bencenosulfonamida,
- 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(3-idroxi-propoxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 2,5-Difluoro-N-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 2-Fluoro-N-(4-{4-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 15 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-4-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,
- 20 N-[4-(3-Amino-4-isobutoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-4-isobutoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
- 2,5-Dicloro-N-{4-[3-metil-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 2,5-Difluoro-N-{4-[3-metil-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 2-Fluoro-5-metil-N-{4-[3-metil-4-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- 25 N-{4-[4-(3-Aminometil-oxetan-3-ilmetoxi)-1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-4-etoximetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 2-Fluoro-N-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
- 30 N-[4-(3-Amino-4-metoximetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- N-{4-[4-(3-Amino-propoxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-cloro-4,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 35 N-{4-[3-Amino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
- N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- N-{4-[3-Amino-4-(2-metoxi-etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,

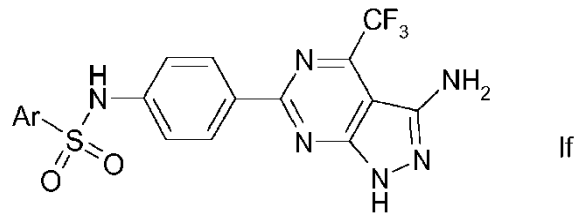
- 2-Ciano-5-metil-N-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 5 N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-cloro-3,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 2-Ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida, y
 10 5-Cloro-2-ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 y/o la serie que consiste en:
 N-{4-[4-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-N-{4-[4-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-
 bencenosulfonamida,
 15 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metoxi-
 bencenosulfonamida,
 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 20 2-Fluoro-N-{4-[4-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-Dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 el compuesto de fórmula Ic,



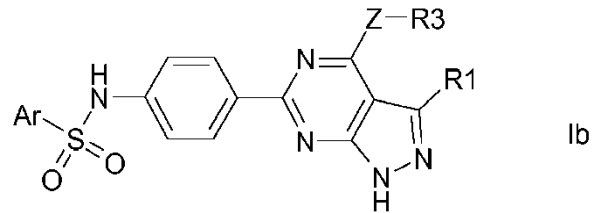
- 25 en donde el grupo Ar es 2,5-diclorofenilo, el grupo R1 es hidrógeno y el grupo -Z-R3 es el grupo de la siguiente fórmula,



el compuesto de fórmula If,



en donde el grupo Ar es 2-ciano-5-metoxi-fenilo, y los compuestos de fórmula 1b,



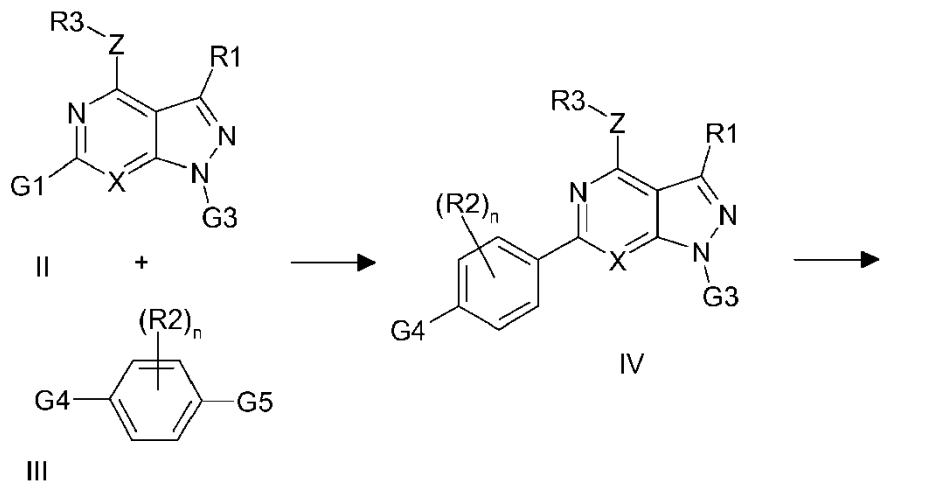
en donde los grupos Ar, R1 y -Z-R3 tienen los siguientes significados,

Ar	R1	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2,5-dicloro-fenilo	H	
Ar	R1	
2-fluoro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2-fluoro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	
2-cloro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2,5-dicloro-fenilo	CH ₃	

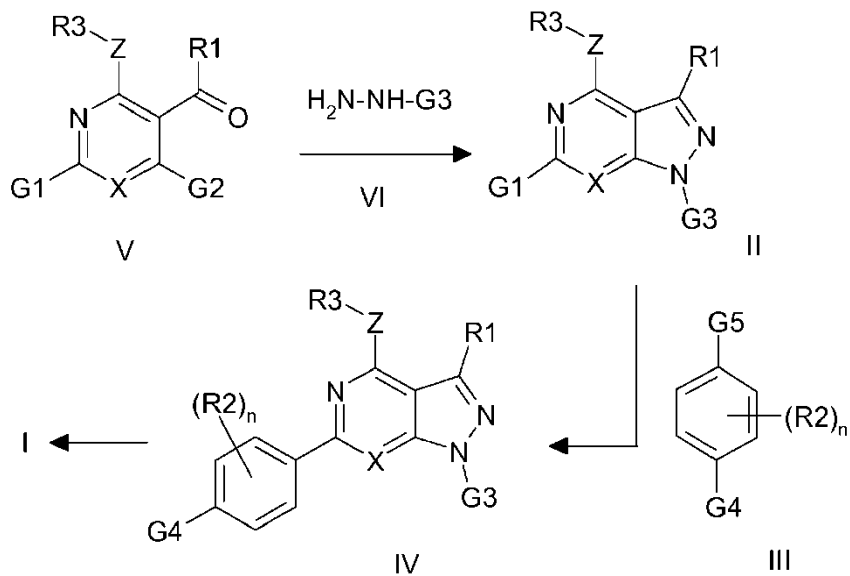
2-fluoro-5-metil-fenilo	NH ₂	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
Ar	R1	
2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃	

o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

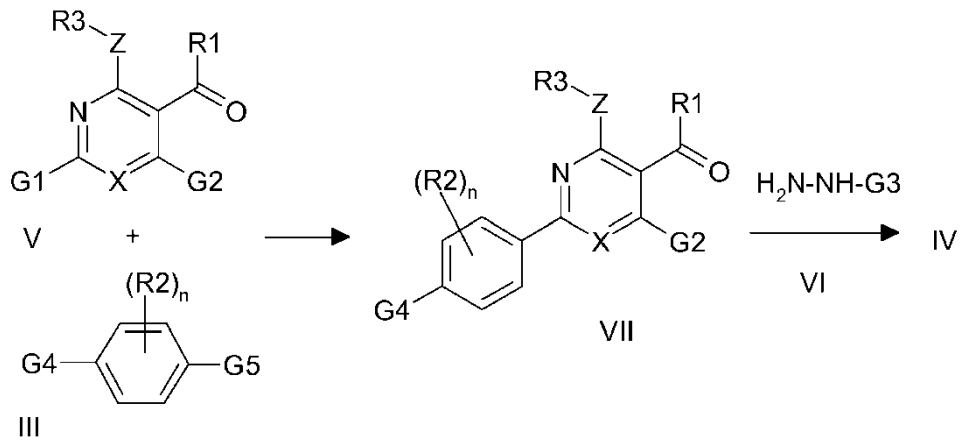
- Otro objeto de la presente invención son procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I que se indican a continuación y mediante los cuales se pueden obtener los compuestos de fórmula I y compuestos intermedios y que aparecen en el curso de su síntesis, y sales de los mismos. Los compuestos de fórmula I se pueden preparar usando procedimientos y técnicas que son conocidas por sí mismas para un experto en la técnica. En general, los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina y pirazolo[4,3-c]piridina de fórmula I se pueden preparar, por ejemplo, en el curso de una síntesis convergente, uniendo dos o más fragmentos que se pueden obtener de forma retrosintética a partir de la fórmula I. Más específicamente, se pueden usar derivados de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 1H-pirazolo[4,3-c]piridina de partida adecuadamente sustituidos como unidades estructurales en la preparación de los compuestos de fórmula I, que se pueden sintetizar a partir de compuestos precursores adecuados, que permiten la introducción de una variedad de sustituyentes en las diferentes posiciones del sistema de anillos de la 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o 1H-pirazolo[4,3-c]piridina y que además se pueden modificar químicamente con el fin de llegar finalmente al compuesto de fórmula I que tiene el patrón de sustituyentes deseado. Para la síntesis del sistema de anillos de la 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, también se pueden usar procedimientos y transformaciones que se describen en la bibliografía con respecto a indazoles. Como revisiones en las que se pueden encontrar numerosos detalles y referencias bibliográficas de la química de los indazoles y de procedimientos sintéticos para su preparación, se pueden mencionar, J. Eiguero en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* II, Eds. A. Katritzky, Ch. Rees, E. Scriven, Elsevier 1996, Vol. 3; W. Stadlbauer en Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1994, Vol. E8b, Hetarene; W. Stadlbauer en Houben-Weyl, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2002, vol. 12.2, 227-324. Los materiales de partida usados en la síntesis de los compuestos de fórmula I están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos, o en forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía o en la presente memoria.
- En un procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula I, se hacen reaccionar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV, que puede ser ya el compuesto final de fórmula I o que después se puede convertir en el compuesto final de fórmula I deseado.



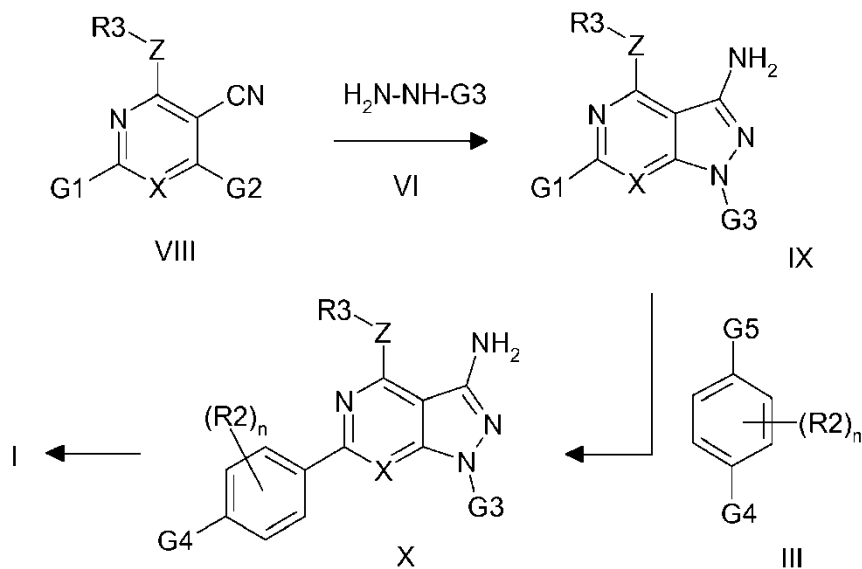
5 Más específicamente, en particular, en el caso de que grupo R1 en el compuesto de fórmula I, sea hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, de acuerdo con este procedimiento se obtiene un compuesto de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con una hidrazina de fórmula VI, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II obtenido con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV, que puede ser ya el compuesto final de fórmula I, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula I.



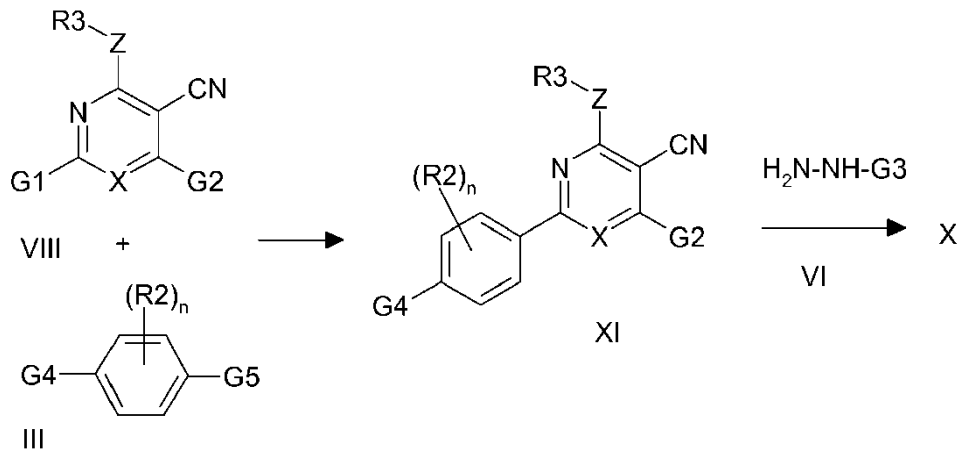
10 En un procedimiento alternativo para obtener el compuesto de fórmula IV, un compuesto de fórmula V se hace reaccionar primero con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula VII y el compuesto de fórmula VII después se hace reaccionar con una hidrazina de fórmula VI.



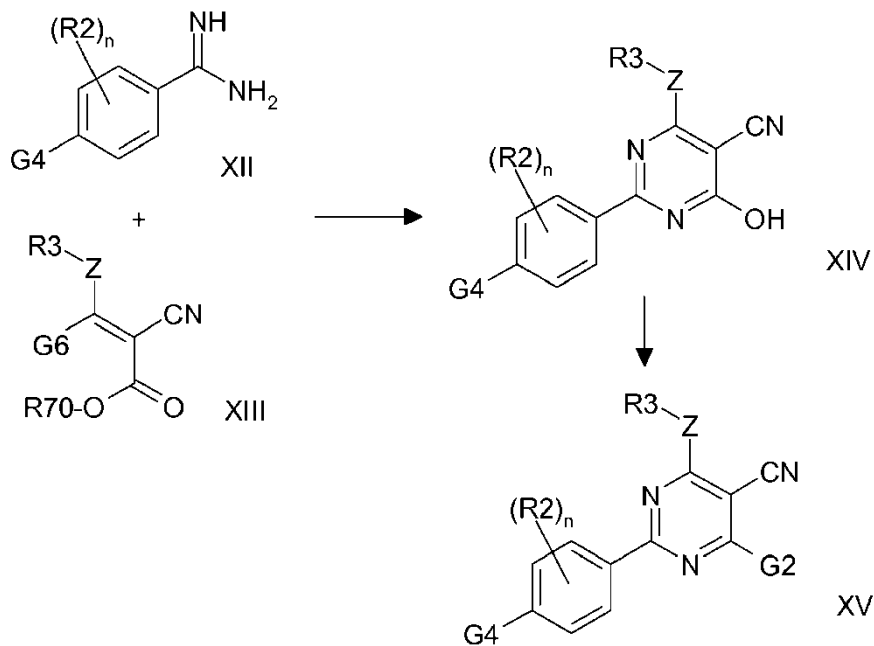
- 5 En otro procedimiento sintético para preparar compuestos de fórmula I, en el caso particular de compuestos en los que el grupo R1 está unido por un átomo de nitrógeno al sistema de anillos de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, específicamente en el caso de la preparación de compuestos en los que R1 es un grupo amino, se obtiene un compuesto de fórmula X haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con una hidrazina de fórmula VI, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IX obtenido con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula X, que puede ser ya el compuesto final de fórmula I, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula X en el compuesto de fórmula I.



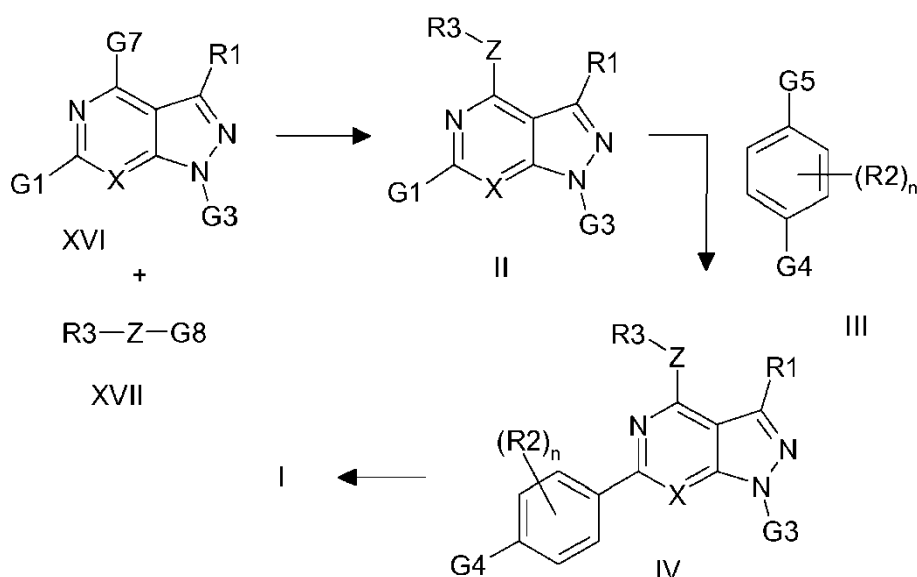
- 10 En un procedimiento alternativo para obtener un compuesto de fórmula X, se hace reaccionar primero un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula XI, y el compuesto de fórmula XI después se hace reaccionar con una hidrazina de fórmula VI.



5 También se puede obtener un compuesto de fórmula XI en el que X es N, es decir un compuesto de fórmula XV, en el caso particular de compuestos en el que el grupo -Z-R³ es hidrógeno o un grupo que está unido por un átomo de carbono al sistema de anillos de la 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, haciendo reaccionar una amidina de fórmula XII con un éster del ácido a 2-ciano-acrílico de fórmula XIII, en el que R⁷⁰ es un grupo alquilo tal como alquilo (C₁-C₂), como metilo o etilo, para dar un compuesto de fórmula XIV, y convertir el compuesto de fórmula XIV en un compuesto de fórmula XV.



10 Otro procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I empieza a partir de un compuesto de fórmula XVI, que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVII para dar un compuesto de fórmula II, el cual después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV, que puede ser ya el compuesto final de fórmula I o se convierte opcionalmente en el compuesto de fórmula I.



Los grupos X, Z, R1, R2 y R3 y el número n en los compuestos de las fórmulas II a XVII se definen como en los compuestos de fórmula I, en donde en algunos casos sus significados pueden ser más específicos como se ha indicado también antes, y adicionalmente pueden estar presente grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final.

- 5
- El grupo G1 en los compuestos de las fórmulas II, V, VIII, IX y XVI es un grupo lábil que se puede sustituir en una reacción de tipo Suzuki o reacción de tipo Stille, tal como un átomo de halógeno, en particular bromo o cloro, o un grupo sulfoxilo, en particular trifluorometanosulfoxilo, metanosulfoxilo, bencenosulfoxilo o tosilo (4-metilbencenosulfoxilo).
- 10 El grupo G2 en los compuestos de fórmulas V, VII, VIII, XI y XV pueden ser iguales o diferentes del grupo G1 y es un grupo lábil, tal como un átomo de halógeno, en particular bromo o cloro, o un grupo sulfoxilo, en particular trifluorometanosulfoxilo, metanosulfoxilo, bencenosulfoxilo o tosilo, o un grupo alquilsulfanilo, en particular metilsulfanilo o etilsulfanilo.
- 15 El grupo G3 en los compuestos de fórmulas II, IV, VI, IX, X y XVI 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 proteger un átomo de nitrógeno del anillo en el sistema de anillos de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o 1H-pirazolo[4,3-c]piridina o sistemas de anillos similares tales como sistema de anillos de pirazol, por ejemplo, como un grupo tetrahidropiran-2-ilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido como un grupo 4-metoxibencilo o un grupo 2,5-dimetoxibencilo.
- 20 El grupo G4 en los compuestos de fórmulas III, IV, VII, X, XI, XII, XIV y XV puede ser ya el grupo sulfonamida final de fórmula $\text{Ar-S(O)}_2\text{-NH-}$ deseado, en el que Ar es como se define en los compuestos de fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. G4 también puede ser un grupo que se puede convertir en el grupo sulfonamida final deseado de fórmula $\text{Ar-S(O)}_2\text{-NH-}$ en una etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo, en los compuestos de fórmulas IV y X, tal como un grupo precursor, como un grupo nitro que se puede reducir a un grupo amino, o un grupo amino protegido tal como un grupo terc-butoxicarbonilamino o un grupo benciloxicarbonilamino que se puede desproteger a un grupo amino, o un grupo amino libre, y el grupo amino después se puede convertir en el grupo $\text{Ar-S(O)}_2\text{-NH-}$ por reacción con un cloruro de sulfonilo de fórmula $\text{Ar-S(O)}_2\text{-Cl}$ en condiciones convencionales.
- 25
- 30 El grupo G5 en los compuestos de fórmula III es un grupo trialkilestannilo, por ejemplo un grupo tri(alkil($\text{C}_1\text{-C}_4$))estannilo, o un grupo ácido borónico ($-\text{B(OH)}_2$) o un grupo éster de ácido borónico o grupo éster de ácido borónico cíclico, por ejemplo un grupo $-\text{B(O-alkilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{)-}_2$ o un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-ilo, en particular un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico o grupo éster de ácido borónico cíclico, que permite llevar a cabo la reacción de tipo Suzuki o reacción de tipo Stille para el acoplamiento de los compuestos de fórmulas II, V, VIII y IX con los compuestos de fórmula III.
- 35 El grupo G6 en los compuestos de fórmula XIII es un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, en particular cloro, o un grupo alquilo, en particular un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) como etoxi o metoxi. Los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener a partir de los respectivos compuestos que contienen un grupo hidroxilo en lugar del grupo G6 por halogenación, por ejemplo, por tratamiento con un agente de cloración, tal como cloruro de oxalilo o oxiclورو de

fósforo, o por alquilación, por ejemplo, por tratamiento con un éster de alquilo del ácido trifluorometanosulfónico, o por condensación de un éster de alquilo de ácido cianoacético con un ortoéster de ácido carboxílico, por ejemplo.

5 El grupo G7 en los compuestos of fórmula XVI puede ser igual o diferente del grupo G1 en el compuesto de fórmula XVI, e igualmente es un grupo lábil, tal como un átomo de halógeno, en particular cloro. La diferente reactividad de los grupos G1 y G7 permite una reacción selectiva también en el caso de que sean iguales, y por ejemplo, ambos sean cloro.

10 El grupo G8 en los compuestos de fórmula XVII puede ser hidrógeno en el caso de que el grupo Z en el compuesto de fórmula XVII sea O, S o N(R10), y en dicho caso el grupo Z sustituye al grupo G7 en el compuesto de fórmula XVI en una sustitución nucleófila, o puede ser un grupo que contiene metal tal como un grupo trialkilestannilo, por ejemplo un grupo tri(alquilo(C₁-C₄))-estannilo, o un grupo haluro de magnesio CIMg o BrMg y el compuesto de fórmula XVII por lo tanto puede ser un compuesto de Grignard o litio, y el compuesto de fórmula XVII puede ser por lo tanto un compuesto organolítico, por ejemplo, en el caso de que el grupo Z en el compuesto de fórmula XVII sea un enlace directo y R3 sea diferente de hidrógeno.

15 Los compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de fórmula I también se pueden usar, y los compuestos intermedios obtenidos y/o usados, en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido en el caso de compuestos básicos. Los compuestos intermedios también pueden estar presentes en otra forma tautómera, por ejemplo, en el caso de los compuestos de fórmulas II o IX en las que G3 es hidrógeno, que pueden estar presentes en forma de los respectivos derivados de 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o 2H-pirazolo[4,3-c]piridina en los que el átomo de hidrógeno móvil, que en el compuesto de fórmula II está unido al átomo de nitrógeno del anillo en la posición 1 del sistema de anillos de la pirazolo[3,4-d]pirimidina o pirazolo[4,3-c]piridina, está unido al átomo de nitrógeno en la posición 2 del sistema de anillos de la pirazolo[3,4-d]pirimidina o pirazolo[4,3-c]piridina.

25 La reacción de los compuestos de las fórmulas V, VII, VIII y XI con una hidrazina de fórmula VI se lleva a cabo en general 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 como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, un nitrilo tal como acetonitrilo, un éter como tetrahidrofurano o diglima (éter de di(2-metoxietilo)), una amida como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida, un sulfóxido como dimetilsulfóxido, o una amina 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 en general es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 16 horas, dependiendo de las particularidades del caso específico y el intervalo de temperatura seleccionado. En lugar de usar calentamiento convencional, la reacción también se puede llevar a cabo en un horno microondas usando 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 dicho caso, el tiempo de reacción en general es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas, dependiendo de las particularidades del caso específico y el intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de fórmula VI se puede usar en forma libre, es decir, no en la forma de una sal, por ejemplo, en forma de una solución en un disolvente como etanol o isopropanol, o en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo, en forma de una sal con ácido clorhídrico. En el caso de usar una sal, se puede transformar en la forma libre antes de la reacción o in situ con una base orgánica o inorgánica tal como una amina como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un alcóxido como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, una amida como diisopropilamida de litio o amida de sodio, o un carbonato de metal alcalino como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, por ejemplo.

45 La reacción de los compuestos de fórmulas II, V, VIII y IX con un compuesto de fórmula III en el que G5 es un grupo ácido borónico, o un grupo éster de ácido borónico o grupo éster de ácido borónico cíclico, es una reacción de tipo Suzuki, y en general se lleva a cabo en presencia de compuesto de paladio catalítico, por ejemplo una sal de paladio (II) como acetato de paladio (II) o cloruro de paladio (II), que se puede usar en presencia de una fosfina tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, o un complejo de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y favorablemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino o fosfato de metal alcalino como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato tripotásico, en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo como benceno, tolueno o xileno, o un éter como tetrahidrofurano (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. El tiempo de reacción en general es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, de 30 minutos a aproximadamente 16 horas, dependiendo de las particularidades del caso específico y el intervalo de temperatura seleccionado. Excepto por el uso de agua como disolvente, estas explicaciones de las reacciones de tipo Suzuki se aplican sustancialmente también a reacciones con compuestos de

fórmula III en los que G5 es un grupo trialquilestannilo, es decir, reacciones de tipo Stille.

La reacción de compuestos de fórmula XII con compuestos de fórmula XIII para dar un compuesto de fórmula XIV es una reacción convencional para la síntesis de derivados de pirimidina y en general se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino como etóxido sódico o un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico, en un disolvente inerte tal como un alcohol como metanol o etanol, o agua, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, dependiendo de las particularidades del caso específico tal como las propiedades del compuesto de fórmula XIII usado. La conversión del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula XIV, que también puede estar presente en la forma tautómera de un grupo oxo, en un grupo G2 lábil en el compuesto de fórmula XV es igualmente una reacción convencional y se puede llevar a cabo, por ejemplo en el caso de que G2 en el compuesto de fórmula XV sea cloro, por tratamiento del compuesto de fórmula XIV con un agente de cloración como oxiclورو de fósforo, que se usa en general en exceso a temperatura de reflujo, favorablemente en presencia de una amina terciaria como N,N-dimetilanilina.

Las condiciones de la reacción de compuestos de fórmula XVI con compuestos de fórmula XVII para dar un compuesto de fórmula IV dependen del caso específico. Si se usa un compuesto de fórmula XVII en el que Z es O, S o N(R10) y G8 es hidrógeno, la reacción con un compuesto de fórmula XVI se lleva a cabo favorablemente en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria como etilidipropilamina o trietilamina o un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico o un carbonato de metal alcalino como carbonato de cesio, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter como THF o un nitrilo como acetonitrilo o en un exceso del compuesto de fórmula XVII, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. Si se usa un compuesto de fórmula XVII en el que Z es un enlace directo, R3 es diferente de hidrógeno y G8 es un grupo que contiene metal tal como un grupo trialquilestannilo o un grupo haluro magnésico, y la reacción con el compuesto de fórmula XVI es por lo tanto una reacción de tipo Stille o una reacción de tipo Grignard, respectivamente, la reacción se puede llevar a cabo en las condiciones generales para dichos tipos de reacción, por ejemplo en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o un éter en presencia de un compuesto de paladio catalítico como se ha especificado antes para la reacción de compuestos de fórmulas II y III en el caso de una reacción de tipo Stille, o en un éter como THF a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 40°C en el caso de una reacción de tipo Grignard.

Además, con el fin de obtener el compuesto de fórmula I deseado, los grupos funcionales introducidos en el sistema de anillos durante la síntesis de la 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, se pueden modificar químicamente por una variedad de reacciones y por lo tanto obtener así los grupos deseados. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I que lleva un átomo de hidrógeno en la posición 4 también se puede obtener por saponificación y posterior descarboxilación de un compuesto respectivo que lleva un grupo éster en esta posición. Se pueden introducir átomos de halógeno, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos bien conocidos descritos en la bibliografía. Se puede llevar a cabo una fluoración de las estructuras aromáticas de los compuestos de fórmula I usando una variedad de reactivos que incluyen, por ejemplo, triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio. Se puede llevar a cabo una cloración, bromación o yodación por reacción con los halógenos elementales o, por ejemplo, usando N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o N-yodosuccinimida o muchos otros reactivos bien conocidos para el experto en la técnica. Mediante intercambio selectivo de halógeno/metal o metalación por intercambio selectivo de hidrógeno/metal, y posterior reacción con una amplia variedad de electrófilos, se pueden introducir diferentes sustituyentes usando procedimientos que son conocidos. Entre otros, átomos de halógeno, grupos hidroxilo después de conversión en el triflato o nonaflato, por ejemplo, o grupos amino primarios después de conversión en la sal de diazonio, directamente, o después de conversión en el correspondiente estannano o ácido borónico o éster de ácido borónico, se pueden convertir en una variedad de otros grupos como, por ejemplo, -CN, -CF₃, -C₂F₅ y grupos éter, ácido, amida, amina, alquilo o arilo. Para dichas conversiones, también se pueden usar favorablemente reacciones mediadas por metales de transición, tales como catalizadores de paladio o níquel o sales de cobre, como describen Diederich, F. et al., *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; Beller, M. et al., *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; Hartwig, J., *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; Farina, V. et al., *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; Buchwald, S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; Buchwald, S. et al., *Organic Lett.* 2002, 4, 581; Netherton, M.R. et al., *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; Littke, A.F. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; Muci, A.R. et al., *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209, por ejemplo. Los grupos nitro se pueden reducir con diferentes agentes de reducción, tales como sulfuros, ditionitos, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Una reducción de un grupo nitro también se puede llevar a cabo simultáneamente con una reacción realizada en otro grupo funcional por ejemplo, cuando se hace reaccionar un grupo como un grupo ciano con sulfuro de hidrógeno o cuando se hidrogena un grupo. Los grupos amino, incluyendo un grupo amino que representa R1, se pueden modificar de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, se pueden alquilar por reacción con halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos como cloruros, bromuros o yoduros o compuestos de sulfoniloxi como compuestos de tosiloxi, mesiloxi o trifluorometilsulfoniloxi, preferiblemente en presencia de una base como carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o terc-butóxido potásico, o por aminación reductora de compuestos carbonílicos, o acilar por reacción con derivados de ácido carboxílico activados tales como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres activados u otros o por reacción con ácidos carboxílicos en presencia de un agente

activante, o sulfonilar por reacción con cloruros de sulfonilo. Los grupos éster se pueden hidrolizar a los correspondientes ácidos carboxílicos, que después de activación pueden reaccionar entonces con aminas en condiciones convencionales. Además, los grupos éster o ácido se pueden reducir a los correspondientes alcoholes por muchos procedimientos convencionales, y alquilar los compuestos hidroxil resultantes. Los grupos éter, por ejemplo, grupos benciloxi u otros grupos éter fácilmente escindibles, se pueden escindir para dar grupos hidroxil que después se pueden hacer reaccionar con una variedad de agentes, por ejemplo, agentes de eterificación o agentes activantes que permiten la sustitución del grupo hidroxil por otros grupos. Un grupo hidroxil también se puede convertir en un grupo lábil y reaccionar con diferentes parejas de reacción en las condiciones bien conocidas de la reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, O., *Synthesis* 1981, 1), o por otros procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

Las reacciones mencionadas para la conversión de grupos funcionales, se describen extensamente, en general, en los 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), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2nd ed (1999); B. Trost, I. Fleming (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996; por ejemplo, en donde se puede encontrar detalles de las reacciones y fuente bibliográfica principal. Debido al hecho de que en el presente caso los grupos funcionales se encuentran en los compuestos pirazolo[3,4-d]pirimidina o pirazolo[4,3-c]piridina, en algunos casos puede ser necesario adaptar específicamente las condiciones de reacción o reactivos específicos seleccionados de una variedad de reactivos que se pueden usar en principio en una reacción de conversión, o de lo contrario tomar medidas específicas para lograr la conversión deseada, por ejemplo, usar técnicas de grupos protectores, como se aplica en general y es conocido para el experto en la técnica.

En el curso de la preparación de los compuestos de fórmula I en general puede ser ventajoso o necesario con el fin de reducir o prevenir reacciones no deseadas o reacciones secundarias en las respectivas etapas de síntesis, bloquear grupos funcionales temporalmente mediante grupos protectores adecuados para el problema de síntesis específico, o tenerlos presentes, o introducirlos, en forma de grupos precursores, y más tarde convertirlos en los grupos funcionales deseados. Dichas estrategias son bien conocidas para un experto en la técnica y se describe, por ejemplo, en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, o P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994. Los ejemplos de grupos precursores son grupos ciano y grupos nitro. El grupo ciano en una etapa posterior se puede transformar por hidrólisis en derivados de ácido carboxílico o por reducción en grupos aminometilo. Los grupos nitro se pueden transformar por reducción como hidrogenación catalítica en grupos amino. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar, son grupos protectores de bencilo, por ejemplo éteres de bencilo de compuestos hidroxil y ésteres de bencilo de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo, por ejemplo, ésteres de terc-butilo de ácidos carboxílicos, de los que el grupo terc-butilo se puede eliminar por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores de acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos hidroxil y compuestos amino, que se pueden escindir de nuevo por hidrólisis ácida o básica, o grupos protectores alcoxycarbonilo, por ejemplo, derivados de terc-butoxycarbonilo de compuestos amino, que se pueden escindir de nuevo por tratamiento con ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por técnicas de fase sólida. En dicho procedimiento sintético, la fase sólida también se puede considerar como que tiene el significado de un grupo protector, y escindir de la fase sólida como eliminación del grupo protector. El uso de dichas técnicas es bien conocido para el experto en la técnica (véase, Burgess, K. (Ed.), *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley, 2000). Por ejemplo, un grupo hidroxil fenólico se puede unir a una resina de tritilo-poliestireno, que sirve como un grupo protector, y escindir la molécula de la resina por tratamiento con ácido trifluoroacético u otro ácido como una etapa posterior de la síntesis.

Como es habitual y se aplica a todas las reacciones realizadas en el curso de la síntesis de un compuesto de fórmula I, los detalles adecuados de las condiciones aplicadas en un procedimiento de preparación específico, que incluyen el disolvente, una base o ácido, la temperatura, el orden de adición, las proporciones molares y otros parámetros, los seleccionan de forma rutinaria el experto en vista de las características de los compuestos de partida y el compuesto objetivo y otras particularidades del caso específico. Como conoce también el experto en la técnica, no todos los procedimientos descritos en la presente memoria serán adecuados de la misma forma para la preparación de todos los compuestos de fórmula I y sus compuestos intermedios, y deben hacerse adaptaciones. En todos los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, el tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se lleva a cabo de acuerdo con métodos habituales conocidos para el experto en la técnica que incluyen, por ejemplo, inactivación de la mezcla de reacción con agua, ajuste de un determinado pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. Como ejemplos adicionales de los métodos aplicables en la síntesis de los compuestos de fórmula I, se pueden mencionar, por ejemplo, la ayuda de microondas para acelerar, facilitar o permitir reacciones, como describen Lidstrom, P. et al., *Tetrahedron* 2001, 57, 9225, y técnicas de separación modernas como la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa, que se puede usar para separar mezclas de isómeros de posición que se pueden formar en cualesquiera reacciones. Además, para la caracterización de los productos, se usan métodos habituales tales como

RMN, IR y espectrometría de masas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos de las fórmulas II a XVII, en donde los grupos X, Z, R1 a R3, G1 a G8 y el número n son como se han definido antes, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales, y su uso como compuestos intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las aplicaciones generales, especificaciones de las realizaciones y definiciones de los números y grupos dados antes con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican de forma correspondiente a dichos compuestos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención son en particular los nuevos compuestos de partida específicos y compuestos intermedios descritos en la presente memoria. Independientemente de los mismos, se describan como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, adicionalmente en forma de esta sal específica.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la SGK, que son capaces de inhibir una actividad exagerada o inadecuada de la SGK en afecciones patológicas, y por lo tanto son adecuados para la profilaxis y terapia de las enfermedades mencionadas antes y más adelante. En particular, son inhibidores muy activos de la enzima SGK-1. Son inhibidores selectivos de la SGK-1 en la medida en que no inhiben o promueven sustancialmente la actividad de otras enzimas y receptores cuya activación o inhibición no se desea. La actividad de los compuestos de fórmula I se puede determinar, por ejemplo, en los ensayos descritos a continuación o en otros ensayos in vitro, ex vivo o in vivo, conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, la capacidad de los compuestos para inhibir la enzima SGK se puede medir por métodos similares a los descritos en Perrin, D. et al., "Capillary microfluidic electrophoretic mobility shift assays: application to enzymatic assays in drug discovery", *Expert Opin. Drug Discov.* 2010, 5, 51-63, y por el ensayo descrito más adelante. Con respecto a la actividad inhibitoria de la SGK-1, una realización de la invención comprende compuestos que tienen un valor de $CI_{50} < 1 \mu M$, en otra realización $< 0,1 \mu M$, en otra realización $< 0,01 \mu M$, para la inhibición de la SGK-1 determinada en el ensayo descrito más adelante, y que en una realización adicional no influye sustancialmente en la actividad de otras enzimas ni receptores cuya inhibición o activación no se desee. La capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación de SGK-1 mediada por la glucógeno sintasa quinasa 3beta (GSK3beta) en un marco celular se puede medir por métodos similares a los descritos por Sakoda, H. et al., "Differing Roles of Akt and Serum- and Glucocorticoid-regulated Kinase in Glucose Metabolism, DNA Synthesis, and Oncogenic Activity", *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 25802-25807, y por el método descrito más adelante. La capacidad de los compuestos para inhibir la activación dependiente de la SGK-1 de las corrientes de canal de Na^+ epitelial (ENaC) en monocapas celulares se puede medir por métodos similares a los descritos por Alvarez de la Rosa, D. et al., "Role of SGK in hormonal regulation of epithelial sodium channel in A6 cells", *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003, 284, C404-C414; Alvarez de la Rosa, D. et al.; "Mechanisms of Regulation of Epithelial Sodium Channel by SGK1 in A6 Cells", *J. Gen. Physiol.* 2004, 124, 395-407, y por el ensayo descrito más adelante. La actividad de la SGK-1 inadecuada mencionada en la presente memoria es cualquier actividad de la SGK-1 que se desvíe de la actividad de la SGK-1 normal esperada. La actividad de la SGK-1 inadecuada puede tener forma, por ejemplo, de un aumento anormal de la actividad, o una aberración en el tiempo y/o control de la actividad de la SGK-1. Dicha actividad inadecuada puede dar como resultado, entonces, por ejemplo, un exceso de expresión o mutación de la proteína quinasa que conduce a la activación inadecuada o incontrolada. Los inhibidores de SGK-1, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en general son adecuados para la profilaxis y/o terapia de afecciones en las que la actividad inadecuada de la enzima SGK-1 tiene una función o tiene una extensión no deseada, o en las que pueden influir de forma favorable inhibiendo la enzima SGK-1 o disminuyendo la actividad, o para la prevención, alivio o cura para la que el médico desea una inhibición de la SGK-1 o una disminución de la actividad.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de todos los trastornos en cuyo avance está implicada una actividad de enzima SGK, incluyendo, por ejemplo, las indicaciones descritas en la introducción. La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de trastornos articulares degenerativos y cambios degenerativos del cartílago, incluyendo osteoartritis, osteoartrosis, artritis reumatoide, espondilosis, condrolisis después de traumatismo articular e inmovilización prolongada de articulación después de lesiones de menisco o rótula o roturas de ligamentos, trastornos del tejido conjuntivo tales como colagenosis, trastornos periodontales, alteraciones de cicatrización de heridas, diabetes incluyendo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión 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 glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y trastorno de excreción de electrolíticos, y cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios incluyendo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo, artritis, gota, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer, dolor incluyendo el dolor agudo tal como dolor después de lesiones, dolor posoperatorio, dolor asociado con un ataque agudo de gota y dolor agudo después de intervención de cirugía maxilar, y dolor crónico como dolor asociado con enfermedades

musculoesqueléticas crónicas, dolor de espalda, dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide, dolor asociado con inflamación, dolor por amputación, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con neuritis, dolor asociado con carcinomas y sarcomas, dolor asociado con SIDA, dolor asociado con quimioterapia, neuralgia del trigémino, cefalea, migraña, cefalalgia, dolores neuropáticos y neuralgia postherpética por zóster, trastornos crónicos del sistema locomotor, tales como artritis agudas y crónicas con relación inflamatoria, inmunológica o metabólica, artropatías, mialgias y trastornos del metabolismo óseo, úlceras pépticas, especialmente en formas desencadenadas por estrés, acúfenos, infecciones bacterianas, glaucoma, cataratas, coagulopatías incluyendo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia del complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, fibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, y para usar en terapia tumoral incluyendo inhibición de crecimiento tumoral y metástasis tumoral, el uso en terapia antiinfecciosa, el uso para aumentar la capacidad de aprendizaje y atención, el uso para contrarrestar el envejecimiento y estrés celular y por lo tanto aumentar la esperanza de vida y estado físico en los ancianos, en estados de excitabilidad neuronal incluyendo epilepsia y epilepsia mioclónica progresiva del tipo Lafora (enfermedad de Lafora). El tratamiento de la enfermedad debe entenderse en la presente memoria como que en general significa tanto la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o de los síntomas que existen con el objetivo de reducción, alivio o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de los síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles de los mismos y tienen necesidad de dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que debido a su historial de la enfermedad son susceptibles al infarto de miocardio, mediante el tratamiento médico profiláctico o preventivo se puede prevenir la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuir sus secuelas o extensión. En una realización de la invención, el tratamiento de la enfermedad es la terapia de cambios patológicos o malfuncionamiento, en otra realización es la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento. El tratamiento de las enfermedades puede darse tanto en casos agudos como en casos crónicos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, por lo tanto, en animales, en particular en mamíferos y en especial en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismo, en mezclas con otro o en la forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención también son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un producto farmacéutico. Un objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprende al menos un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, en una dosis eficaz para el uso deseado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos, o no peligrosos, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de enfermedades mencionadas antes y más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos articulares degenerativos, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, epilepsia, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado antes, o para usar como un inhibidor de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK). Un objeto de la presente invención son también el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes y más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos articulares degenerativos, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, epilepsia, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado antes, o un medicamento para la inhibición de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK).

También se describen métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes o más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos articulares degenerativos, cambios degenerativos del cartílago, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, epilepsia, dolor, tumores o infartos cerebrales, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado antes, y un método para inhibir la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK), que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un ser humano o un animal que lo necesite.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprende, se pueden administrar por vía entérica, por ejemplo, por administración oral o rectal en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones, mezclas de aerosol o supositorios, o por vía parenteral. La administración parenteral se puede llevar a cabo, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarticular,

intraperitoneal, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea, transdérmica o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales. La forma preferida de administración depende de las particularidades del caso específico.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como escayola para el contacto cercano, prolongado, con la epidermis del receptor. Para la administración tópica, se pueden usar formulaciones tales como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites. Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones adecuadas son pomadas o cremas tópicas, por ejemplo. En el caso de pomadas, el principio activo se puede usar con una base de crema parafínica o miscible con el agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una forma conocida por sí misma y familiar para el experto en la técnica, mezclando uno o más vehículos inorgánicos y/u orgánicos farmacéuticamente aceptables y excipientes con uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y llevándolos a una forma adecuada para la dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura, se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico y sus sales. Para la producción de cápsulas de gelatina y supositorios, se pueden usar, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos. Para la producción de soluciones, se pueden usar, por ejemplo, soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, y para la producción de microcápsulas, se pueden usar implantes o varillas de copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a 90% en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del principio activo de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de composición farmacéutica y otras particularidades del caso específico, la cantidad se puede desviar de las indicadas antes.

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

45 Cuando se usan los compuestos de fórmula I, la dosis puede variar dentro de límites amplios, y como es habitual y es conocido por el médico, debe adecuarse a las condiciones individuales de cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del modo y posología de administración, de si se trata una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo profilaxis. Una dosis adecuada se puede establecer usando procedimientos clínicos conocidos para el experto en la técnica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa 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 se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo, 2, 3 o 4 administraciones parciales. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo, como estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición de la enzima SGK. Para dicho uso, por ejemplo, en investigación farmacéutica que implica la enzima SGK, los compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como una

referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar como compuestos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros compuestos farmacéuticos activos, que se pueden obtener de los compuestos de fórmula I por introducción de sustituyentes o la modificación de grupos funcionales, por ejemplo.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

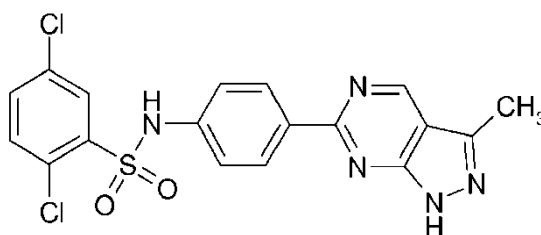
10 Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto de ejemplo, se usaba un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, por ejemplo cuando se usaba ácido trifluoroacético para eliminar un grupo protector lábil frente a ácido que contiene un grupo terc-butilo, o cuando un compuesto se purificaba por cromatografía usando un eluyente que contenía dicho ácido, como es habitual en HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) las purificaciones en columnas de fase inversa, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de tratamiento, por ejemplo los detalles de un procedimiento de liofilización, el compuesto se obtenía parcial o completamente en forma de una sal del ácido usado, por ejemplo, en forma de la sal de ácido acético o sal de ácido trifluoroacético. En los nombres de los compuestos de ejemplo y las formulas estructurales, dicho ácido trifluoroacético o ácido acético no se especifica. Igualmente, el componente ácido de otras sales de adición de ácido, tales como hidroclouros, por ejemplo, en cuya forma se han aislado en parte compuestos de ejemplo, no se especifica en los nombres o fórmulas.

20 Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectro de masas (MS) y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de RMN ^1H se registraron en general a 400 MHz. En la caracterización por 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, dt: doble triplete, m: multiplete, an.: ancho) de los picos. En la caracterización por MS, se dan el número másico (m/e) del pico del ion molecular (M) 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 usado. En general, el método de ionización era la ionización por electropulverización (ES+ o ES-).

Abreviaturas

BDFP	dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$)
DCM	Diclorometano
Diox	[1,4]Dioxano
30 DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
Hep	n-Heptano
iPrOH	Isopropanol
35 MeCN	Acetonitrilo
T.a.	Temperatura ambiente (de 20°C a 25°C)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: 2,5-Dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



40

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

Se añadieron cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo (11,7 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 barra agitadora magnética, seguido de 200 ml de DCM seco y 4,1 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h antes de enfriar en un baño de hielo e inactivar con solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como eluyente proporcionó la 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro después de evaporación de los disolventes a presión reducida. Rendimiento: 13,67 g (70%).

MS (ES-): m/e = 426,2 (M-H), patrón de cloro.

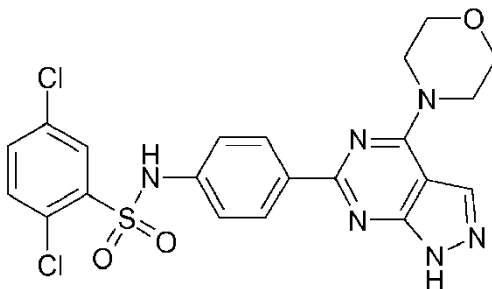
(ii) 2,5-Dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Se añadió 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (514 mg) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética, junto con 6-cloro-3-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (303 mg) (preparada a partir de 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (documento WO 2005/121107) de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3 (i)), BDFP (70 mg) y carbonato de cesio (1,17 g), seguido de 12 ml de Diox y 2 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) y iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 2,5-dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 83 mg (16%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,55 (s, 3H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,31 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,56 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 434,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 2: 2,5-Dicloro-N-[4-(4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



(i) 6-Cloro-4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se añadió morfolina (1,19 ml) a un recipiente de reacción a t.a. equipado con una barra agitadora magnética y que contenía una solución de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,46 g) disponible en el comercio en DCM (100 ml) y trietilamina (3,61 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, y durante este tiempo se formó un precipitado blanco, y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se agitó en agua (100 ml) durante 1 h, se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó con vacío para dar 2,84 g de 6-cloro-4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido incoloro (91%).

MS (ES+): m/e = 240,1 (M+H), patrón de cloro.

(ii) 6-Cloro-4-morfolin-4-il-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvió 6-cloro-4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,2 g) en THF (30 ml) seguido de la adición de 3,4-dihidro-2H-pirano (2,29 ml) y 4-toluenosulfonato de piridinilo (63 mg) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h y se dejó enfriar antes de evaporación de los productos volátiles. El residuo se disolvió en DCM (80 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar la 6-cloro-4-morfolin-4-il-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con

rendimiento cuantitativo.

MS (ES+): m/e = 324,1 (M+H), patrón de cloro.

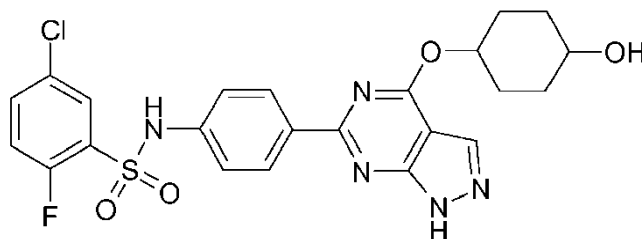
(iii) 2,5-Dicloro-N-[4-(4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

5 Se añadió 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (343 mg) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética junto con 6-cloro-4-morfolin-4-il-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (259 mg), BDFP (47 mg) y carbonato de cesio (782 mg), seguido de 8 ml de Diox y 2 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) e iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 2,5-dicloro-N-[4-(4-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 163 mg (40%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,76-3,79 (m, 2H), 4,00 (a, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,39 (a, 1H), 11,12 (s a, 1H).

MS (ES+): m/e = 505,3 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 3: 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida



20 (i) 4,6-Dicloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (30 g) disponible en el comercio en THF (400 ml) en un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética, seguido de la adición de 3,4-dihidro-2H-piran (72,5 ml) y 4-toluenosulfonato de piridinio (1,99 g) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h y se dejó enfriar antes de evaporar los productos volátiles. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó para dar la 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con rendimiento cuantitativo.

(ii) 4-[6-Cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol

30 Se disolvió 1,4-ciclohexanodiol (1,91 g, cis-trans mixture) en 25 ml de THF seco en un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética en atmósfera de argón, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió hidruro sódico (132 mg, suspensión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante aproximadamente 30 min antes de añadir 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (948 mg) disuelta en 10 ml de THF. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a t.a. hasta conversión completa del material de partida vigilada por HPLC/MS. Después la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como el eluyente para dar el 4-[6-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol en forma de un aceite incoloro después de evaporación. Rendimiento: 755 mg (65%).

MS (ES+): m/e = 353,0 (M+H), patrón de cloro.

(iii) 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida

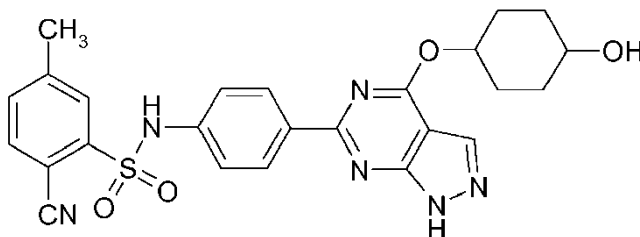
40 Se añadió 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (205 mg) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética junto con 4-[6-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol (177 mg), BDFP (29 mg) y carbonato de cesio (489 mg), seguido de 5 ml de Diox y 1 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 75 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) e iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 5-cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida bruta. Rendimiento: 49 mg (19%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,39-2,20 (m, 8H), 3,55-3,63 (m, 0,67H), 3,66-3,72 (m, 0,33H), 4,55 (a, 0,33H), 4,63 (a, 0,67H), 5,40-5,48 (m, 0,67H), 5,50-5,55 (m, 0,33H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 8,11 (s a, 0,67H), 8,14 (s a, 0,33H), 8,29-8,34 (m, 2H), 11,10 (s a, 0,33H), 11,11 (s a, 0,67H), 13,86 (s a, 1H).

MS (ES⁺): m/e = 518,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 4: 2-Ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida



(i) 4-[6-(4-Amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol

Se añadió 4-[6-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol (2,0 g) (ejemplo 3, etapa (ii)) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética junto con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,24 g), BDFP (331 mg) y carbonato de cesio (5,5 g), seguido de 50 ml de Diox y 5 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 1 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como el eluyente para dar el 4-[6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol en forma de una espuma marrón. Rendimiento: 1,1 g (47%).

MS (ES⁺): m/e = 410,2 (M+H).

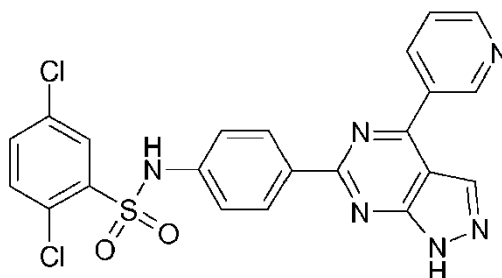
(ii) 2-Ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida

Se disolvió 4-[6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexanol (280 mg) en piridina (3 ml) y se añadió cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo (147 mg) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h y se dejó enfriar antes de evaporar los productos volátiles. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 2-ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 166,7 mg (48%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,39-1,50 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 1H), 5,41-5,47 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 11,13 (s, 1H), 13,87 (s a, 1H).

MS (ES⁺): m/e = 505,2 (M+H).

Ejemplo 5: 2,5-Dicloro-N-[4-(4-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



(i) 6-Cloro-4-piridin-3-il-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

5 En un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética, se disolvió 4,6-dicloro-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g) (ejemplo 3, etapa (i)) en tolueno seco (50 ml) antes de añadir cloruro de litio (434 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (338 mg) y 3-(tributylestannil)piridina (1,17 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 h antes de enfriar a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como el eluyente para dar la 6-cloro-4-piridin-3-il-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina pura. Rendimiento: 45 mg (4%).

MS (ES+): m/e = 316,1 (M+H), patrón de cloro.

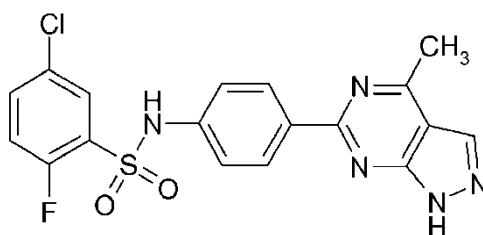
(ii) 2,5-Dicloro-N-[4-(4-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

15 Se añadió 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (67,1 mg) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética junto con 6-cloro-4-piridin-3-il-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (45 mg), BDFP (8 mg) y carbonato de cesio (140 mg), seguido de 3 ml de Diox y 0,5 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 20 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) e iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 2,5-dicloro-N-[4-(4-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 15,7 mg (21 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H).

MS (ES-): m/e = 495,3 (M-H), patrón de cloro.

Ejemplo 6: 5-Cloro-2-fluoro-N-[4-(4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



(i) 6-Cloro-4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

30 Se disolvió 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1.0 g) (ejemplo 3, etapa (i)) en THF seco (20 ml) en atmósfera de argón en un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética. La solución se enfrió en un baño de hielo seco y acetona y se añadió bromuro de metilmagnesio (1,22 ml, 3 M en éter dietílico) lentamente mediante jeringa y se retiró el baño de enfriamiento. Se observó conversión incompleta a t.a. y se añadió otro equivalente de bromuro de metilmagnesio (1,22 ml, 3M en éter dietílico). Después de 2 h la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar la 6-cloro-4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina. Rendimiento: 920 mg (99%).

MS (ES+): m/e = 253,1 (M+H), patrón de cloro.

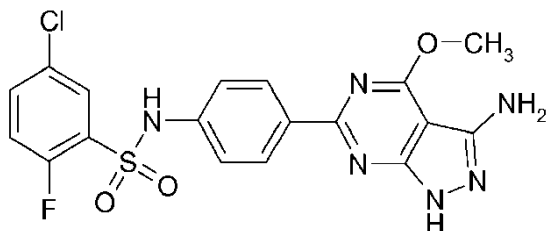
(ii) 5-Cloro-2-fluoro-N-[4-(4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Se añadió 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (325 mg) a un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética junto con 6-cloro-4-metil-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (200 mg), BDFP (46 mg) y carbonato de cesio (773 mg), seguido de 6 ml de Diox y 1,0 ml de agua, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación. Después de 4 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (35 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto en forma de un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) e iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 48,3 mg (15%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,98 (s, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 2,5, 6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 13,56 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 417,9 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 7: N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida



(i) 6-Cloro-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A la 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,0 g) disponible en el comercio, disuelta en THF seco (100 ml) se añadió carbonato de cesio (17,2 g) y metanol (60 ml) y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar la 6-cloro-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 3,34 g (68%).

MS (ES+): m/e = 185,0 (M+H), patrón de cloro.

(ii) 6-Cloro-3-iodo-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A la 6-cloro-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,45 g) disuelta en DMF seca (60 ml) se añadió N-yodosuccinimida (3,45 g) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y la DMF se separó por evaporación en rotavapor. Se añadió agua al residuo, el cual después se extrajo tres veces con éter de terc-butilo y metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar la 6-cloro-3-iodo-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 4,13 g (100%).

MS (ES+): m/e = 310,9 (M+H), patrón de cloro.

(iii) 6-Cloro-3-iodo-4-metoxi-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvió 6-cloro-3-iodo-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (4,1 g) en THF (60 ml), en un recipiente de reacción que contenía una barra agitadora magnética, seguido de la adición de 3,4-dihidro-2H-pirano (11,4 ml) y 4-toluenosulfonato de piridinio (170 mg) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h y se dejó enfriar antes de evaporar los productos volátiles. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó para dar la 6-cloro-3-iodo-4-metoxi-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con rendimiento cuantitativo.

MS (ES+): m/e = 395,0 (M+H), patrón de cloro.

(iv) Bencidriliden-[6-cloro-4-metoxi-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-amina

A una mezcla de acetato de paladio (305 mg) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (923 mg) se añadió Diox (40 ml) y imina de la benzofenona (2,98 g) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a 100°C durante 5 min y después se enfrió a t.a. Después se añadió carbonato de cesio (13,1 g) y 6-cloro-3-iodo-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,25 g) en 90 ml de Diox y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó y se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo tres veces con éter de terc-butilo y metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como el eluyente para dar la bencidriliden-[6-cloro-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-amina pura. Rendimiento: 3,23 g (54%).

MS (ES+): m/e = 448,3 (M+H), patrón de cloro.

(v) N-{4-[3-(Bencidriliden-amino)-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

A un recipiente de reacción que contenía 5-cloro-2-fluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (288 mg), una barra agitadora magnética y bencidriliden-[6-cloro-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-amina (313 mg) se añadió BDFP (41 mg) y carbonato de cesio (688 mg), seguido de 6 ml de Diox y 1,0 ml de agua, y la mezcla se calentó a 80°C con agitación. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (35 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y Hep como el eluyente para dar la N-{4-[3-(bencidriliden-amino)-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 430 mg (88%).

MS (ES+): m/e = 697,2 (M+H), patrón de cloro.

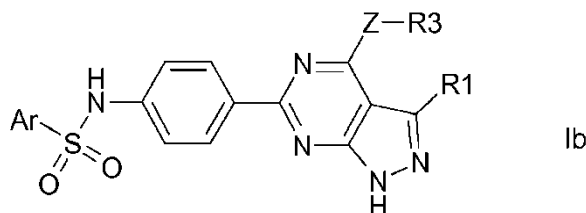
(vi) N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

La N-[4-[3-(bencidriliden-amino)-4-metoxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida (430 mg) se disolvió en una mezcla de HCl 4 M en Diox (6 ml) e iPrOH (6 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la N-[4-(3-amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida pura. Rendimiento: 45 mg (13%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,12 (s, 3H), 5,39 (s a, 2H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,10 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 449,1 (M+H), patrón de cloro.


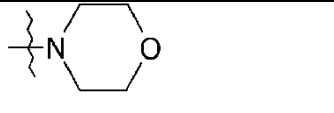
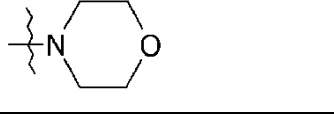


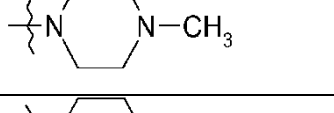
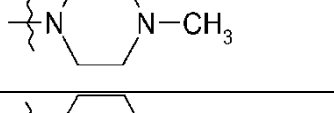
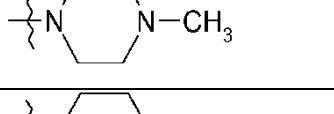
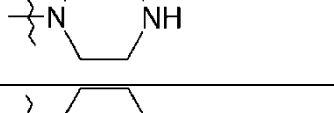
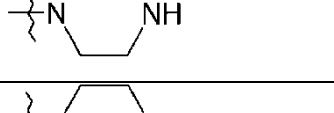
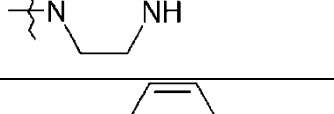
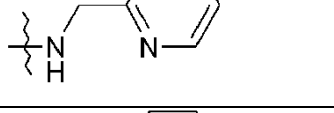
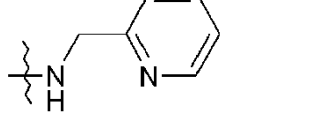
De forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula Ib

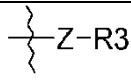
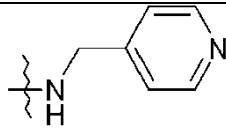
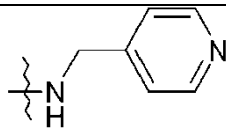
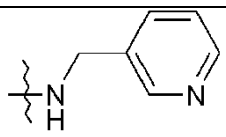
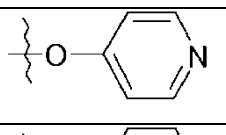
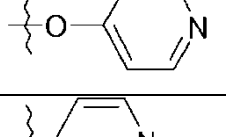
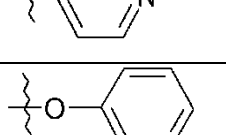
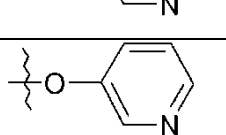
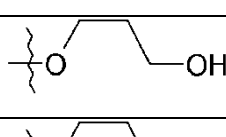
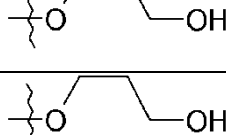
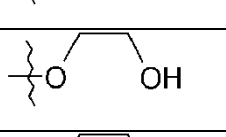
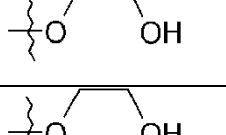




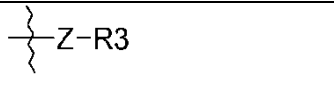
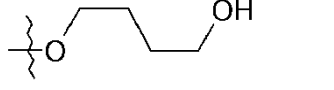
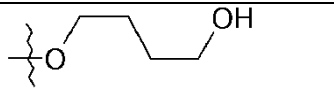
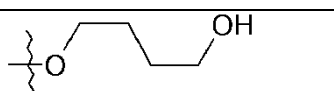
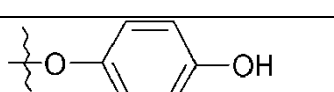
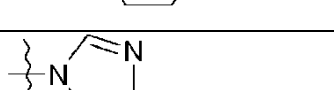
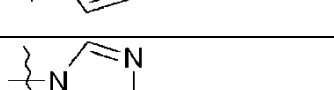
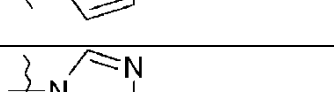
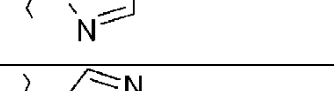
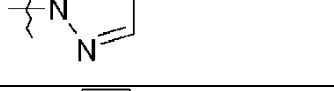
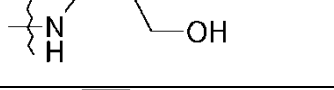
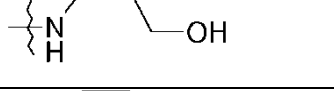
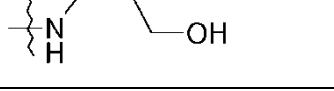
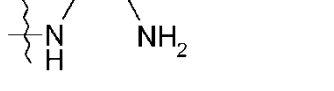
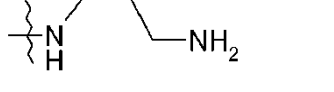
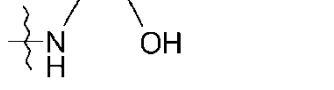
citados en la tabla 1. En las fórmulas de los grupos -Z-R3 en la tabla 1, la línea cruzada con el símbolo \sim representa el enlace libre por el cual el grupo -Z-R3 se une al átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, es decir, en la fórmula de la molécula completa, el punto final terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. Si el respectivo compuesto de partida de fórmula H-Z-R3 contenía dos grupos amino primarios o secundarios, en el material de partida usado uno de ellos se protegía con un grupo terc-butoxicarbonilo. Si el respectivo compuesto de partida de fórmula H-Z-R3 contenía un grupo hidroxilo y un grupo amino primario o secundario, y se pretendía una reacción en el grupo hidroxilo, en el material de partida usado el grupo amino se protegía con un grupo terc-butoxicarbonilo. Las desprotecciones en general se hacían usando bien cloruro de hidrógeno en Diox y/o iPrOH o TFA en DCM, por ejemplo, una mezcla 1:1 o TFA y DCM. En la columna "Síntesis" el número de los ejemplos se especifica de forma análoga con el que se realizó la síntesis, y entre paréntesis una referencia a las anotaciones. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+ si el ion especificado es M+H, y ES- si el ion especificado es M-H. CP significa patrón de cloro BP significa patrón de bromo en el espectro

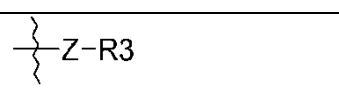
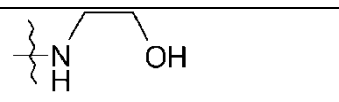
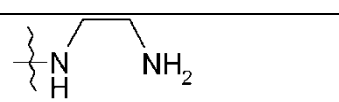
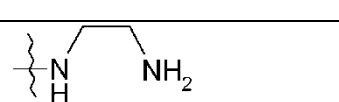
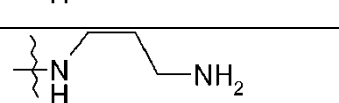
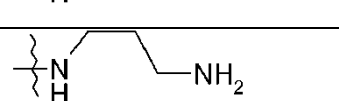
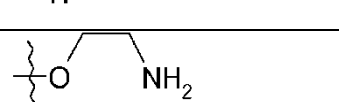
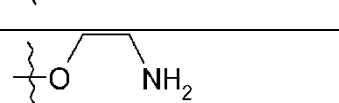
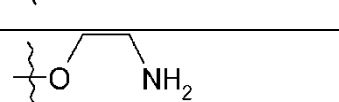
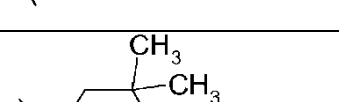
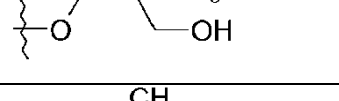
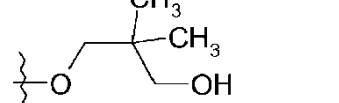
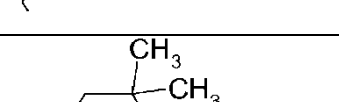
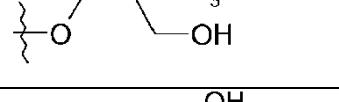
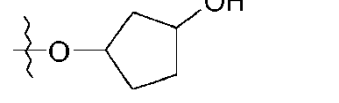
de masas.

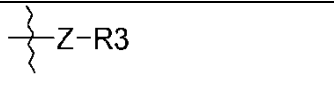
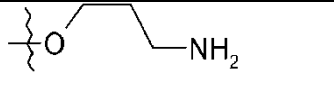
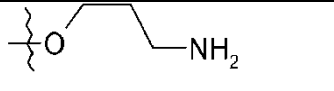

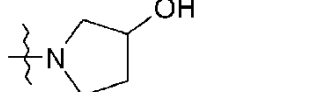
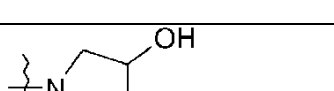
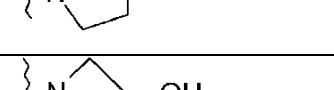
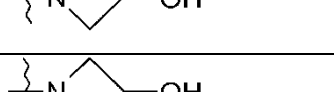
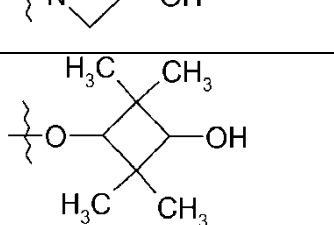
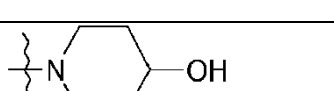
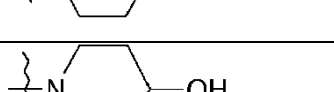
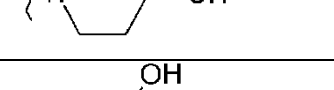
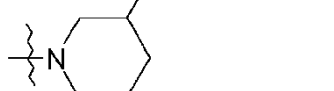
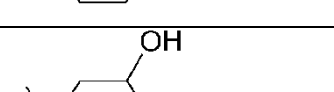
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula Ib

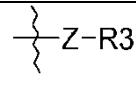
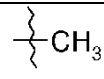
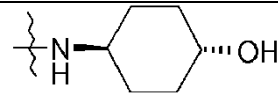
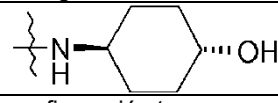
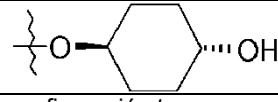
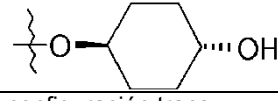
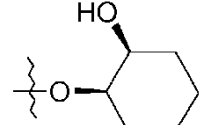
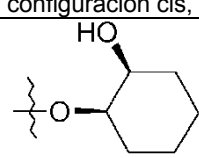
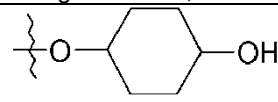
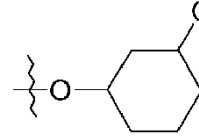
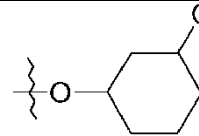
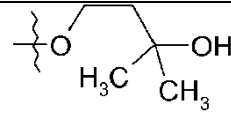
Ejemplo nº	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
8	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	2	489,2 (M+H), CP
9	2,3-diclorofenilo	H		2	49	505,2 (M+H), CP
10	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		1	40	418,2 (M+H), CP
11	2,3-diclorofenilo	CH ₃		1	35	434,1 (M+H), CP
12	2,3-diclorofenilo	H		2	41	518,3 (M+H), CP
13	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	19	502,2 (M+H), CP
14	2,5-diclorofenilo	H		2	40	518,3 (M+H), CP
15	2,3-diclorofenilo	H		2	66	502,2 (M-H), CP
16	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	56	486,3 (M-H), CP
17	2,5-diclorofenilo	H		2	65	502,1 (M-H), CP
18	2,3-diclorofenilo	H		2	88	526,3 (M+H), CP
19	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	14	510,3 (M+H), CP

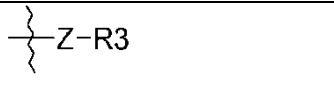
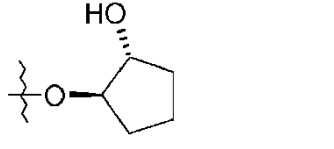
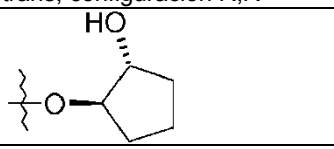
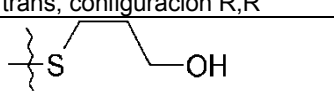
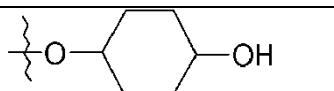
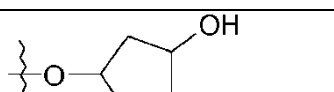
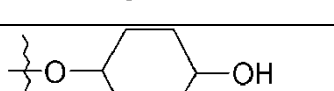
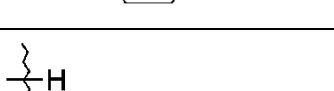
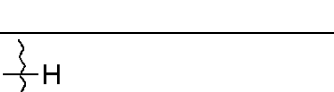
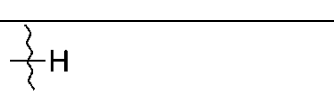
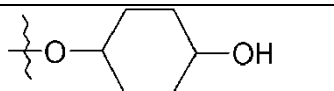
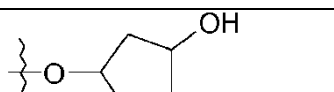
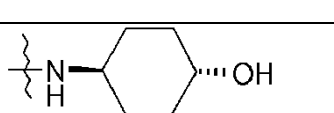
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
20	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	31	510,1 (M+H), CP
21	2,5-diclorofenilo	H		2	22	526,1 (M+H), CP
22	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	22	510,1 (M+H), CP
23	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	18	497,1 (M+H), CP
24	2,5-diclorofenilo	H		3	11	513,0 (M+H), CP
25	2,5-diclorofenilo	H		5	7	497,1 (M+H), CP
26	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	11	495,3 (M-H), CP
27	2,5-diclorofenilo	H		3	20	511,1 (M-H), CP
28	2,3-diclorofenilo	H		3	51	492,3 (M-H), CP
29	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	49	476,2 (M-H), CP
30	2,5-diclorofenilo	H		3	62	494,1 (M+H), CP
31	2,3-diclorofenilo	H		3	64	480,1 (M+H), CP
32	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	84	464,1 (M+H), CP
33	2,5-diclorofenilo	H		3	53	480,1 (M+H), CP

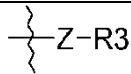
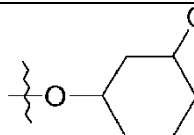
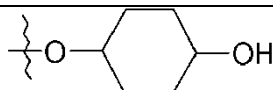
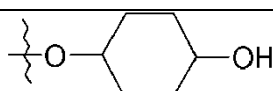
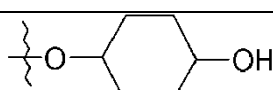




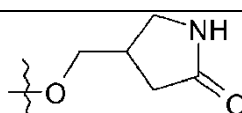

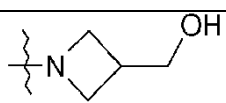
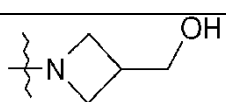
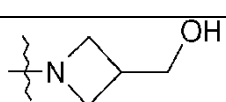
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
34	2,3-diclorofenilo	H		3	60	508,1 (M+H), CP
35	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	72	492,1 (M+H), CP
36	2,5-diclorofenilo	H		3	69	508,1 (M+H), CP
37	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	5	512,1 (M+H), CP
38	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	22	470,1 (M+H), CP
39	2,5-diclorofenilo	H		3	20	486,0 (M+H), CP
40	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	13	471,1 (M+H), CP
41	2,5-diclorofenilo	H		3	7	487,1 (M+H), CP
42	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	18	477,1 (M+H), CP
43	2,5-diclorofenilo	H		2	6	493,1 (M+H), CP
44	2,3-diclorofenilo	H		2	15	493,1 (M+H), CP
45	2,3-diclorofenilo	H		2	29	478,0 (M+H), CP
46	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	29	476,1 (M+H), CP
47	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	14	463,1 (M+H), CP
48	2,5-diclorofenilo	H		2	24	479,1 (M+H), CP

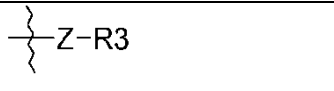
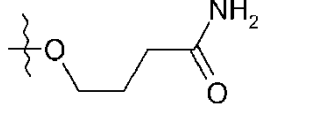
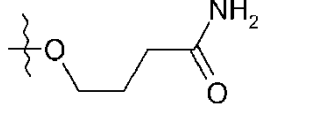
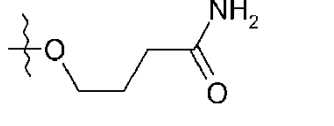
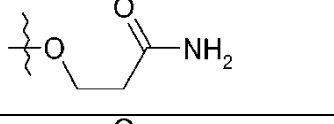
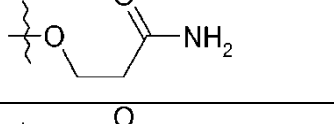
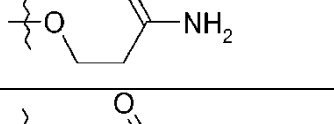
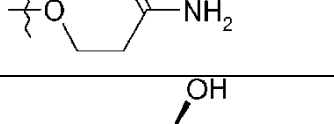
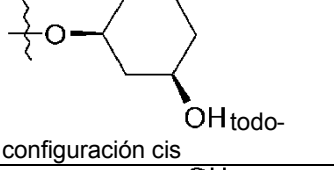
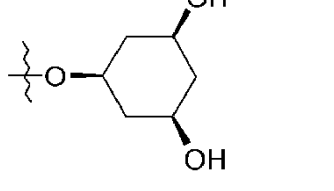
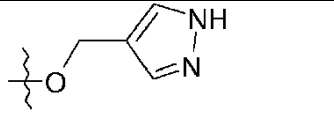
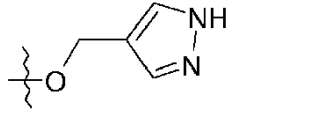
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
49	2,3-diclorofenilo	H		2	13	479,0 (M+H), CP
50	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	32	462,0 (M+H), CP
51	2,5-diclorofenilo	H		2	22	478,0 (M+H), CP
52	2,5-diclorofenilo	H		2	21	492,0 (M+H), CP
53	2,3-diclorofenilo	H		2	23	492,0 (M+H), CP
54	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	10	461,2 (M-H), CP
55	2,5-diclorofenilo	H		3	9	477,0 (M-H), CP
56	2,3-diclorofenilo	H		3	10	477,1 (M-H), CP
57	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	14	506,1 (M+H), CP
58	2,5-diclorofenilo	H		3	22	522,2 (M+H), CP
59	2,3-diclorofenilo	H		3	23	522,0 (M+H), CP
60	2,5-diclorofenilo	H		3	25	520,0 (M+H), CP
61	2,5-diclorofenilo	H		3	10	534,0 (M+H), CP
62	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	25	477,0 (M+H), CP

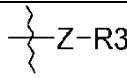
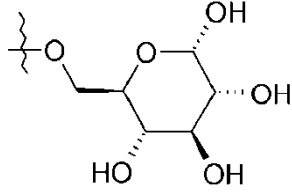
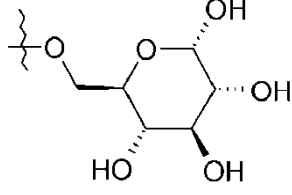
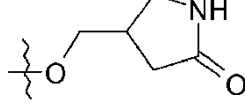

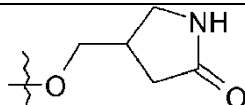
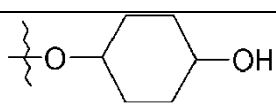
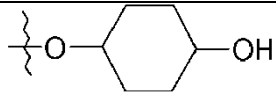
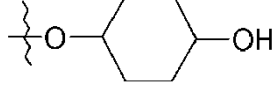
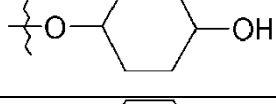
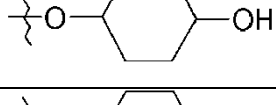

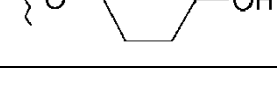
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
63	2,5-diclorofenilo	H		3	23	493,0 (M+H), CP
64	2,3-diclorofenilo	H		3	22	493,0 (M+H), CP
65	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	8	420,0 (M+H), CP
66	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	24	489,0 (M+H), CP
67	2,5-diclorofenilo	H		2	27	505,0 (M+H), CP
68	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	57	475,0 (M+H), CP
69	2,5-diclorofenilo	H		2	40	491,0 (M+H), CP
70	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	15	546,1 (M+H), CP
71	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	53	503,0 (M+H), CP
72	2,5-diclorofenilo	H		2	16	517,0 (M-H), CP
73	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	47	512,0 (M+H), CP
74	2,5-diclorofenilo	H		2	14	519,0 (M+H), CP
75	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	45	504,0 (M+H), CP

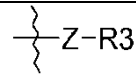
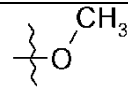
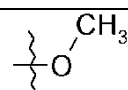
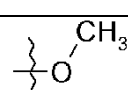
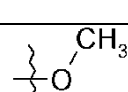
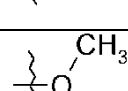
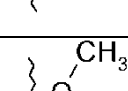
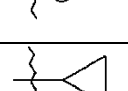

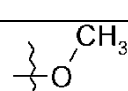
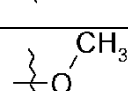
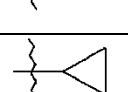
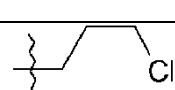
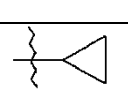
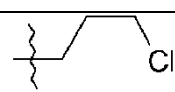
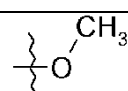
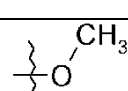
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
76	2,5-diclorofenilo	H		6	20	433,9 (M+H), CP
77	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H	 configuración trans	2	32	517,0 (M+H), CP
78	2,5-diclorofenilo	H	 configuración trans	2	18	533,0 (M+H), CP
79	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H	 configuración trans	3	54	518,0 (M+H), CP
80	2,5-diclorofenilo	H	 configuración trans	3	43	534,0 (M+H), CP
81	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H	 configuración cis, racémico	3	48	518,0 (M+H), CP
82	2,5-diclorofenilo	H	 configuración cis, racémico	3	39	534,0 (M+H), CP
83	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	44	525,0 (M+H), CP
84	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	48	518,0 (M+H), CP
85	2,5-diclorofenilo	H		3	50	534,0 (M+H), CP
86	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	46	506,0 (M+H), CP

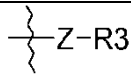
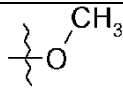
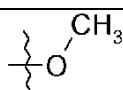
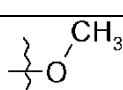
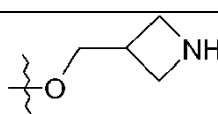
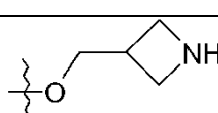
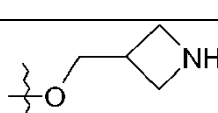
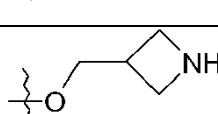
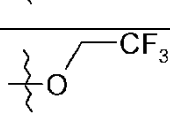
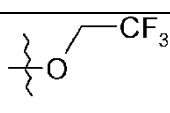
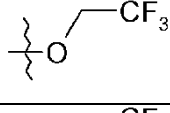
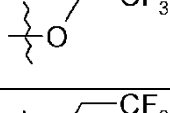
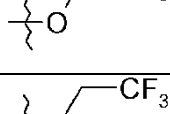
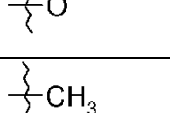

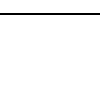
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
87	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	47	504,0 (M+H), CP
			trans, configuración R,R			
88	2,5-diclorofenilo	H		3	45	520,0 (M+H), CP
			trans, configuración R,R			
89	2,5-diclorofenilo	H		3 (a)	19	510,0 (M+H), CP
90	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	9	530,0 (M+H), CP
91	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	49	516,0 (M+H), CP
92	2-fluoro-5-metilfenilo	H		4	36	496,3 (M-H)
93	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		1	66	405,2 (M+H)
94	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	CH ₃		1		418,2 (M+H), CP
95	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		1	90	398,2 (M+H)
96	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	35	519,3 (M+H)
97	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	42	505,3 (M+H)
98	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		2	38	518,3 (M+H)
			configuración trans			

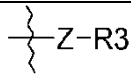










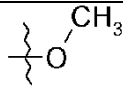
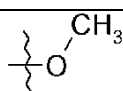
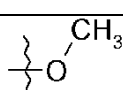
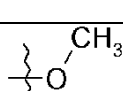
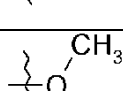
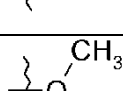
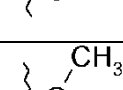
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
99	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	15	519,3 (M+H)
100	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	15	539,3 (M+H), CP
101	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	34	512,3 (M+H)
102	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	40	544,3 (M+H), CP
103	7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo	CH ₃		4	67	458,1 (M+H), CP
104	2-fluoro-4,5-dimetoxifenilo	CH ₃		4	80	444,2 (M+H)
105	2-bromo-4,5-dimetoxifenilo	CH ₃		4	53	504,1 (M+H), BP
106	4,5-dimetoxi-2-metilfenilo	CH ₃		4	54	440,2 (M+H)
107	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	24	497,2 (M+H)
108	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3 (b)	19	399,2 (M+H)
109	2-fluoro-5-metilfenilo	H		2	21	469,2 (M+H)
110	2-cloro-5-metoxifenilo	H		2	10	501,2 (M+H), CP
111	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		2	9	496,2 (M+H), CP

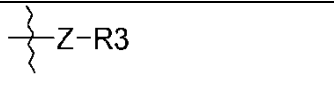

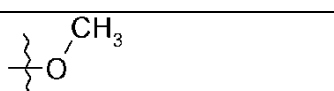
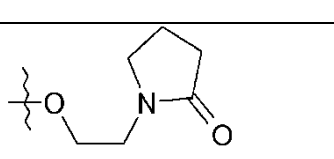
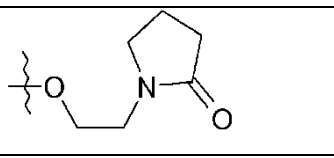
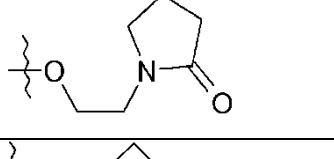
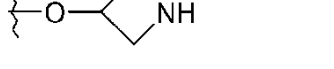
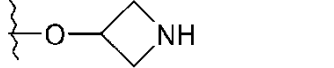
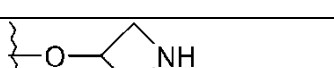
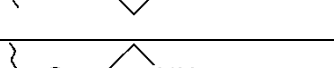
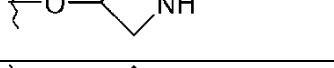
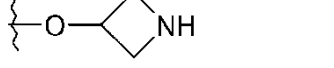
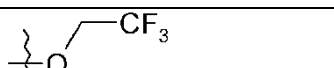
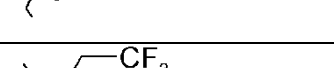

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
112	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	38	485,2 (M+H)
113	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	25	517,2 (M+H), CP
114	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	20	512,2 (M+H), CP
115	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	29	498,1 (M+H), CP
116	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	21	471,2 (M+H)
117	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	23	503,2 (M+H), CP
118	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	12	478,2 (M+H)
119	2-fluoro-5-metilfenilo	H	 configuración cis	3	67	514,2 (M+H)
120	2-ciano-5-metilfenilo	H	 todo-configuración cis	3	23	521,3 (M+H)
121	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	30	480,2 (M+H)
122	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	28	487,3 (M+H)

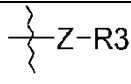
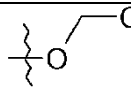
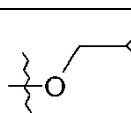
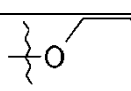
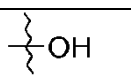
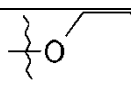
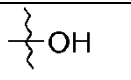
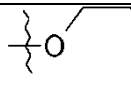
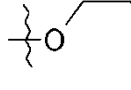
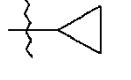
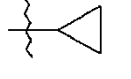
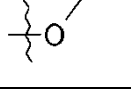
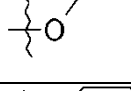
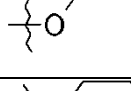
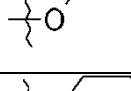
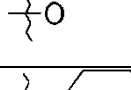
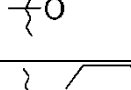
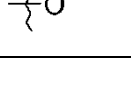
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
123	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	52	562,2 (M+H)
124	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	18	569,2 (M+H)
125	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	4	504,2 (M+H)
126	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3 (b)		432,1 (M+H), CP
127	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	1	524,2 (M+H), CP
128	5-ciano-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	42	523,3 (M+H)
129	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	40	528,3 (M+H)
130	2-ciano-5-metoxifenilo	CH ₃		3	40	528,3 (M+H)
131	2-ciano-5-fluoro-fenilo	CH ₃		3	5	523,3 (M+H)
132	5-ciano-2-fluoro-fenilo	H		3	21	509,3 (M+H)
133	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	23	514,3 (M+H)
134	2-ciano-5-metoxifenilo	H		3	16	521,3 (M+H)

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
135	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	3	421,2 (M+H)
136	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	13	434,1 (M+H), CP
137	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	35	414,1 (M+H)
138	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	49	441,1 (M+H), CP
139	2,5-diclorofenilo	H		3	48	450,0 (M+H), CP
140	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	27	429,1 (M+H)
141	2-fluoro-5-metilfenilo	H		6	59	424,1 (M+H)
142	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		6	42	444,1 (M+H)
143	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	82	444,1 (M-H), CP
144	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	84	430,0 (M+H)
145	2-ciano-5-metilfenilo	H		6	5	431,3 (M+H)
146	2-ciano-5-metilfenilo	H		6	10	467,2 (M+H), CP
147	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		6	5	440,2 (M+H)
148	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		6	12	476,2 (M+H), CP
149	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂		7	7	436,2 (M+H)
150	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	12	461,2 (M+H), CP

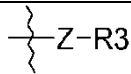
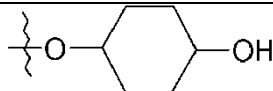
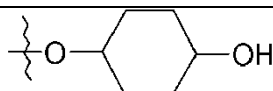
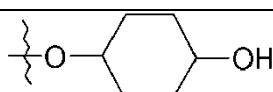
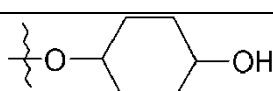
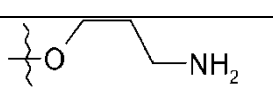
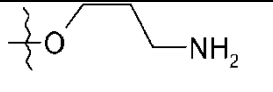
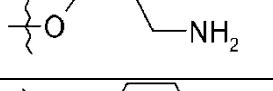
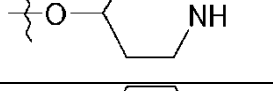
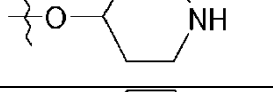
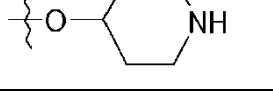
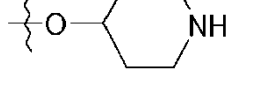
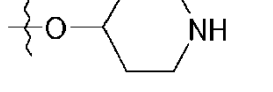
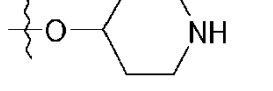
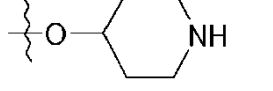
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
151	5-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂		7	12	456,1 (M+H), CP
152	2-fluoro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	15	445,2 (M+H)
153	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	29	465,1 (M+H), CP
154	2-fluoro-5-metilfenilo	H		6	2	469,2 (M+H)
155	2-cloro-5-metoxifenilo	H		6	4	501,2 (M+H), CP
156	2,5-diclorofenilo	H		6	1	505,1 (M+H), CP
157	2-ciano-5-metilfenilo	H		6	1	476,2 (M+H)
158	2-fluoro-5-metilfenilo	H		6	36	482,1 (M+H)
159	2-cloro-5-metoxifenilo	H		6	42	514,1 (M+H), CP
160	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		6	32	502,1 (M+H), CP
161	2,5-diclorofenilo	H		6	13	518,1 (M+H), CP
162	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		6	27	509,1 (M+H), CP
163	2-ciano-5-metilfenilo	H		6	40	489,1 (M+H)
164	2-cloro-4-fluoro-fenilo	NH ₂		6	26	433,1 (M+H), CP
165	2,4,5-trifluorofenilo	NH ₂		6	19	435,1 (M+H)

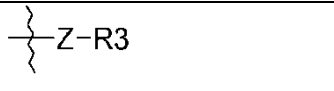
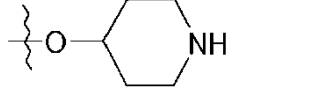
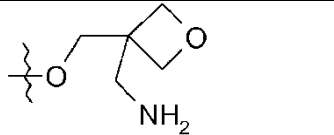
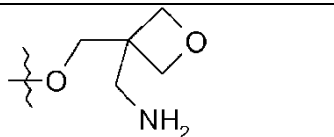
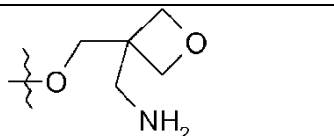
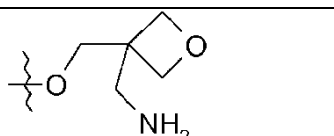
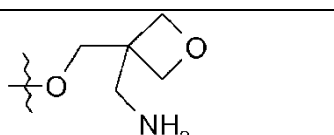
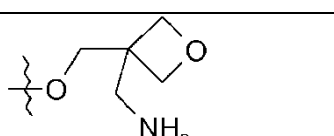
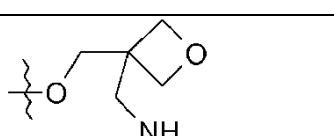
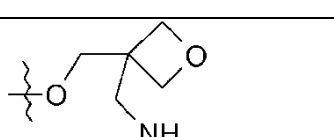
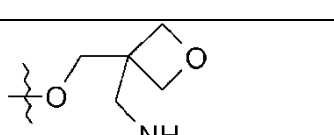
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
166	5-bromo-tiofen-2-ilo	NH ₂		6	21	465,0 (M+H), BP
167	5-cloro-tiofen-2-ilo	NH ₂		6	26	421,0 (M+H), CP
168	4,5-dicloro-tiofen-2-ilo	NH ₂		6	23	455,0 (M+H), CP
169	2-fluorofenilo	NH ₂		6	25	399,1 (M+H)
170	2-cloro-4,5-difluorofenilo	NH ₂		6	25	451,1 (M+H), CP
171	3-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		6	20	433,1 (M+H), CP
172	4-bromotiofen-2-ilo	NH ₂		6	31	465,0 (M+H), BP
173	4-bromotiofen-3-ilo	NH ₂		6	13	465,0 (M+H), BP
174	4-clorotiofen-3-ilo	NH ₂		6	30	419,1 (M-H), CP
175	2,5-diclorotiofen-3-ilo	NH ₂		6	31	454,9 (M+H), CP
176	3-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	21	441,1 (M+H), CP
177	2-cloro-3,5-difluorofenilo	H		3	31	452,0 (M+H), CP
178	5-cloro-2,4-difluorofenilo	H		3	37	452,0 (M+H), CP
179	2,4,5-trifluorofenilo	H		3	38	436,1 (M+H)
180	2-cloro-4-fluoro-fenilo	H		3	33	434,0 (M+H), CP
181	3-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	42	434,0 (M+H), CP
182	2-cloro-4,5-difluorofenilo	H		3	38	452,0 (M+H), CP

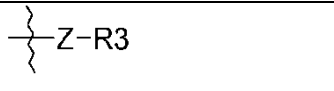
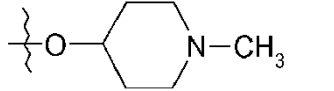
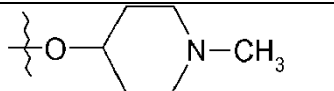
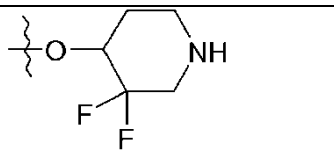
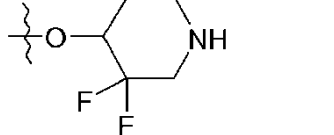
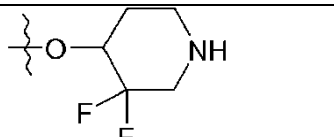
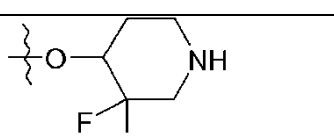
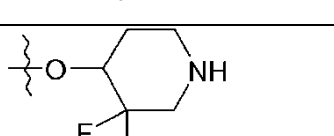
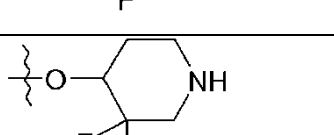
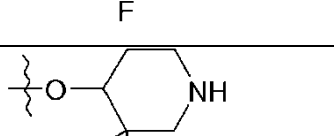
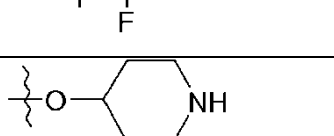
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
183	4,5-diclorotiofen-2-ilo	H		3	28	455,9 (M+H), CP
184	2,5-diclorotiofen-3-ilo	H		3	18	455,9 (M+H), CP
185	2,5-diclorofenilo	H		3	35	547,1 (M+H), CP
186	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	46	531,1 (M+H), CP
187	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	24	538,1 (M+H), CP
188	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	12	462,1 (M+H)
189	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	13	487,1 (M+H), CP
190	2,5-diclorofenilo	H		3	12	490,9 (M+H), CP
191	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	10	482,1 (M+H), CP
192	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	12	471,1 (M+H)
193	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂		7 (c)	9	504,1 (M+H)
194	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		7 (c)	12	529,0 (M+H), CP
195	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7 (c)	13	533,0 (M+H), CP
196	5-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂		7 (c)	11	524,0 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
197	2-fluoro-5-metoxifenilo	NH ₂		7 (c)	13	513,0 (M+H)
198	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	5	489,1 (M+H), CP
199	2,5-difluorofenilo	H		3	1	461,1 (M+H)
200	2,5-difluorofenilo	H		3 (b)	10	404,1 (M+H)
201	2-fluorofenilo	H		3	7	443,2 (M+H)
202	2-fluorofenilo	H		3	18	386,1 (M+H)
203	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	5	489,1 (M+H), CP
204	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	42	457,2 (M+H)
205	2,5-difluorofenilo	H		6	30	428,1 (M+H)
206	2-fluorofenilo	H		6	35	410,1 (M+H)
207	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	59	471,1 (M+H)
208	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	58	475,1 (M+H)
209	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	67	491,1 (M+H), CP
210	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	78	505,0 (M-H), CP
211	2-fluorofenilo	CH ₃		3	52	457,1 (M+H)
212	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	78	503,1 (M+H), CP
213	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	57	478,1 (M+H)

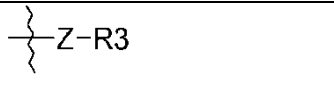
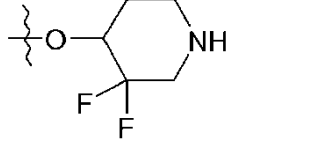
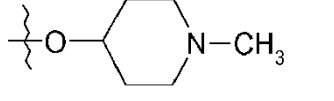
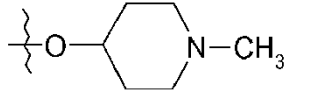
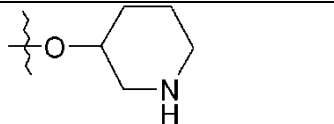
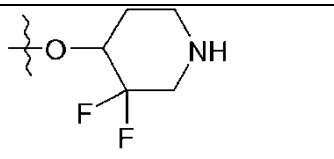
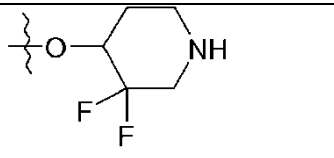
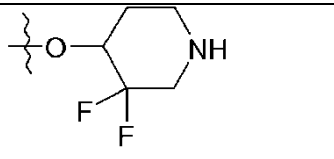
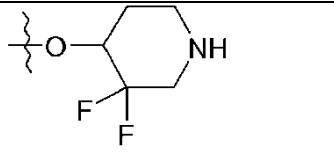
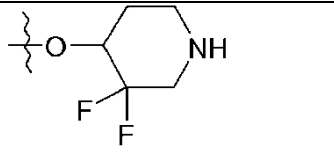
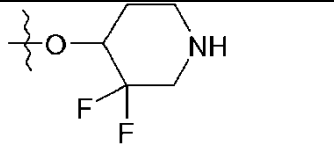
ES 2 618 213 T3

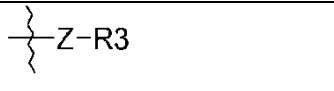
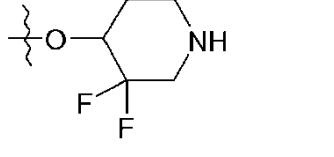
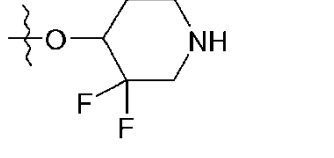
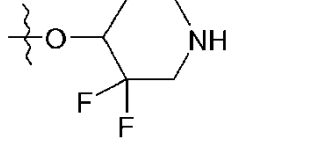
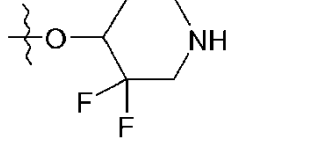
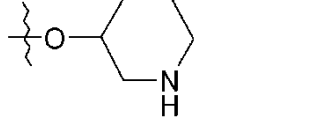
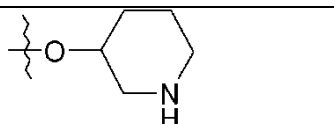
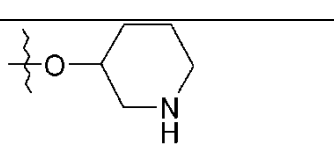
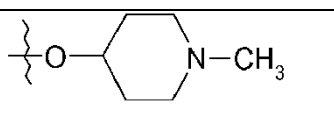
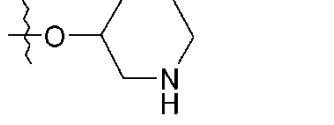
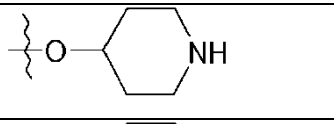
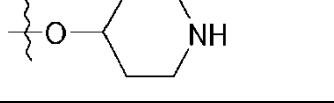
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
214	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	53	548,0 (M+H), CP
215	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	70	532,1 (M+H), CP
216	2-fluorofenilo	CH ₃		3	51	498,2 (M+H)
217	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	38	516,2 (M+H)
218	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	74	487,1 (M+H)
219	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	25	473,1 (M+H)
220	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	3	498,1 (M+H), CP
221	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	40	483,2 (M+H)
222	2,5-difluorofenilo	H		3	62	487,1 (M+H)
223	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	68	515,1 (M+H), CP
224	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	70	503,1 (M+H), CP
225	2,5-diclorofenilo	H		3	10	517,0 (M-H), CP
226	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	42	490,2 (M+H)
227	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	78	499,2 (M+H)

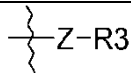
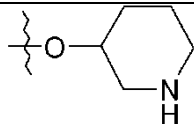
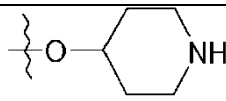
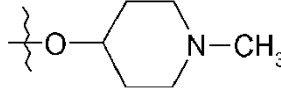
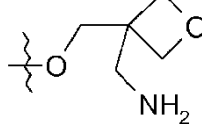
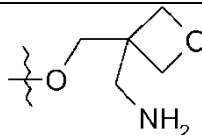
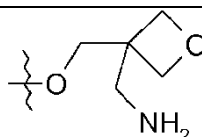
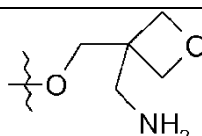
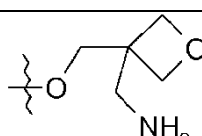
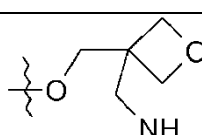
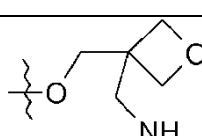
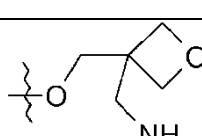
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
228	2-fluorofenilo	H		3	42	469,1 (M+H)
229	2,5-difluorofenilo	H		3	7	503,2 (M+H)
230	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	23	499,2 (M+H)
231	2-fluorofenilo	H		3	22	485,2 (M+H)
232	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	24	519,2 (M+H), CP
233	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	10	531,2 (M+H), CP
234	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	18	515,2 (M+H)
235	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	7	526,2 (M+H), CP
236	2,5-diclorofenilo	H		3	8	535,1 (M+H), CP
237	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	11	506,2 (M+H)

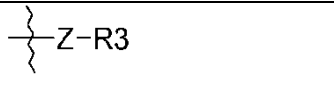
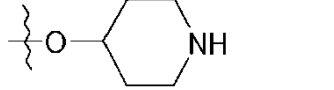

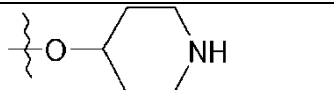
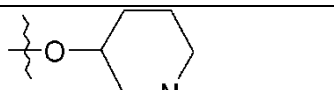
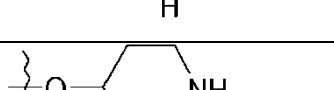
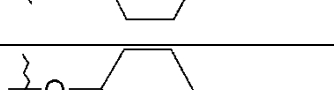
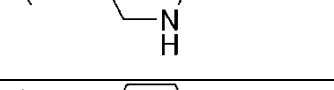
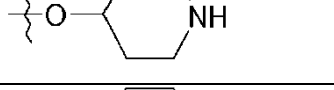
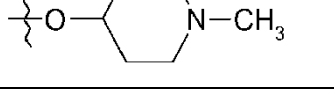
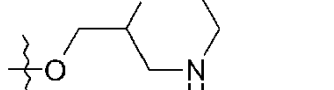
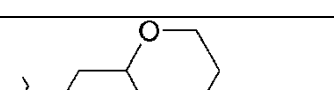
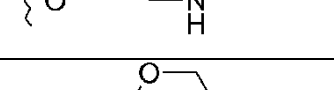
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
238	2-fluorofenilo	H		3	35	483,2 (M+H)
239	2,5-diclorofenilo	H		3	58	533,1 (M+H)
240	2,5-difluorofenilo	H		3	68	523,1 (M+H)
241	2-fluorofenilo	H		3	66	505,1 (M+H)
242	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	70	519,2 (M+H)
243	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	60	539,1 (M+H), CP
244	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	65	535,2 (M+H)
245	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	71	551,1 (M+H), CP
246	5-cloro-2-ciano-fenilo	H		3	18	546,1 (M+H), CP
247	2,5-diclorofenilo	H		3	11	555,1 (M+H), CP

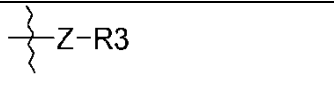
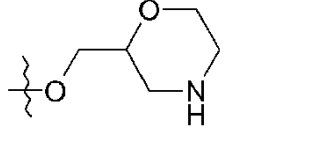
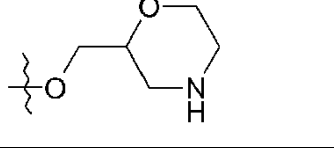
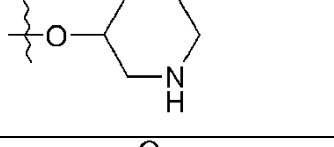
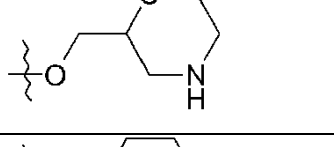
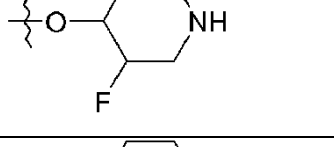
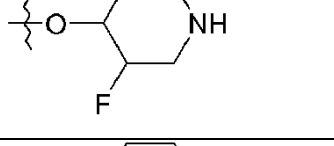
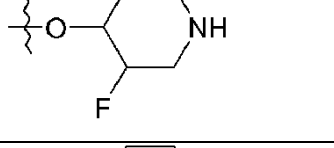
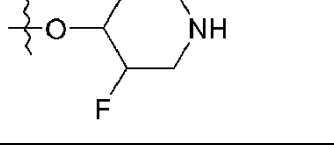
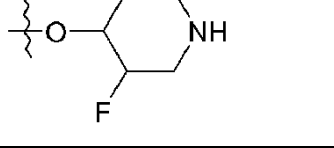
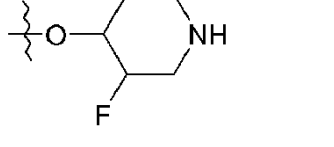
ES 2 618 213 T3

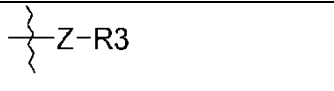
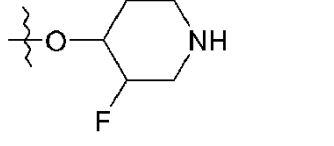
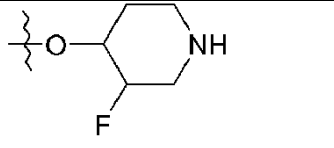
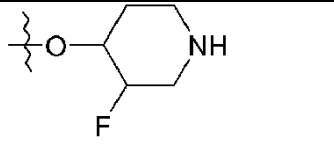
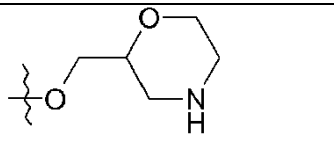
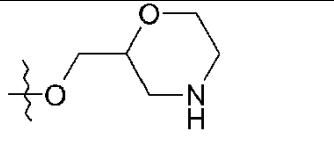
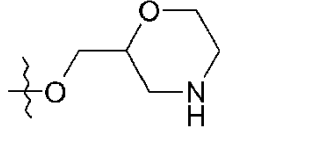
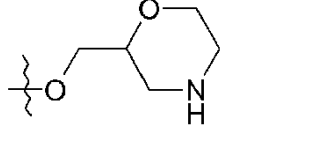
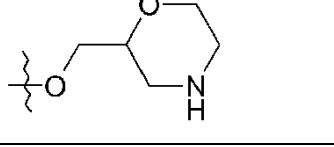
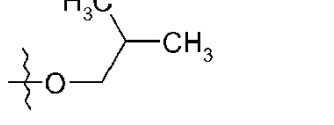
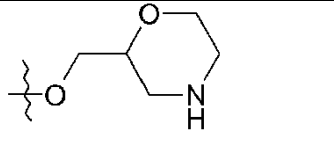
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
248	2-ciano-5-metilfenilo	H		3	64	526,2 (M+H)
249	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	50	513,2 (M+H)
250	2,5-difluorofenilo	H		3	89	501,2 (M+H)
251	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	19	499,2 (M+H)
252	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	17	533,2 (M+H)
253	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	17	537,2 (M+H)
254	2-fluorofenilo	CH ₃		3	39	519,2 (M+H)
255	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	40	571,1 (M+H), CP
256	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	56	549,2 (M+H)
257	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	61	565,2 (M+H), CP

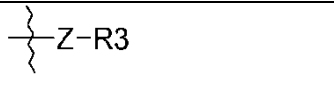
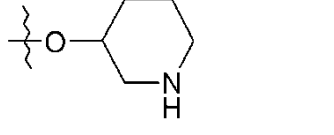
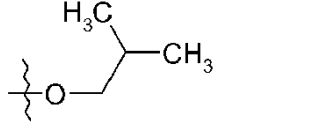
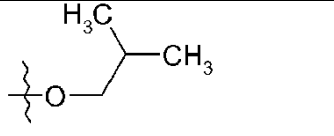
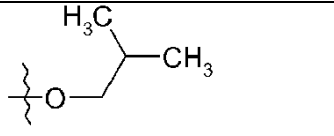
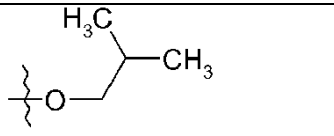
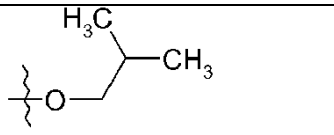
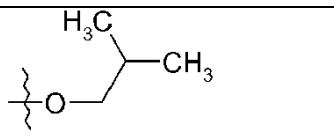
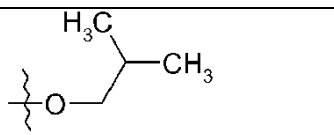
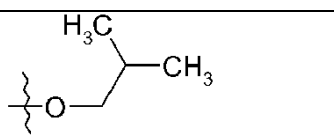
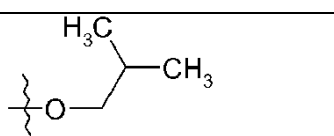
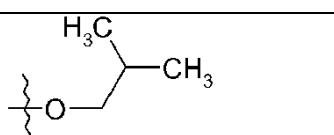
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
258	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	25	560,1 (M+H), CP
259	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	27	540,2 (M+H)
260	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	14	569,1 (M+H), CP
261	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	41	553,1 (M+H), CP
262	2,5-difluorofenilo	H		3	59	487,2 (M+H)
263	2-fluorofenilo	H		3	23	469,2 (M+H)
264	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	55	483,2 (M+H)
265	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	71	517,2 (M+H), CP
266	2,5-diclorofenilo	H		3	3	519,2 (M+H), CP
267	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	73	513,3 (M+H)
268	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	99	501,2 (M+H)

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
269	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	59	503,2 (M+H), CP
270	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	8	497,3 (M+H)
271	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	4	497,2 (M+H)
272	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	34	515,3 (M-H)
273	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	30	518,3 (M-H)
274	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	32	511,3 (M-H)
275	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	35	531,2 (M-H), CP
276	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	34	527,2 (M-H)
277	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	35	543,2 (M-H), CP
278	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	23	547,2 (M-H), CP
279	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	23	538,2 (M-H), CP

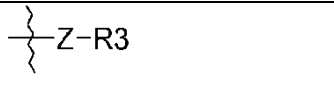
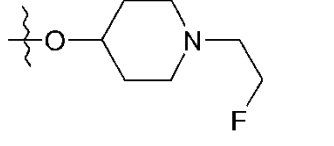
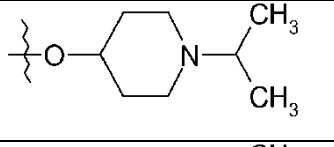
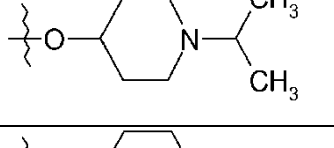
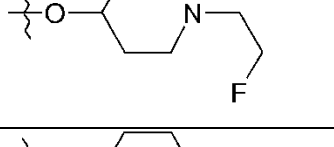
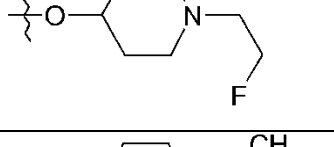
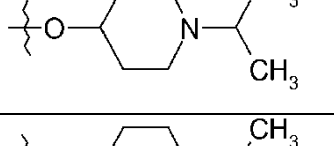
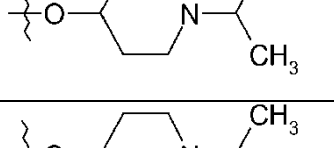
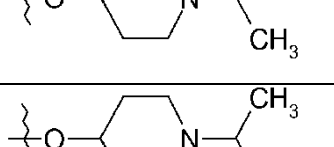
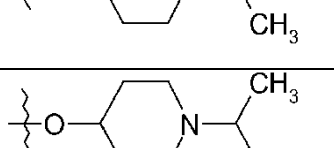
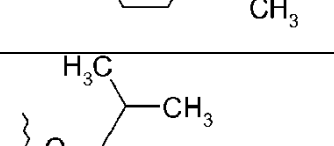

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
280	2-fluorofenilo	CH ₃		3	6	483,2 (M+H)
281	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	2	533,1 (M+H), CP
282	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	70	517,2 (M+H), CP
283	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	76	515,2 (M+H), CP
284	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	74	529,2 (M+H), CP
285	5-ciano-2-metilfenilo	H		3	67	490,2 (M+H)
286	5-ciano-2-metilfenilo	CH ₃		3	59	504,3 (M+H)
287	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	35	529,2 (M+H), CP
288	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	55	513,3 (M+H)
289	2-fluorofenilo	CH ₃		3	91	499,3 (M+H)
290	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	59	545,3 (M+H), CP
291	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	23	533,2 (M+H), CP

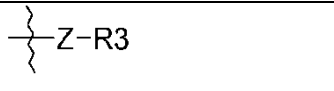

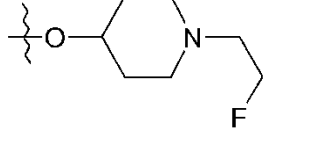
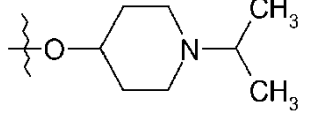
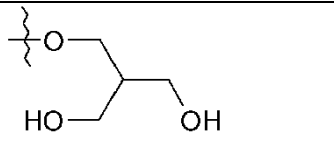
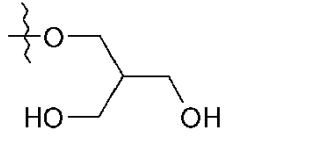
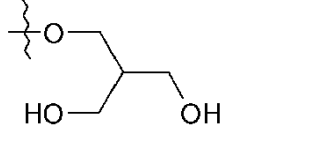
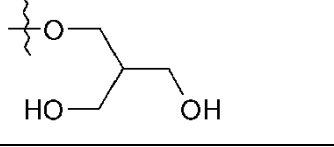
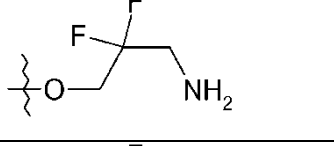
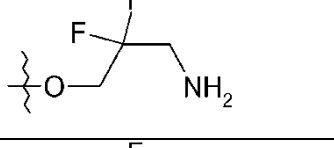
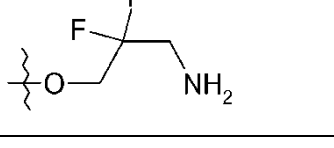
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
292	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	92	517,3 (M+H), CP
293	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	24	520,3 (M+H)
294	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	9	513,3 (M+H)
295	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	5	529,3 (M+H)
296	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	58	519,1 (M+H)
297	2-fluorofenilo	CH ₃		3	62	501,2 (M+H)
298	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	71	515,2 (M+H)
299	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	16	542,1 (M+H), CP
300	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	69	522,2 (M+H)
301	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	60	535,1 (M+H), CP

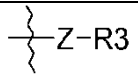
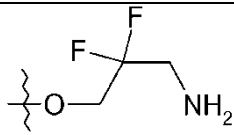
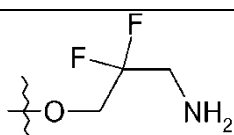
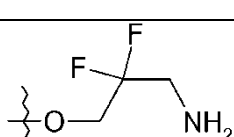
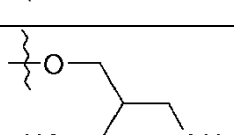
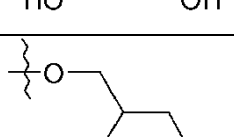
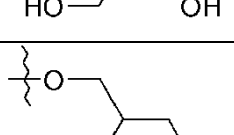
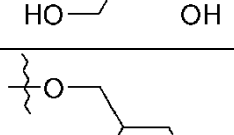
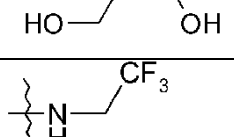
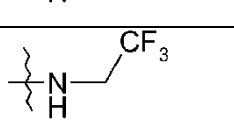
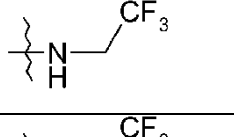
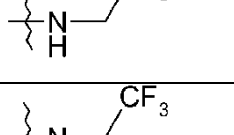
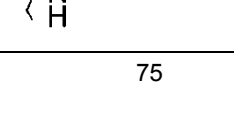
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
302	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	77	531,2 (M+H)
303	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	26	551,1 (M+H), CP
304	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	78	547,2 (M+H), CP
305	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3		519,1 (M+H), CP
306	2-cloro-5-metoxifenilo	H		3	61	531,1 (M+H), CP
307	2-fluorofenilo	H		3	60	485,2 (M+H)
308	2-fluoro-5-metilfenilo	H		3	43	499,2 (M+H)
309	2-fluoro-5-metoxifenilo	H		3	45	515,2 (M+H)
310	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	26	507,1 (M+H), CP
311	2,5-difluorofenilo	H		3	59	503,2 (M+H)

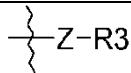
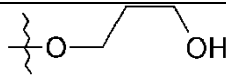
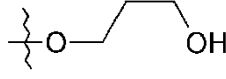
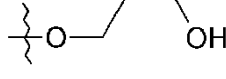
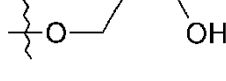
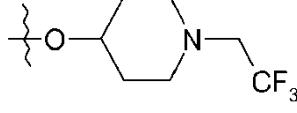
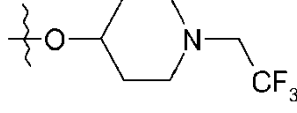
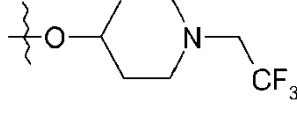
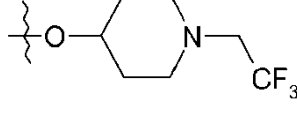
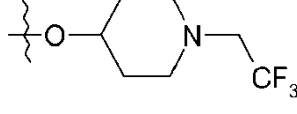
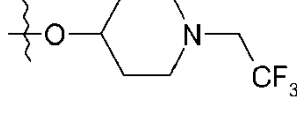
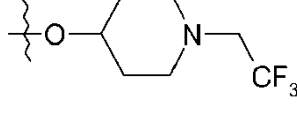
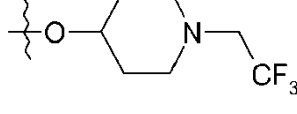
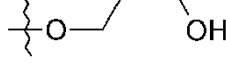
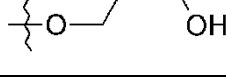
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
323	2-fluorofenilo	CH ₃		3	68	483,3 (M+H)
324	2-cloro-3-fluoro-fenilo	NH ₂		7	27	491,2 (M+H), CP
325	2-cloro-4,5-difluorofenilo	NH ₂		7	38	509,2 (M+H), CP
326	2-fluoro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	26	487,2 (M+H)
327	3-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	26	491,2 (M+H), CP
328	2,5-difluorofenilo	NH ₂		7	24	475,2 (M+H)
329	2,4,5-trifluorofenilo	NH ₂		7	32	493,1 (M+H)
330	2,5-dicloro-tiofen-3-il	NH ₂		7	3	513,1 (M+H), CP
331	2-fluorofenilo	NH ₂		7	26	457,2 (M+H)
332	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	25	503,1 (M+H), CP
333	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂		7	10	478,2 (M+H)

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
334	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	27	491,1 (M+H), CP
335	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	3	493,1 (M+H), CP
336	2-ciano-5-metoxifenilo	NH ₂		7	19	494,2 (M+H)
337	2-cloro-3,5-difluorofenilo	NH ₂		7	30	509,1 (M+H), CP
338	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	67	495,2 (M-H)
339	2-fluoro-5-cloro-fenilo	CH ₃		3	93	515,2 (M-H)
340	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	10	543,4 (M+H)
341	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	20	573,2 (M-H)
342	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	3	579,3 (M+H), CP
343	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	21	550,2 (M+H)

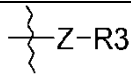
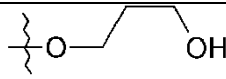
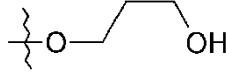
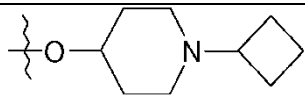
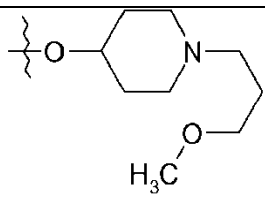
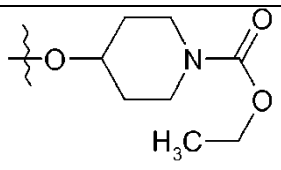
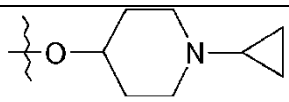
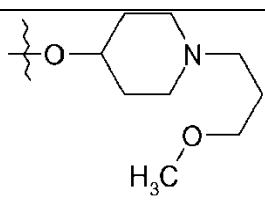
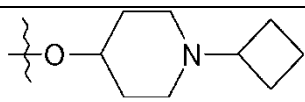
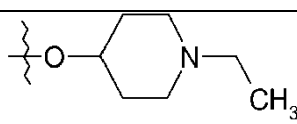
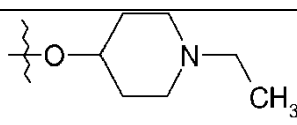
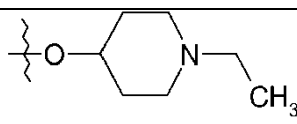
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
344	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	13	547,4 (M+H)
345	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	92	571,4 (M+H), CP
346	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	88	559,3 (M+H), CP
347	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	21	559,4 (M+H)
348	2-fluorofenilo	CH ₃		3	20	529,3 (M+H)
349	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	93	543,0 (M+H)
350	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	93	546,3 (M+H)
351	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	66	575,2 (M+H), CP
352	2-fluorofenilo	CH ₃		3	74	525,3 (M+H)
353	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	91	539,3 (M+H)
354	5-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂		7	3	498,1 (M+H), CP

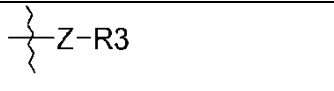
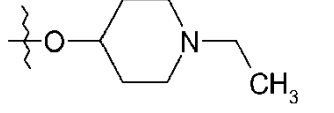
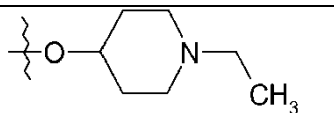
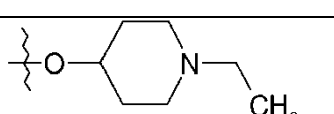
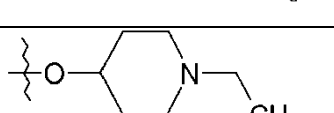
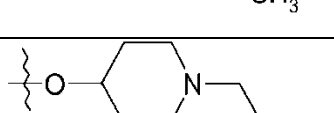
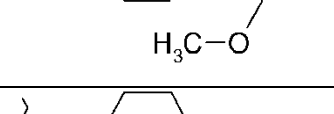
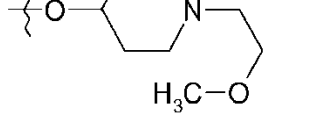
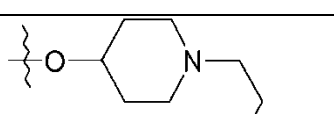
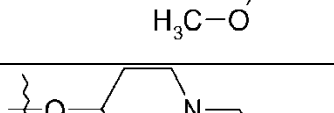
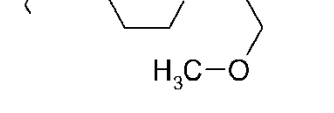
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
355	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	8	505,2 (M+H), CP
356	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	5	563,3 (M+H), CP
357	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	36	555,3 (M+H)
358	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	19	534,2 (M+H)
359	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	15	522,2 (M+H), CP
360	2-fluorofenilo	CH ₃		3	13	488,2 (M+H)
361	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	18	502,2 (M+H)
362	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	8	539,2 (M+H), CP
363	2-fluorofenilo	CH ₃		3	8	493,2 (M+H)
364	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	7	507,1 (M+H)

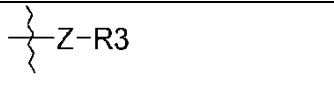
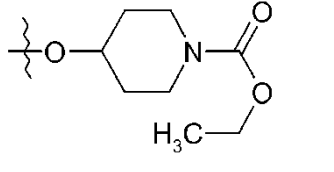
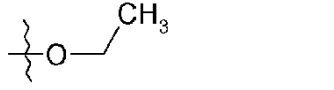
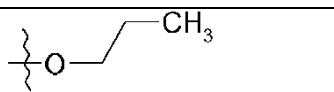
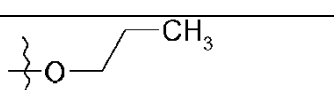
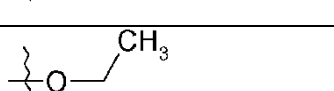
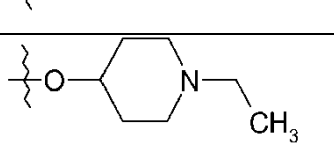
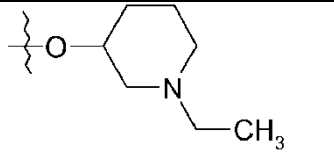
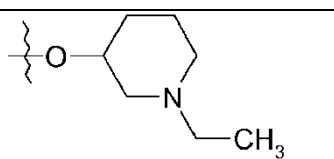
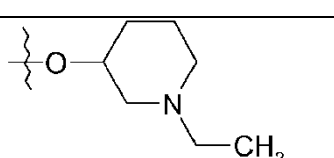
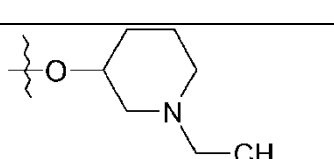
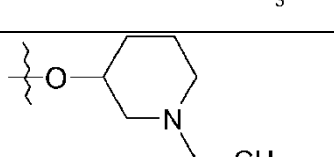
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
365	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	15	523,2 (M+H)
366	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	33	511,1 (M+H)
367	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	16	527,1 (M+H), CP
368	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	6	538,0 (M+H), CP
369	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	12	518,2 (M+H)
370	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	7	506,1 (M+H)
371	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	13	509,2 (M+H)
372	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	12	499,1 (M+H)
373	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	17	515,1 (M+H)
374	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	35	495,1 (M+H)
375	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	10	531,1 (M+H), CP
376	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	31	502,2 (M+H)

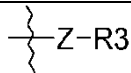
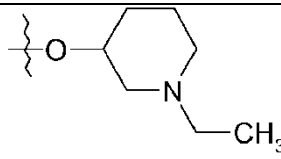
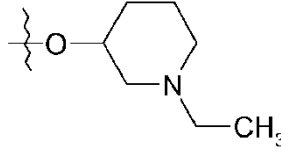
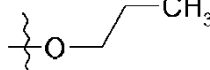
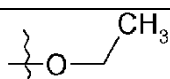
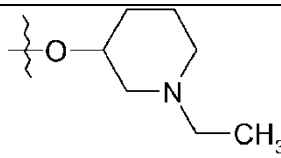
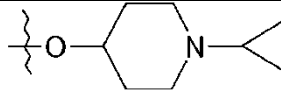
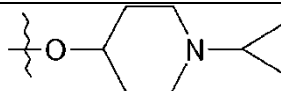
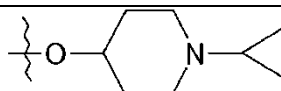
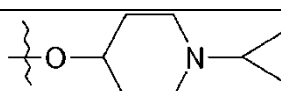
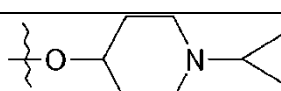
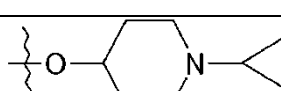
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
377	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	13	472,2 (M+H)
378	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	2	508,1 (M+H), CP
379	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	11	488,2 (M+H)
380	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	9	479,2 (M+H)
381	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	45	583,2 (M+H)
382	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	49	599,1 (M+H)
383	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	34	611,1 (M+H), CP
384	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	32	565,2 (M+H)
385	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	24	579,2 (M+H)
386	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	21	615,1 (M+H), CP
387	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	35	595,2 (M+H)
388	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	48	586,2 (M+H)
389	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	10	458,1 (M+H)
390	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	17	476,2 (M+H)

ES 2 618 213 T3

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
391	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	10	492,1 (M+H), CP
392	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	11	504,1 (M+H), CP
393	2,5-difluorofenilo	H		3	22	541,2 (M+H)
394	2,5-difluorofenilo	H		3	29	559,2 (M+H)
395	2,5-difluorofenilo	H		3	13	559,1 (M+H)
396	2,5-difluorofenilo	H		3	5	527,1 (M+H)
397	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	20	573,1 (M+H)
398	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	27	555,1 (M+H)
399	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	21	545,1 (M+H)
400	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	37	529,1 (M+H)
401	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	26	557,1 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
402	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	60	511,1 (M+H)
403	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	47	525,2 (M+H)
404	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	34	541,1 (M+H)
405	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	42	561,1 (M+H), CP
406	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	62	575,1 (M+H), CP
407	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	62	559,1 (M+H)
408	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	63	555,2 (M+H)
409	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	31	541,1 (M+H)
410	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	49	571,2 (M+H)
411	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		3	45	582,1 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
412	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	8	573,1 (M+H)
413	2,5-difluorofenilo	NH ₂		7	37	447,0 (M+H)
414	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	28	477,0 (M+H), CP
415	2,5-difluorofenilo	NH ₂		7	57	461,0 (M+H)
416	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	18	463,0 (M+H), CP
417	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	41	532,1 (M+H)
418	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	27	545,1 (M+H), CP
419	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	12	557,1 (M+H), CP
420	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	25	511,1 (M+H)
421	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	30	525,2 (M+H)
422	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	10	561,0 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
423	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	20	529,1 (M+H)
424	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	3	541,1 (M+H)
425	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	23	493,0 (M+H), CP
426	2,5-diclorofenilo	NH ₂		7	12	479,0 (M+H), CP
427	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3	6	532,1 (M+H)
428	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	20	553,1 (M+H)
429	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3	32	557,1 (M+H), CP
430	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	23	569,1 (M+H), CP
431	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3	17	537,1 (M+H)
432	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	29	573,0 (M+H), CP
433	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3	40	541,1 (M+H)

(a) Se usó carbonato de cesio en lugar de hidruro sódico.

(b) Se usó agua como material de partida.

(c) Se usó bencidriliden-[6-cloro-1-(tetrahydro-piran-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-amina.

5 Datos de RMN de ejemplo de compuestos de ejemplo

Ejemplo 346

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,12-3,41 (m, 3H), 3,45-3,57 (m, 3H), 5,56-5,86 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 3,8, 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 11,3 Hz, 2H), 9,73-10,01 (m, 1H), 11,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 13,48 (a, 1H).

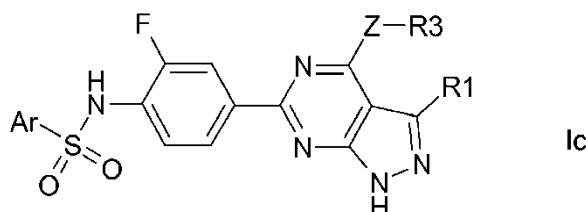
Ejemplo 429

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,87 (s a, 2H), = 0,98 (s a, 2H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,61 (a, 2H), 2,83-3,15 (m, 1H), 3,30-3,42, 3,45-3,59 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 5,59-5,79 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,01 (a, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,47 (a, 1H)

Ejemplo 433

- 10 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,87 (s a, 2H), 0,97 (s a, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,61 (a, 1H), 2,83-3,15 (m, 1H), 3,45-3,71 (m, 3H), 5,58-5,78 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,92 (a, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,46 (s, 1H).

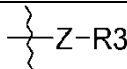
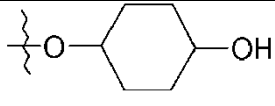
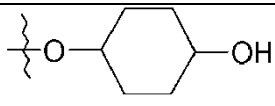
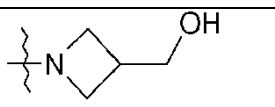
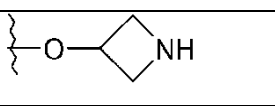

- 15 De forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula IC



- citados en la tabla 2, usando 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. En las fórmulas de los grupos -Z-R3 en la tabla 2, la línea cruzada con el símbolo \sim representa el enlace libre por el cual el grupo -Z-R3 se une al átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, es decir, en la fórmula de la molécula completa, el punto final terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. En el ejemplo 422, se usó el éster de terc-butilo del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico como material de partida. Las desprotecciones en general se hacían usando bien cloruro de hidrógeno en Diox y/o iPrOH o TFA en DCM, por ejemplo, una mezcla 1:1 o TFA y DCM. En la columna "Síntesis" el número del ejemplo se especifica de forma análoga con el que se realizó la síntesis. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+. CP significa patrón de cloro en el espectro de masas.

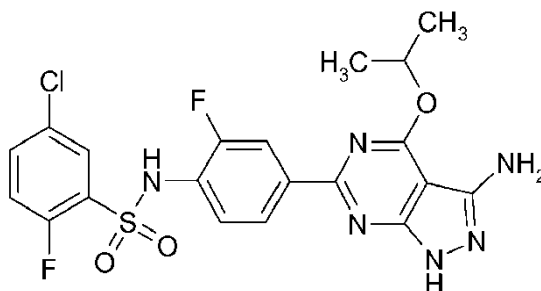
Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmula Ic

Ejemplo n°	Ar	R1	\sim -Z-R3	Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
434	2,5-diclorofenilo	CH ₃	\sim -H	1	35	452,0 (M+H), CP
435	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H	\sim -N(CH ₂) ₄ -OH	2	21	507,0 (M+H), CP
436	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H	\sim -N(CH ₂) ₃ -OH	2	30	493,0 (M+H), CP
437	2,5-diclorofenilo	H	\sim -N(CH ₂) ₃ -OH	2	11	508,9 (M+H), CP
438	2,5-diclorofenilo	H	\sim -N(CH ₂) ₄ -OH	2	22	523,0 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
439	2,5-diclorofenilo	H		3	42	551,9 (M+H), CP
440	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	42	536,0 (M+H), CP
441	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		2	14	507,2 (M+H), CP
442	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		3	13	493,0 (M+H), CP
443	5-cloro-2-fluoro-fenilo	H		6	27	462,0 (M+H), CP

Ejemplo

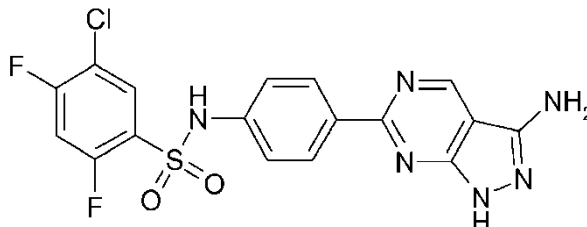
Ejemplo 444: N-[4-(3-Amino-4-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó con 29% de rendimiento de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7 usando bencidriliden-[6-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-amina y 5-cloro-2-fluoro-N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en la etapa (v).
10 Se produjo la sustitución del grupo 2,2,2-trifluoro-etoxi grupo por un grupo isopropoxi en el curso del tratamiento con isopropanol en la etapa (vi).

MS (ES+): m/e = 495,09 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 445: N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



(i) 4-Hidroxi-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo

15 A una solución de 3,14 g de éster etílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-acrílico (documento US 2824121) y 3 g de 4-nitrobenzimidamida en 50 ml de etanol, se añadieron lentamente 14 ml de una solución de etóxido sódico (20% en etanol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a t.a. y dilución

con agua, la mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico a pH 1. Los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida y el producto que precipitaba se recogió por filtración en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 3,0 g.

(ii) 4-Cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo

- 5 A una disolución de 3,0 g de 4-hidroxi-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo en 18 ml de oxocloruro de fósforo, se añadieron 1,6 ml de dimetil-fenil-amina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h, después se enfrió a t.a. y se concentró con presión reducida. Después de la adición de agua helada y dilución con DCM, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 3,2 g.

(iii) 6-(4-Nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina

- 15 A una solución de 1,5 g de 4-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo en 10 ml de iPrOH, se añadieron 12,7 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 25 min a 80°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió por filtración y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 867 mg.

(iv) 3-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 A una suspensión de 867 mg de 6-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina en 10 ml de DCM, se añadieron 2,3 g de dicarbonato de di-terc-butilo, 1,4 ml de trietilamina y 4 mg de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., después se inactivó por adición de agua y se diluyó con DCM. Después de separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 1,4 g.

(v) 6-(4-Aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 A una solución de 1,4 g de 3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOAc, se añadieron 347 mg de Pd/C (10%) en atmósfera de argón y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 16 h. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc. El producto bruto se obtuvo después de evaporación del disolvente en forma de un sólido marrón y se secó a presión reducida. Rendimiento: 3,3 g.

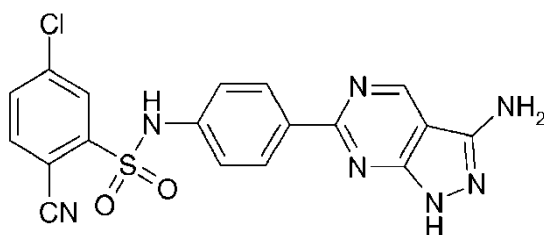
(vi) N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida

- 35 A una solución de 150 mg de 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo en 2,5 ml de DCM y se añadieron 25 µl de piridina, 140 mg de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a. los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml DCM y 0,5 ml de TFA y se agitó durante 6 h a t.a. Después se añadió tolueno y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un sólido marrón. Este producto puro se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Este sólido se disolvió en 1 ml de una mezcla de agua/MeCN, después se añadieron 0,5 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y la solución se liofilizó de nuevo para dar el compuesto del título en forma del hidrocloreto de la N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida. Rendimiento: 87 mg.

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,17 (s, 1H), 11,18 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 436,9 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 446: N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida



(i) 3-(bis(terc-Butoxicarbonil)amino)-6-[4-[(5-cloro-2-ciano-fenil)sulfonilamino]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de 3 g de 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 445, etapa (v)) en 50 ml de DCM y se añadieron 1,4 ml piridina, 1,4 g de cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 2,7 g.

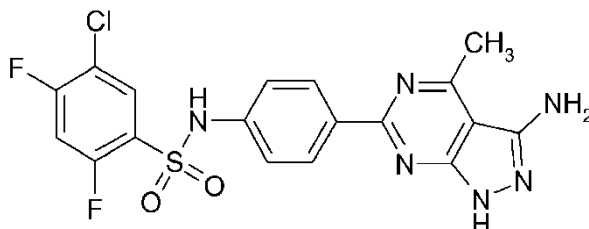
10 (ii) N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida

Se disolvieron 1,6 g de 3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-[4-[(5-cloro-2-ciano-fenil)sulfonilamino]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo en 20 ml de DCM y 1,7 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a., después se diluyó con agua y se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El producto bruto precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se recrystalizó en etanol. Rendimiento: 625 mg.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,13 (s, 1H), 11,19 (s, 1H).

MS (ES-): m/e = 424,2 (M-H), patrón de cloro.

Ejemplo 447: N-[4-(3-Amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



20

(i) 6-Metil-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo

25 A una solución de 5,5 g de éster etílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-but-2-enoico (documento US 2824121) y 5 g de 4-nitrobenzimidamida en 200 ml de etanol, se añadieron lentamente 23,5 ml de una solución de etóxido sódico (al 20% en etanol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar a t.a. y dilución con agua, la mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico a pH 1. Los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida y el producto que precipitaba se recogió por filtración en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 7,2 g.

(ii) 4-Cloro-6-metil-2-(4-nitro-fenil)-pirimidina-5-carbonitrilo

30 A una solución de 5,3 g de 6-metil-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo en 71 ml de oxiclورو de fósforo, se añadieron 2,6 ml de dimetil-fenil-amina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. Después de la adición de agua helada y dilución con DCM, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 3,8 g.

35

(iii) 4-Metil-6-(4-nitro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilamina

A una solución de 3,9 g de 4-cloro-6-metil-2-(4-nitro-fenil)-pirimidina-5-carbonitrilo en 25 ml de iPrOH, se añadieron 24,5 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 10 min a 80°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió por filtración y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 3,4 g.

(iv) 3-(bis(terc-Butoxicarbonil)amino)-4-metil-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 3,4 g de 4-metil-6-(4-nitro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilamina en 105 ml de DCM, se añadieron 8,3 g de dicarbonato de terc-butilo, 5,3 ml de trietilamina y 16 mg de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., después se inactivó por adición de agua y se diluyó con DCM. Después de separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 6,5 g.

(v) 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5,6 g de 3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente en 85 ml de EtOAc, se añadieron 559 mg de Pd/C (10%) en atmósfera de argón y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 16 h. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc. El producto bruto se obtuvo después de evaporación del disolvente en forma de un sólido marrón y se secó a presión reducida. Rendimiento: 5,0 g.

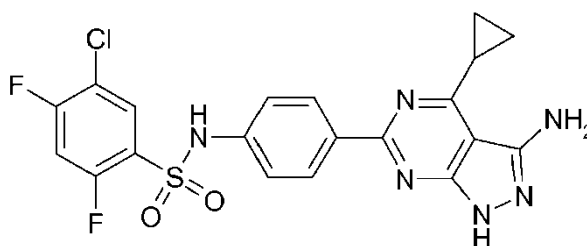
(vi) N-[4-(3-Amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida

A una solución de 250 mg de 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo en 2,5 ml de DCM y 75 µl de piridina, se añadieron 114 mg de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DCM y 0,5 ml de TFA y se agitó durante 6 h a t.a. y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un sólido marrón. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 65 mg.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,77 (s, 3H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 11,16 (s, 1H).

MS(ES⁺): m/e = 451,0 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 448: N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



(i) Éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-acrílico

A una solución de 11,0 g de éster etílico del ácido ciano-acético en 100 ml de MeCN, se añadieron 9,0 g de cloruro magnésico anhidro a 0°C. Después de 10 min, se añadieron gota a gota 26,1 ml de trietilamina y después de 1 h, una solución de 10,0 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo en 30 ml de DCM a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico to pH 1, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cristalización en Hep/EtOAc para dar un sólido cristalino. Rendimiento: 10,1 g.

(ii) Éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropil-3-etoxi-acrílico

A una solución de 10,1 g de éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-acrílico en 200 ml de MeCN, se

añadieron 18,1 g de carbonato de cesio a 0°C, seguido de la adición gota a gota de 7,26 ml de éster etílico del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y se filtró a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 12 g.

(iii) 4-Ciclopropil-6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 9,3 g de éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropil-3-etoxi-acrílico y 3,7 g de 4-nitrobenzimidamida en 200 ml de etanol, se añadieron lentamente 31 ml de una solución de etóxido sódico (al 20% en etanol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar a t.a. y dilución con agua, la mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico a pH 1. Los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida y el producto que precipitaba se recogió por filtración en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 4,1 g.

(iv) 4-Cloro-6-ciclopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 4,1 g de 4-ciclopropil-6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo en 24,4 ml de oxocloruro de fósforo, se añadieron 1,9 ml de dimetil-fenil-amina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. Después de adición de agua helada y dilución con DCM, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 2,8 g.

(v) 4-Ciclopropil-6-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina

A una solución de 2,0 g de 4-cloro-6-ciclopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidina-5-carbonitrilo en 18 ml de iPrOH, se añadieron 18 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 15 min a 100°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió por filtración y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 1,9 g.

(iv) 3-(bis(terc-Butoxicarbonil)amino)-4-ciclopropil-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 890 mg de 4-ciclopropil-6-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina en 20 ml de DCM, se añadieron 2 g de dicarbonato de terc-butilo, 1,2 ml de trietilamina y 4 mg de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., después se inactivó por adición de agua y se diluyó con DCM. Después de separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 1,3 g.

(v) 6-(4-Aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-ciclopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1,4 g de 3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-ciclopropil-6-(4-nitrofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente en 8 ml de EtOAc, se añadieron 139 mg de Pd/C (10%) en atmósfera de argón y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 16 h. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc. El producto bruto se obtuvo después de evaporación del disolvente en forma de un sólido marrón y se secó a presión reducida. Rendimiento: 1,3 g.

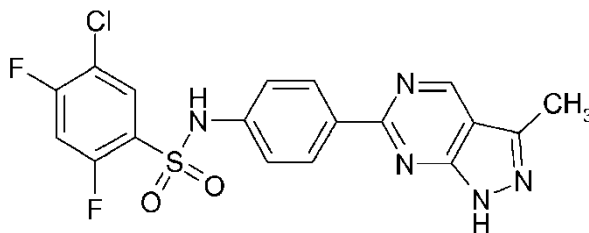
(vi) N-[4-(3-Amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida

A una solución de 250 mg de 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-ciclopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo en 2 ml de DCM y 43 µl de piridina, se añadieron 67 mg de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DCM y 1 ml de TFA y se agitó durante 1 h a t.a. Después se añadió tolueno y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un sólido marrón. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 40 mg.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,11 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 11,02 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 477,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 449: 5-Cloro-2,4-difluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida



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

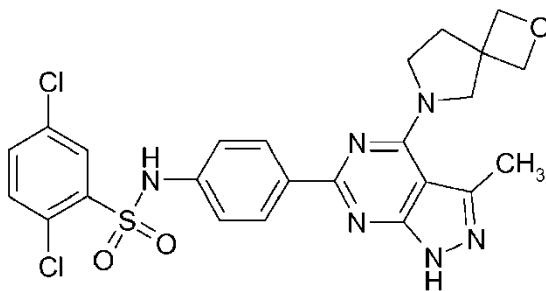
5 A una solución de 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en 5 ml de DCM y 0,2 ml de piridina, se añadieron 564 mg de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a. Después los disolventes se separaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 1,0 g.

10 (ii) 5-Cloro-2,4-difluoro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Una solución de 59 mg de 6-cloro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 102 mg de 5-cloro-2,4-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida y 232 mg de carbonato de cesio en 1,5 ml de Diox y 0,2 ml de agua se purgó con argón. Después se añadieron 13 mg de BDFP y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Después de filtración a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc, los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de iPrOH y 2 ml de HCl en Diox (4 M) a t.a. Después de 15 min la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de tolueno y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 31 mg

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,56 (s, 3H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,34 (s, 1H), 11,16 (s, 1H). MS (ES+): m/e = 436,0 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 450: 2,5-Dicloro-N-[4-[3-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil]-bencenosulfonamida



25

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

A una solución de 10 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina en 100 ml DCM y 4 ml de piridina, se añadieron 11,7 g de cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a. Después los disolventes se separaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 17,9 g.

30

(ii) 7-(6-Cloro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano

A una solución de 300 mg de 4,6-dicloro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-d]pirimidina (documento WO 2011/140338) y 0,4 ml de trietilamina en 5 ml de MeCN, se añadieron 118 mg de 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a t.a., se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

35

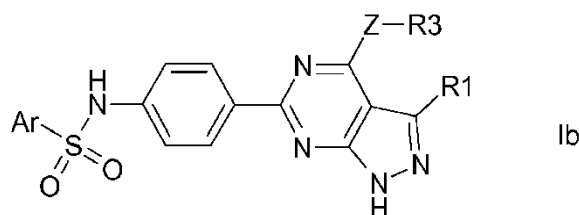
sódico (3 ml) y se filtró a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 309 mg.

(iii) 2,5-Dicloro-N-{4-[3-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida

- 5 Una solución de 155 mg de 7-(6-cloro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-7-azaespiro[3.4]octano, 182 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida y 415 mg de carbonato de cesio en 5 ml de Diox y 1,6 ml de agua se purgó con argón. Después, se añadieron 28 mg de BDFP y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Después de filtración a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc, los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 3 ml de DCM y 0,5 ml de TFA a t.a. Después de 2 h la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de tolueno y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 39 mg.
- 10
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,27(d, J = 8,5 Hz, 2H), 11,16 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 545,2 (M+H), patrón de cloro.

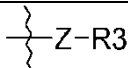






















- 20 De forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula Ib



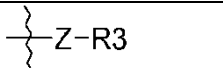
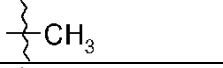

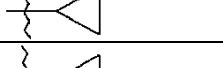
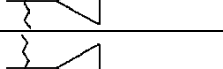
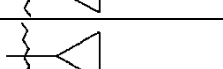
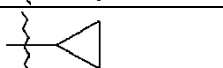
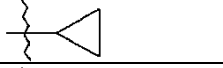

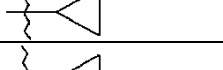
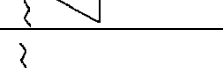
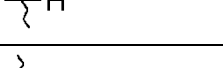
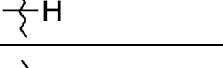




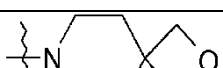

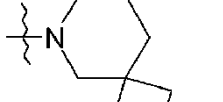
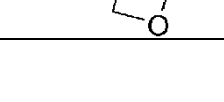
- 25 citados en la tabla 3. En las fórmulas de los grupos -Z-R3 en la tabla 3, la línea cruzada con el símbolo ~~~~~ representa el enlace libre por el cual el grupo -Z-R3 se une al átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, es decir, en la fórmula de la molécula completa, el punto final terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. En la columna "Síntesis" el número del ejemplo se especifica de forma análoga con el que se realizó la síntesis. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+ si el ion especificado es M+H, y ES- si el ion especificado es M-H. CP significa patrón de cloro BP significa patrón de bromo en el espectro de masas.

Tabla 3. Compuestos de ejemplo de fórmula Ib

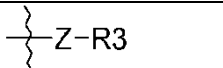
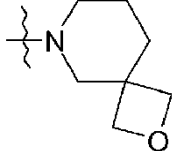

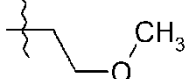
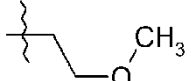
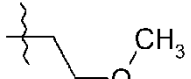
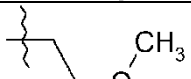
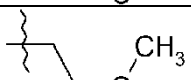
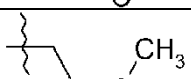

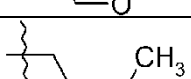
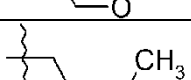
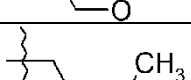
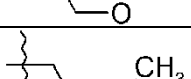
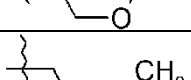
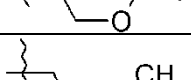


Ejemplo n°	Ar	R1	Z-R3	Síntesis	MS (m/e)
451	5-cloro-2,4-difluoro-fenilo	NH ₂	~~~~~O-CH ₃	7	481,0 (M+H), CP
452	2,5-dicloro-fenilo	NH ₂	~~~~~H	445	435,1 (M+H), CP
453	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂	~~~~~H	445	406,1 (M+H)
454	3-ciano-4-fluoro-fenilo	NH ₂	~~~~~H	445	410,1 (M+H)
455	2-fluoro-5-metilfenilo	NH ₂	~~~~~H	445	399,1 (M+H)
456	3-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂	~~~~~H	445	426,1 (M+H), CP

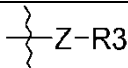


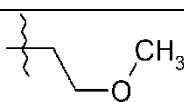


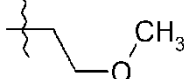



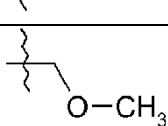


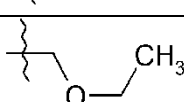
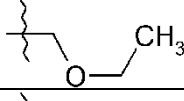


Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	MS (m/e)
457	3-ciano-fenilo	NH ₂		445	392,1 (M+H)
458	8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo	NH ₂		445	473,2 (M+H), CP
459	8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo	NH ₂		445	517,2 (M+H), BP
460	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	NH ₂		445	419,1 (M+H), CP
461	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		445	431,0 (M+H), CP
462	2-cloro-3,5-difluoro-fenilo	NH ₂		445	437,1 (M+H), CP
463	2,5-dicloro-tiofen-3-ilo	NH ₂		445	441,1 (M+H), CP
464	2,5-dicloro-fenilo	NH ₂		447	449,1 (M+H), CP
465	5-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂		447	440,2 (M+H), CP
466	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		447	433,1 (M+H), CP
467	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		447	445,0 (M+H), CP
468	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂		447	420,2 (M+H)
469	3-ciano-4-fluoro-fenilo	NH ₂		447	424,2 (M+H)
470	3-cloro-2-ciano-fenilo	NH ₂		447	440,2 (M+H), CP
471	3-ciano-fenilo	NH ₂		447	406,1 (M+H)
472	2-fluoro-5-metilfenilo	NH ₂		447	413,2 (M+H)
473	5-ciano-2-metilfenilo	NH ₂		447	420,2 (M+H)
474	2-ciano-3-fluoro-fenilo	NH ₂		447	424,2 (M+H)
475	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	NH ₂		447	433,1 (M+H), CP
476	8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo	NH ₂		447	485,2 (M-H), CP
477	8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo	NH ₂		447	531,1 (M+H), BP
478	7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo	NH ₂		447	473,2 (M+H), CP

ES 2 618 213 T3

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	MS (m/e)
479	2-cloro-3,5-difluoro-fenilo	NH ₂		447	451,1 (M+H), CP
480	2-cloro-3,5-difluoro-fenilo	NH ₂		448	477,1 (M+H), CP
481	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	NH ₂		448	477,1 (M+H), CP
482	3-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	459,1 (M+H), CP
483	2-cloro-4-fluoro-fenilo	NH ₂		448	459,1 (M+H), CP
484	2,4,5-trifluoro-fenilo	NH ₂		448	461,2 (M+H)
485	2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	425,2 (M+H)
486	2,5-difluoro-fenilo	NH ₂		448	443,2 (M+H)
487	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	459,1 (M+H), CP
488	2-fluoro-5-metilfenilo	NH ₂		448	439,2 (M+H)
489	2,5-dicloro-fenilo	NH ₂		448	475,1 (M+H), CP
490	2-ciano-fenilo	CH ₃		449	391,0 (M+H)
491	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		449	430,0 (M+H), CP
492	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		449	425,0 (M+H), CP
493	3-ciano-4-fluoro-fenilo	CH ₃		449	409,0 (M+H)
494	3-ciano-fenilo	CH ₃		449	391,3 (M+H)
495	5-ciano-2-metilfenilo	CH ₃		449	405,2 (M+H)
496	2,5-dicloro-fenilo	CH ₃		450	559,2 (M+H), CP
497	2,5-dicloro-fenilo	CH ₃		450	531,2 (M+H), CP
498	2,5-dicloro-fenilo	CH ₃		450	559,2 (M+H), CP

ES 2 618 213 T3

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	MS (m/e)
499	5-cloro-2-ciano-fenilo	CH ₃		450	550,4 (M+H), CP
500	2,5-dicloro-tiofen-3-ilo	NH ₂		448	480,9 (M+H), CP
501	5-cloro-2,4-difluorofenilo	NH ₂		448	495,0 (M+H), CP
502	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		448	489,1 (M+H), CP
503	2-fluoro-5-metilfenilo	NH ₂		448	457,1 (M+H)
504	2-fluoro-5-metoxi-fenilo	NH ₂		448	473,1 (M+H)
505	2,5-dicloro-fenilo	NH ₂		448	493,0 (M+H), CP
506	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	477,0 (M+H), CP
507	2-cloro-4-fluoro-fenilo	NH ₂		448	477,0 (M+H), CP
508	2,5-difluoro-fenilo	NH ₂		448	461,1 (M+H)
509	2,5-dicloro-tiofen-3-ilo	NH ₂		448	497,1 (M+H), CP
510	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	NH ₂		448	495,0 (M+H), CP
511	3-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	477,0 (M+H), CP
512	2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	443,1 (M+H)
513	2-ciano-5-metilfenilo	NH ₂		448	464,1 (M+H)
514	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	NH ₂		445	437,0 (M+H), CP
515	3-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		445	419,0 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	MS (m/e)
516	2,4,5-trifluoro-fenilo	NH ₂		445	421,1 (M+H)
517	2-fluoro-fenilo	NH ₂		445	385,1 (M+H)
518	2,4,5-trifluoro-fenilo	NH ₂		448	479,1 (M+H)
519	2,5-difluoro-fenilo	NH ₂		445	403,1 (M+H)
520	2-ciano-5-metoxi-fenilo	NH ₂		448	462,1 (M+H)
521	2-ciano-5-metoxi-fenilo	NH ₂		448	480,1 (M+H)
522	2-ciano-5-metoxi-fenilo	NH ₂		445	422,1 (M+H)
523	2-cloro-3-fluoro-fenilo	NH ₂		445	419,1 (M+H), CP
524	2-cloro-fenilo	NH ₂		445	401,1 (M+H), CP
525	5-cloro-2-fluoro-fenilo	NH ₂		448	463,1 (M+H), CP
526	2-cloro-4-fluoro-fenilo	NH ₂		445	419,0 (M+H), CP
527	2-fluoro-5-metoxi-fenilo	NH ₂		445	415,1 (M+H)
528	2-fluoro-5-metilfenilo	NH ₂		448	457,1 (M+H)
529	2,5-dicloro-fenilo	NH ₂		448	493,1 (M+H), CP
530	3-cloro-2,6-difluorofenilo	NH ₂		447	451,0 (M+H), CP
531	3-cloro-2,6-difluorofenilo	NH ₂		445	437,0 (M+H), CP

Datos de RMN ilustrativos de compuestos de ejemplo

Ejemplo 519

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 520

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,14 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,02 (s, 1H).

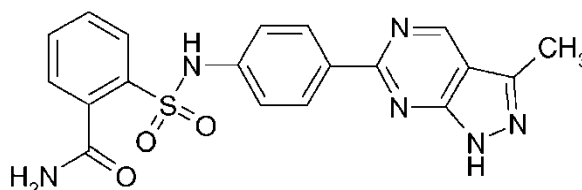
Ejemplo 527

5 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,88 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,13 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 531

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 532: 2-[4-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]sulfamoil]-benzamida

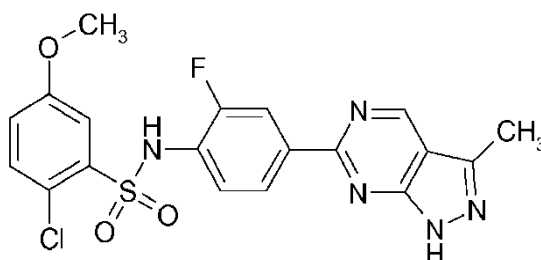


10

El compuesto del título se aisló como un producto adicional en el ejemplo 490.

MS (ES+): m/e = 409,0 (M+H).

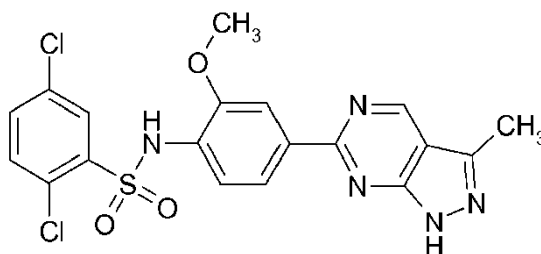
Ejemplo 533: 2-Cloro-N-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-metoxi-bencenosulfonamida



15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 449, usando 2-cloro-N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-5-metoxi-bencenosulfonamida en lugar de 5-cloro-2,4-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida.

MS (ES+): m/e = 448,0 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 534: 2,5-Dicloro-N-[2-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

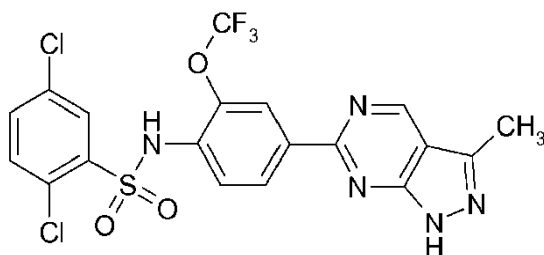


20

El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 449, usando 2,5-dicloro-N-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en lugar de 5-cloro-2,4-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida.

MS (ES+): m/e = 464,2 (M+H), patrón de cloro.

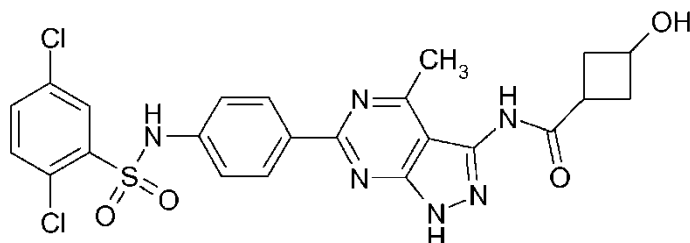
25 Ejemplo 535: 2,5-Dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 449, usando 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-bencenosulfonamida en lugar de 5-cloro-2,4-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida.

5 MS (ES+): m/e = 518,0 (M+H), patrón de cloro.

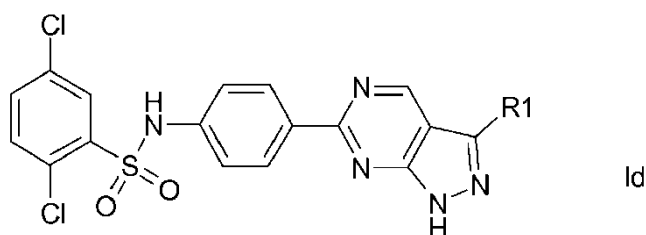
Ejemplo 536: {6-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutano carboxílico



10 A una solución de 100 mg de N-[4-(3-amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida y 23 mg de ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico en 1,5 ml de DMF, se añadieron 0,1 ml de trietilamina y 45 mg de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOP-Cl) a t.a. Después de agitar durante 16 h se separaron los disolventes y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 3 mg.

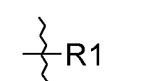
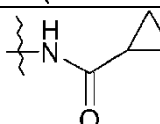
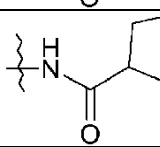
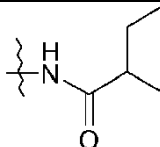
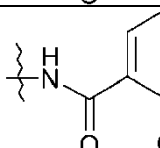
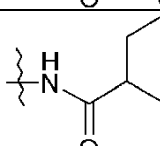
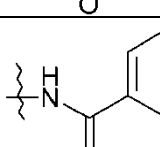
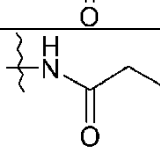
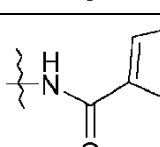
15 MS (ES+): m/e = 547,2 (M+H), patrón de cloro.

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 536, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula Id

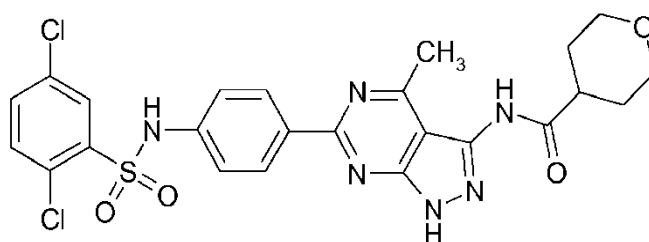


20 citados en la tabla 4. En las fórmulas de los grupos -R1 en la tabla 4, la línea cruzada con el símbolo \sim representa el enlace libre por el cual el grupo -R1 se une al átomo de carbono en la posición 3 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. Es decir, en la fórmula de la molécula completa el punto terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono de la posición 3 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+. CP significa patrón de cloro en el espectro de masas.

Tabla 4. Compuestos de ejemplo de la fórmula Id

Ejemplo n°		MS (m/e)
		
537		503,1 (M+H), CP
538		531,1 (M+H), CP
539		545,1 (M+H), CP
540		607,0 (M+H), CP
541		547,1 (M+H), CP
542		573,1 (M+H), CP
543		553,2 (M+H), CP
544		545,1 (M+H), CP

Ejemplo 545: N-[6-[4-[(2,5-Diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]tetrahidropiran-4-carboxamida



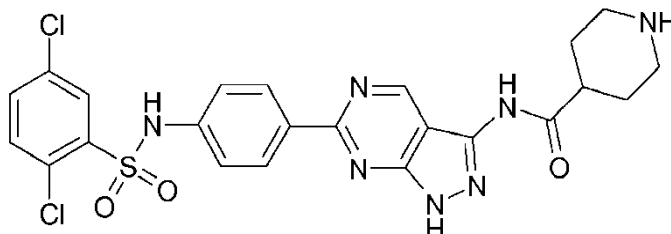
5

A una solución de 100 mg de N-[4-(3-amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-diclorobencenosulfonamida en 2 ml piridina, se añadieron 26 mg de cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a. Después se separaron los disolventes a presión reducida y el producto bruto se

purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 12 mg.

MS (ES+): m/e = 561,2 (M+H), patrón de cloro.

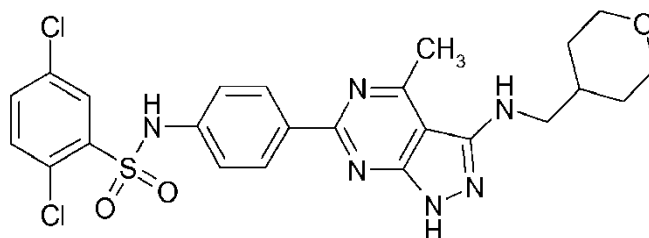
5 Ejemplo 546: N-[6-[4-[(2,5-Diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]piperidina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 545, usando ácido 1-terc-butoxicarbonil-piperidina-4-carboxílico, en presencia de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOP-Cl) como agente de acoplamiento en lugar de cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo y desprotegiendo con TFA.

10 MS (ES+): m/e = 546,3 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 547: 2,5-Dicloro-N-(4-[4-metil-3-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil)-bencenosulfonamida

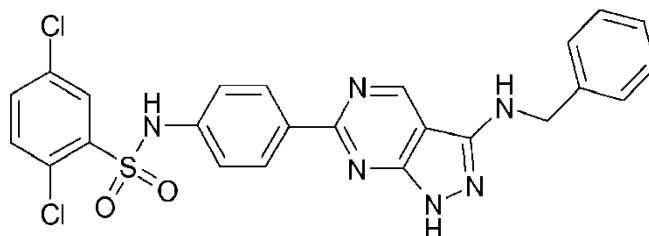


15 A una solución de 100 mg de N-[4-(3-amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida y 20 mg de tetrahidropiran-4-carbaldehído en 1 ml de metanol, se añadieron 22 mg de borohidruro sódico y 2 µl de ácido acético a t.a. Después de agitar durante 16 h, se añadió agua y la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc. Después de separación de los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 9 mg.

20

MS (ES+): m/e = 547,2 (M+H), patrón de cloro.

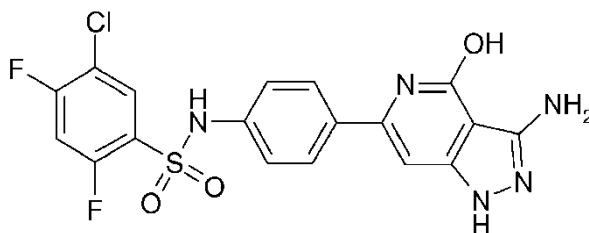
Ejemplo 548: N-[4-[3-(Benzil-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida



25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 547, usando benzaldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído.

MS (ES+): m/e = 525,2 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 549: N-[4-(3-Amino-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida



(i) N-[4-(3,3-bis(Metilsulfanyl)prop-2-enil)fenil]carbamato de terc-butilo

A una suspensión de 2,45 g de terc-butolato sódico en 40 ml de tolueno, se añadieron 3 g de N-(4-acetilfenil)carbamato de terc-butilo y 0,77 ml de disulfuro de carbono a 0°C. Después de 4 h a 0°C, la mezcla se agitó durante 16 h a t.a. Después los disolventes se separaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 40 ml de metanol seco. Después de la adición de 1,6 ml de yoduro de metilo, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min, después se enfrió a t.a. y se inactivó por adición de 50 ml de agua. El producto precipitado se recogió por filtración, se secó a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 431 mg.

(ii) N-[4-(3-Ciano-4-metilsulfanyl-2-oxo-3H-piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo

A 3,5 ml de iPrOH, se añadieron 56 mg de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral). Después de 10 min a t.a., se añadieron 431 mg de N-[4-(3,3-bis(metilsulfanyl)prop-2-enil)fenil]carbamato de terc-butilo y 107 mg de 2-cianoacetamida y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a t.a., se añadió agua y la mezcla de reacción se neutralizó por adición de ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Rendimiento: 386 mg.

(iii) Hidrocloruro de 3-Amino-6-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ol

A una solución de 386 mg de N-[4-(3-ciano-4-metilsulfanyl-2-oxo-3H-piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo en 2 ml de iPrOH, se añadieron 2 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 40 min a 110°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto intermedio precipitado, el N-[4-(3-amino-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo, se recogió por filtración, se secó a presión reducida y se disolvió en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en etanol (8 M). Después de agitar durante 30 min a t.a. la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml) y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se codestiló dos veces adicionales con tolueno. Después de secar a presión reducida, el producto era suficientemente puro para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 319 mg.

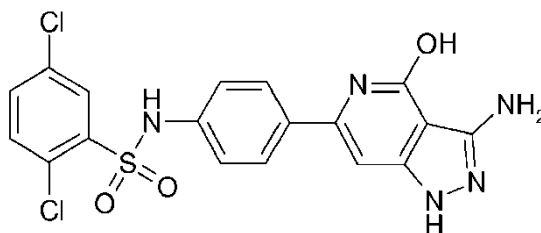
(iv) N-[4-(3-Amino-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida

A una solución de 166 mg de hidrocloruro de 3-amino-6-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ol en 5 ml de DCM y 145 µl de piridina, se añadieron 148 mg de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 17 mg.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 6,35 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 7,2, 1H), 8,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 11,16 (s, 1H).

MS (ES-): m/e = 450,1 (M-H), patrón de cloro.

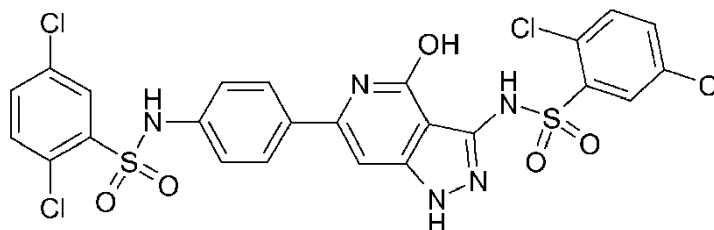
Ejemplo 550: N-[4-(3-Amino-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 549, usando cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo.

MS (ES+): m/e = 450,1 (M+H), patrón de cloro.

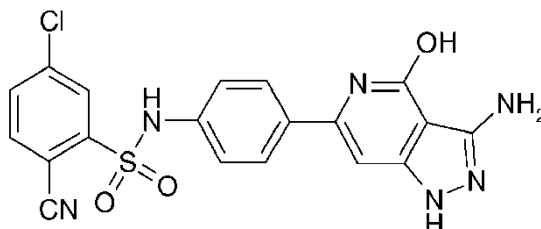
5 Ejemplo 551: 2,5-Dicloro-N-[6-[4-[(2,5-diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]bencenosulfonamida



El compuesto del título se aisló como un producto adicional en el ejemplo 550.

MS (ES-): m/e = 656,2, (M-H), patrón de cloro.

Ejemplo 552: N-[4-(3-Amino-4-hidroxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida

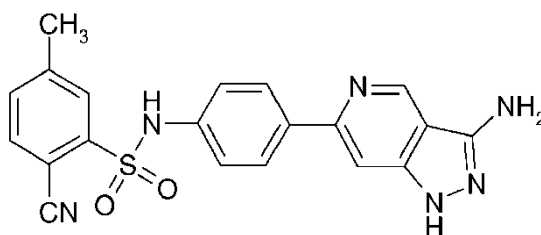


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 549, usando cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonilo.

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

Ejemplo 553: N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida



15

(i) N-[4-(4-Cloro-5-ciano-2-piridil)fenil]carbamato de terc-butilo

20 Una solución de 1,0 g de 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo, 1,8 g de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo y 5,6 g of carbonato de cesio en 35 ml de Diox y 6 ml de agua se purgó con argón. Después, se añadieron 338 mg de BDFP y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Después de filtración a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc, los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 2,1 g.

(ii) Hidrocloruro de la 6-(4-Aminofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina

25 A una solución de 2,1 g de N-[4-(4-cloro-5-ciano-2-piridil)fenil]carbamato de terc-butilo en 20 ml de iPrOH, se añadieron 19,4 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 25 min a 80°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto intermedio precipitado, el N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-

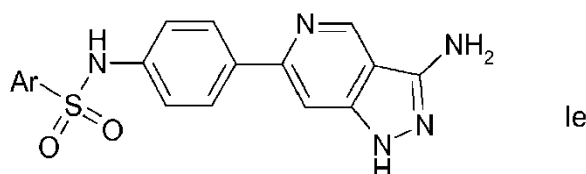
il)fenil]carbamato de terc-butilo, se recogió por filtración, se secó a presión reducida y disolvió en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en etanol (8 M). Después de agitar durante 30 min a t.a. la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml) y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se codestiló dos veces adicionales con tolueno. Después de secar a presión reducida el producto era suficientemente puro para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 1,7 g.

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

A una solución de 150 mg de hidrocloreto de 6-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina en 3 ml de DCM y 138 μ l de piridina, se añadieron 123 mg de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro. Rendimiento: 22 mg.

MS (ES+): m/e = 405,2 (M+H).

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 553, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula Ie

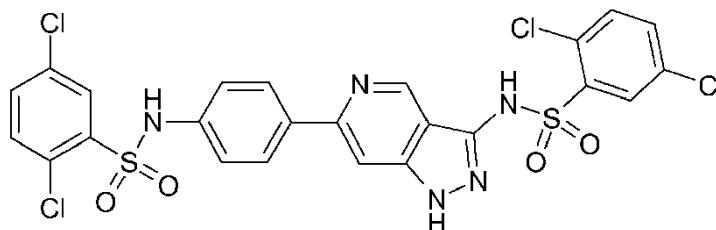


citados en la tabla 5, usando el respectivo cloruro de sulfonilo en lugar del cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+. CP significa patrón de cloro en el espectro de masas.

Tabla 5. Compuestos de ejemplo de fórmula Ie

Ejemplo nº	Ar	MS (m/e)
554	5-cloro-2-ciano-fenilo	425,3 (M+H), CP
555	5-cloro-2,4-difluoro-fenilo	436,1 (M+H), CP
556	2,5-dicloro-fenilo	434,1 (M+H), CP
557	2-cloro-3,5-difluoro-fenilo	436,1 (M+H), CP
558	2,5-dicloro-tiofen-3-ilo	440,1 (M+H), CP
559	5-cloro-2-fluoro-fenilo	418,1 (M+H), CP

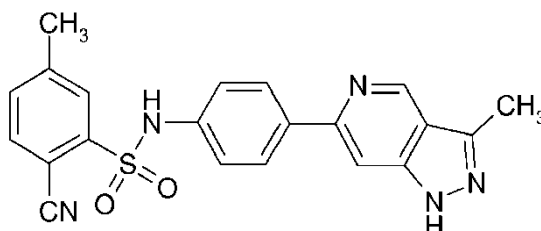
Ejemplo 560: 2,5-Dicloro-N-[6-[4-[(2,5-diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]bencenosulfonamida



El compuesto del título se aisló como un producto adicional en el ejemplo 556.

MS (ES+): m/e = 642,0 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 561: 2-Ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



(i) N-[4-(5-Acetil-4-cloro-2-piridil)fenil]carbamato de terc-butilo

- Una solución de 200 mg de 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanona, 335 mg de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo y 1,0 g de carbonato de cesio en 6 ml de Diox y 1 ml de agua se purgó con argón. Después se añadieron 62 mg de BDFP y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Después de filtración a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc, los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hep/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 290 mg.

(ii) Hidrocloruro de la 4-(3-Metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)anilina

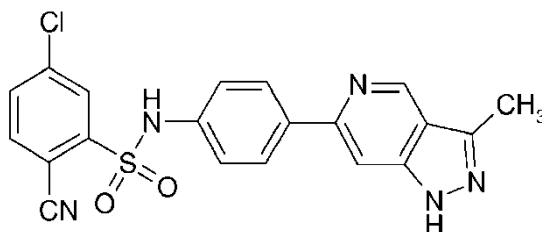
- 10 A una solución de 290 mg de N-[4-(5-acetil-4-cloro-2-piridil)fenil]carbamato de terc-butilo en 3 ml de iPrOH, se añadieron 2,8 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 15 min a 80°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto intermedio precipitado, el N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo, se recogió por filtración, se secó a presión reducida y se disolvió en 5 ml de una solución de ácido clorhídrico en etanol (8 M). Después de agitar durante 1 h a t.a. la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml) y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se codestiló dos veces adicionales con tolueno. Después de secar a presión reducida el producto era suficientemente puro para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 170 mg.

(iii) 2-Ciano-5-metil-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

- 20 A una solución de 170 mg de hidrocloruro de 6-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina en 4 ml de DCM y 180 µl de piridina, se añadieron 140 mg de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro. Rendimiento: 44 mg.
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,12 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

MS (ES+): m/e = 404,2 (M+H).

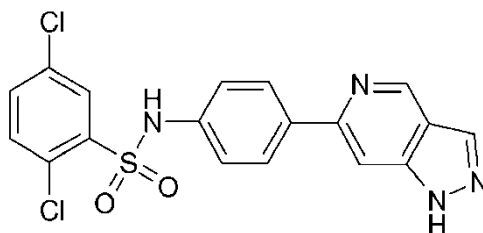
Ejemplo 562: 5-Cloro-2-ciano-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



- 30 El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 561, usando cloruro de 5-cloro-2-ciano-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-ciano-5-metil-bencenosulfonilo.

MS (ES+): m/e = 424,1 (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 563: 2,5-Dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]bencenosulfonamida



- 35 (i) 2,5-Dicloro-N-[4-(4-cloro-5-formil-2-piridil)fenil]bencenosulfonamida

Una solución de 60 mg de 4,6-dicloropiridina-3-carbaldehído, 146 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida y 333 mg de carbonato de cesio en 2 ml de Diox y 0,3 ml de agua se purgó con argón. Después se añadieron 20 mg de BDFP y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Después de filtración a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con EtOAc, los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente

5

(ii) 2,5-Dicloro-N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)fenil]bencenosulfonamida

A una solución de 190 mg de 2,5-dicloro-N-[4-(4-cloro-5-formyl-2-piridil)fenil]bencenosulfonamida en 3 ml de iPrOH, se añadieron 1,45 ml de una solución de hidrazina (al 35% en iPrOH) y la mezcla de reacción se calentó durante 40 min a 120°C usando irradiación con microondas (aparato Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El precipitado se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 12 mg.

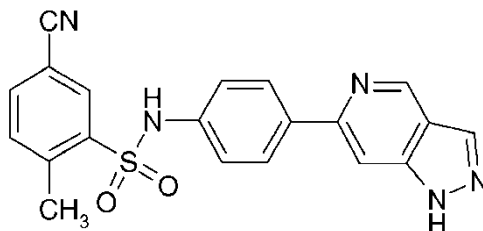
10

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

15

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

Ejemplo 564: 5-Ciano-2-metil-N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida

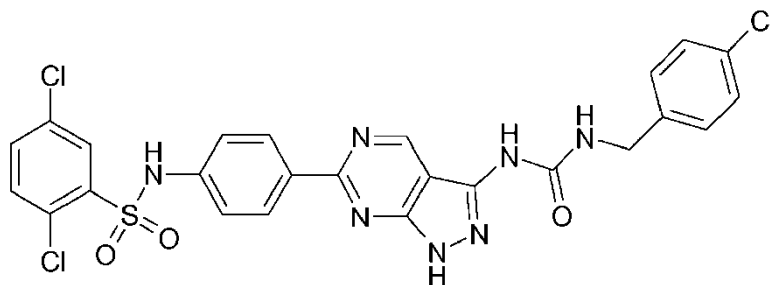


El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 563, usando 5-ciano-2-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en lugar de 2,5-dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida.

20

MS (ES+): m/e = 390,2 (M+H).

Ejemplo 565: 1-[(4-cloro-fenil)metil]-3-[6-[4-[(2,5-diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]urea

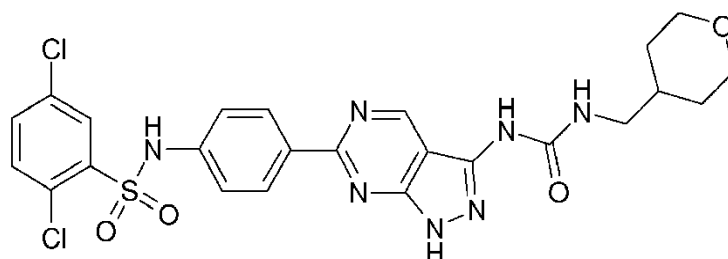


A una solución de 80 mg de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida en 2 ml de Diox, se añadieron 31 mg de 1-cloro-4-isocianatometil-benceno y 21 mg de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en

30

MS (ES+): m/e = 602,1 (M+H), patrón de cloro.

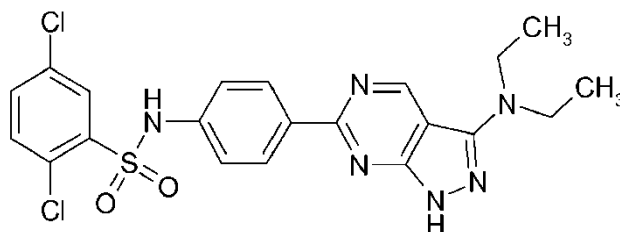
Ejemplo 566: 1-[6-[4-[(2,5-Diclorofenil)sulfonilamino]fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)urea



El compuesto del título se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 565.

MS (ES+): $m/e = 576,2$ (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 567: 2,5-Dicloro-N-[4-[3-(dietilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]fenil]bencenosulfonamida



5

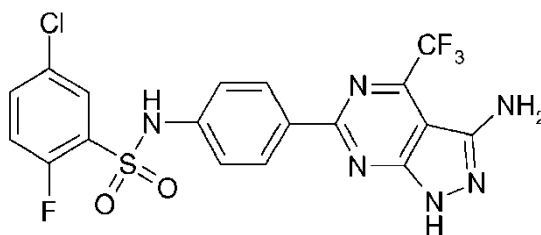
A una solución de 80 mg de N-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida, 41 mg de acetaldehído en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 22 mg de triacetoxiborohidruro sódico y 2 μ l de ácido acético a t.a. Después de agitar durante 16 h, se añadió agua y la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho Chem Elut[®] eluyendo con EtOAc. Después de separar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 15 mg.

10

MS (ES+): $m/e = 491,1$ (M+H), patrón de cloro.

Ejemplo 568: N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

15



(i) 2-Ciano-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibut-2-enoato de etilo

A una solución de 19,2 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético en 300 ml de DCM, se añadieron 12,3 ml de éster etílico del ácido ciano-acético. Después se añadieron gota a gota 40 ml de trietilamina a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico a pH 1, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente etapa. Rendimiento: 30 g.

20

(ii) 3-Cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo

A una solución de 30 g de 2-ciano-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibut-2-enoato de etilo en 300 ml de DCM, se añadieron lentamente gota a gota 64 ml de cloruro de oxalilo a 0°C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a., se agitó durante 1 h y se añadieron 0,3 ml de piridina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, después se enfrió a t.a. y se vertió en 500 ml de agua helada. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa de reacción.

30

Rendimiento: 28 g.

(iii) 4-Hidroxi-2-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-pirimidina-5-carbonitrilo

5 A una mezcla de 21 g de 3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo y 7,6 g de 4-nitrobenzimidamida en 300 ml de agua, se añadieron 31 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, después se diluyó con 200 ml de agua, se acidificó con solución acuosa semiconcentrada de ácido clorhídrico a pH 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/metanol. Rendimiento: 2,7 g.

(iv) 4-Cloro-2-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-pirimidina-5-carbonitrilo

10 A una solución de 660 mg de 4-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-pirimidina-5-carbonitrilo en 2,92 ml de oxiclورو de fósforo, se añadieron 0,3 ml de dimetil-fenil-amina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. Después de adición de agua helada y dilución con DCM, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 700 mg.

(v) 6-(4-Nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina

20 A una solución de 700 mg de 4-cloro-2-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-pirimidina-5-carbonitrilo en 10 ml de iPrOH, se añadieron 2,4 ml de hidrazina hidrato (64% en agua) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con ácido acético (20%). El producto precipitado se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 85 mg.

25 (vi) 3-(bis(terc-Butoxicarbonil)amino)-6-(4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una suspensión de 85 mg de 6-(4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina en 30 ml de DCM, se añadieron 2 g de dicarbonato de di-terc-butilo, 0,1 ml de trietilamina y 3 mg de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., después se inactivó por adición de agua y se diluyó con DCM. Después de separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 170 mg.

(vii) 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-(trifluorometil)-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-Butilo

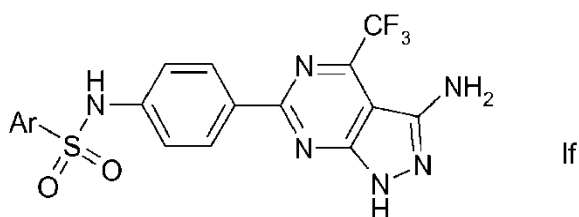
35 A una solución de 170 mg de 3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente en 40 ml de EtOAc, se añadieron 30 mg de Pd/C (10%) en atmósfera de argón y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 1 h. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc. El producto bruto se obtuvo después de evaporación del disolvente en forma de un sólido marrón y se secó a presión reducida. Rendimiento: 160 mg.

(viii) N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida

45 A una solución de 160 mg de 6-(4-aminofenil)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-trifluorometil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo en 5 ml de DCM y 43 µl de piridina, se añadieron 63 mg de cloruro de 5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a t.a., los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml DCM y 1 ml de TFA y se agitó durante 2 h a t.a. Después se añadió tolueno y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un sólido marrón. Este producto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto del título puro en forma de su sal con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 23 mg.

50 MS (ES+): m/e = 487,0 (M+H), patrón de cloro.

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 568, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula If

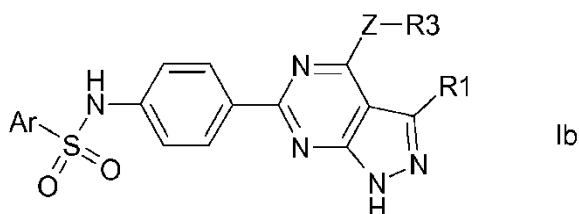


citados en la tabla 6, usando el respectivo cloruro de sulfonilo en lugar del cloruro de 5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilo. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+. CP significa patrón de cloro en el espectro de masas.

5 Tabla 6. Compuestos de ejemplo de fórmula 1f

Ejemplo nº	Ar	MS (m/e)
569	2-ciano-5-metil-fenilo	474,1 (M+H)
570	5-cloro-2-ciano-fenilo	494,0 (M+H), CP
571	2-ciano-5-metoxi-fenilo	490,1 (M+H)
572	2,5-dicloro-tiofen-3-ilo	508,9 (M+H), CP
573	2,3,5-trifluoro-fenilo	489,1 (M+H)
574	5-cloro-2,4-difluoro-fenilo	505,0 (M+H), CP
575	2-fluoro-fenilo	453,1 (M+H)
576	2-cloro-3,5-difluoro-fenilo	505,0 (M+H), CP
577	2-cloro-4-fluoro-fenilo	487,0 (M+H), CP
578	3-cloro-2-fluoro-fenilo	487,0 (M+H), CP
579	2,5-dicloro-fenilo	503,0 (M+H), CP
580	2-fluoro-5-metil-fenilo	467,1 (M+H)
581	2-cloro-5-metoxi-fenilo	499,0 (M+H), CP
582	2,5-difluoro-fenilo	471,0 (M+H)
583	2-cloro-fenilo	469,0 (M+H), CP
584	2,4,5-trifluoro-fenilo	489,1 (M+H)

De forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se sintetizaron los compuestos de ejemplo de fórmula 1b

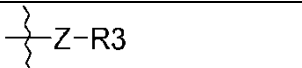
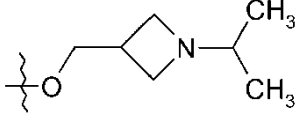
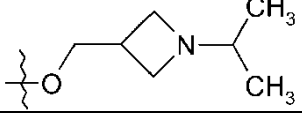
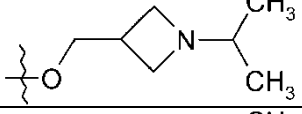
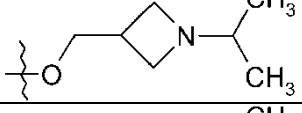
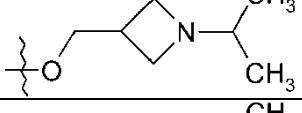
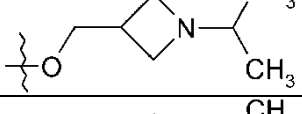
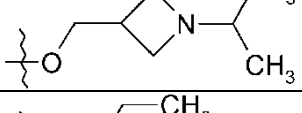


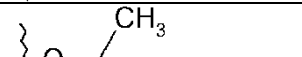
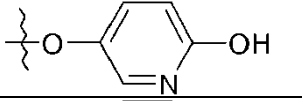
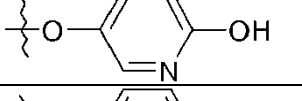
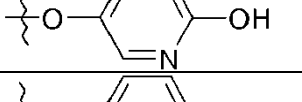
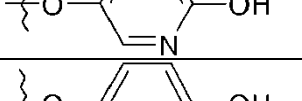
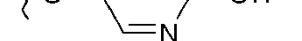


- 10 citados en la tabla 7. En las fórmulas de los grupos -Z-R3 en la tabla 7, la línea cruzada con el símbolo \sim representa el enlace libre por el cual el grupo -Z-R3 se une al átomo de carbono en la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. Es decir, en la fórmula de la molécula completa el punto terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono de la posición 4 del sistema de anillos de pirazolo[3,4-d]pirimidina. En la columna "Síntesis" el número del ejemplo se especifica de forma análoga con el que se realizó la síntesis. El método de ionización en la caracterización por MS era ES+. CP significa patrón de cloro en el espectro de masas.
- 15

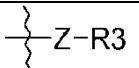
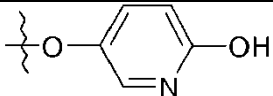
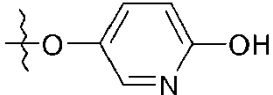
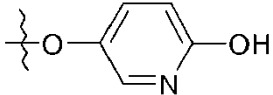
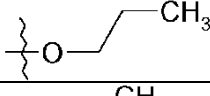
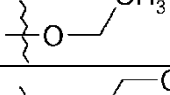
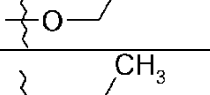
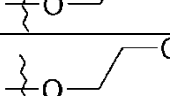
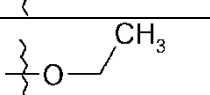
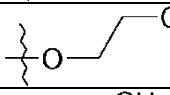
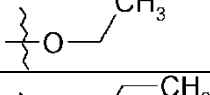
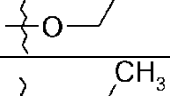
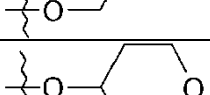
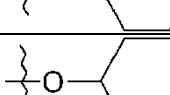
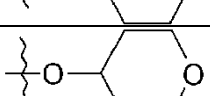
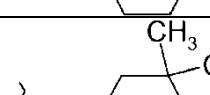
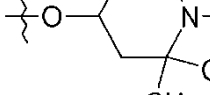
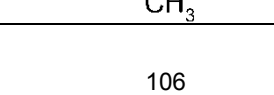
Tabla 7. Compuestos de ejemplo de la fórmula 1b

Ejemplo nº	Ar	R1	\sim -Z-R3	Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
585	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	31	523,2 (M+H)
586	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	6	544,2 (M+H)

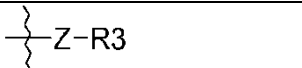
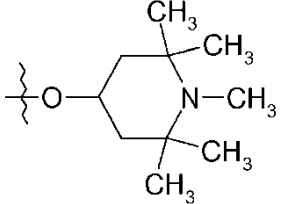
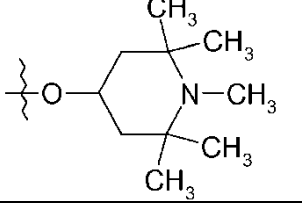
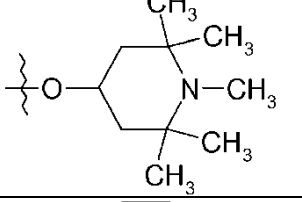
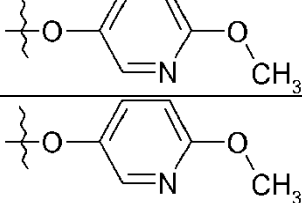
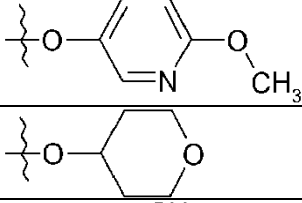
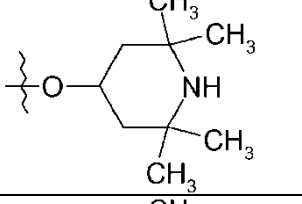
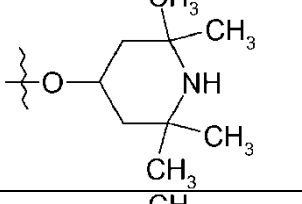
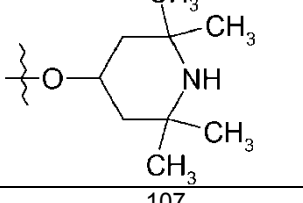

ES 2 618 213 T3

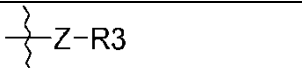
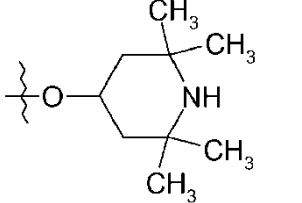
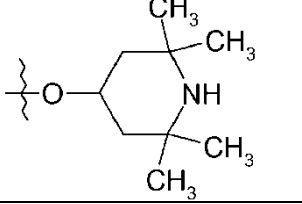
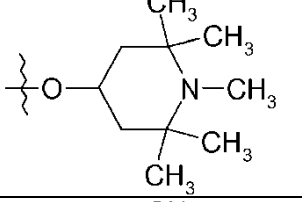
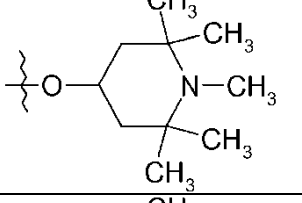
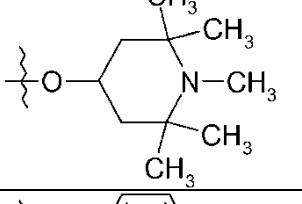
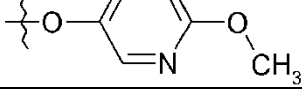
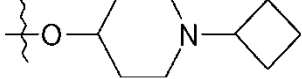
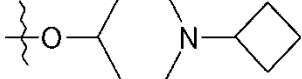
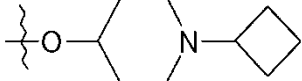
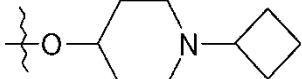
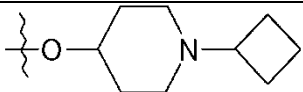
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
587	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	29	545,1 (M+H), CP
588	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	7	557,1 (M+H), CP
589	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	25	525,1 (M+H)
590	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	18	561,0 (M+H), CP
591	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	22	511,1 (M+H)
592	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	24	529,1 (M+H)
593	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	21	541,1 (M+H)
594	5-cloro-2,4-difluoro-fenilo	NH ₂		7	28	495,0 (M+H), CP
595	2-fluoro-5-metil-fenilo	NH ₂		7	29	457,1 (M+H)
596	2-fluoro-5-metil-fenilo	NH ₂		7	24	443,1 (M+H)
597	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	13	527,0 (M+H), CP
598	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	10	493,0 (M+H)
599	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	9	539,0 (M+H), CP
600	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	7	507,1 (M+H)
601	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	5	543,2 (M+H), CP

ES 2 618 213 T3

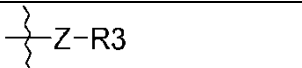
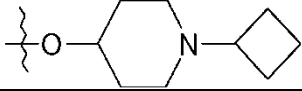
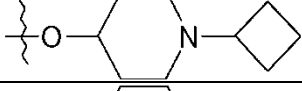
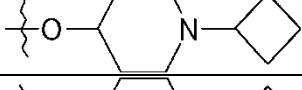
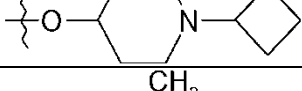
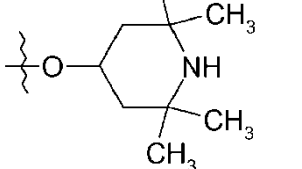
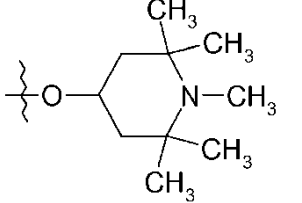
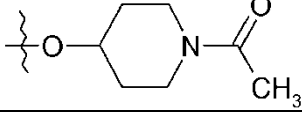
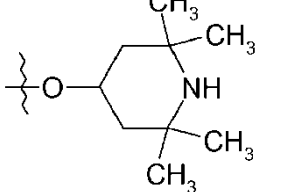
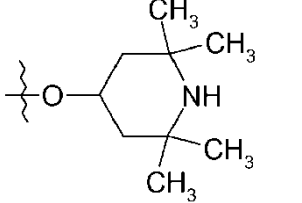

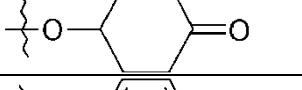
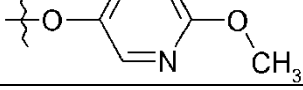
Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
602	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	15	523,3 (M+H)
603	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	8	514,1 (M+H)
604	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	13	511,2 (M+H)
605	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	NH ₂		7	34	495,0 (M+H), CP
606	2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	22	429,0 (M+H)
607	2-fluoro-fenilo	NH ₂		7	32	443,1 (M+H)
608	2-fluoro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	33	459,2 (M+H)
609	2-fluoro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	29	473,3 (M+H)
610	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	36	475,3 (M+H), CP
611	2-cloro-5-metoxifenilo	NH ₂		7	34	489,2 (M+H), CP
612	2,4,5-trifluorofenilo	NH ₂		7	32	465,0 (M+H)
613	2,4,5-trifluorofenilo	NH ₂		7	46	479,0 (M+H)
614	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	NH ₂		7	35	481,1 (M+H), CP
615	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	37	518,2 (M+H), CP
616	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	53	484,2 (M+H)
617	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	24	534,2 (M+H), CP
618	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	29	587,3 (M+H), CP

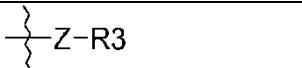
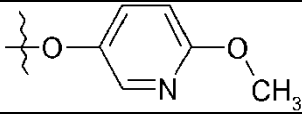
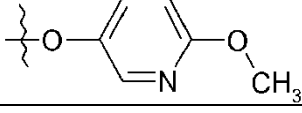
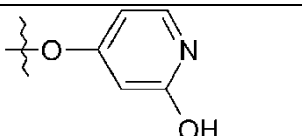
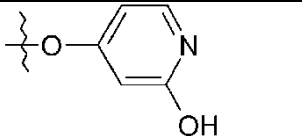
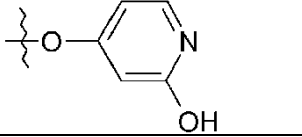
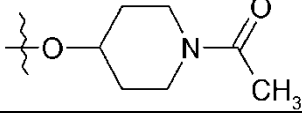
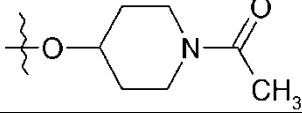
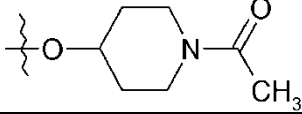
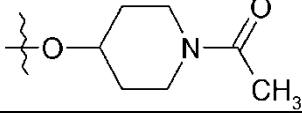
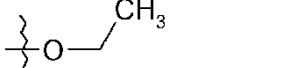
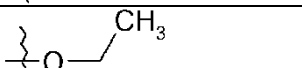
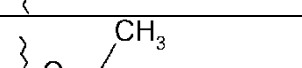
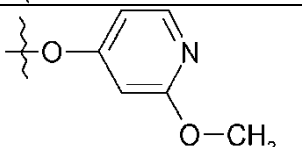
ES 2 618 213 T3

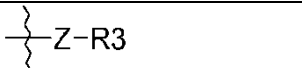
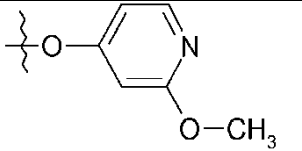
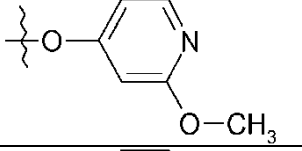
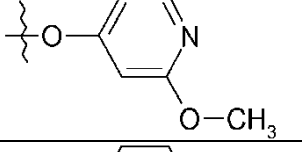
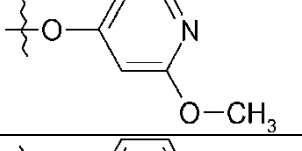
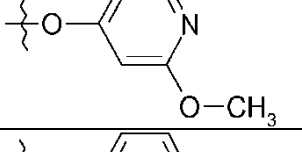
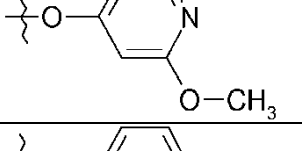
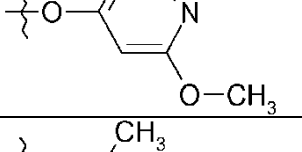
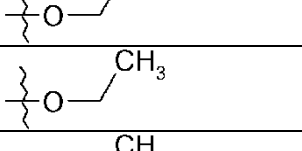
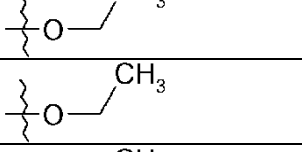
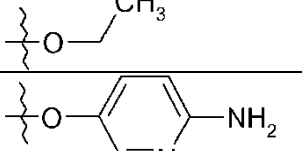
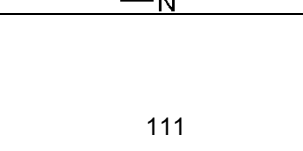


Ejemplo nº	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
619	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	36	553,4 (M+H)
620	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	36	603,3 (M+H), CP
621	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	36	571,3 (M+H)
622	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	28	525,2 (M+H)
623	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	10	557,2 (M+H), CP
624	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	37	507,3 (M+H)
625	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	54	502,2 (M+H)
626	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	5	573,3 (M+H), CP
627	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	4	539,3 (M+H)
628	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	9	585,3 (M+H), CP

Ejemplo nº	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
629	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	41	589,3 (M+H), CP
630	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	3	569,4 (M+H)
631	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3 (a)	37	567,4 (M+H)
632	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	36	599,4 (M+H), CP
633	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	31	583,4 (M+H)
634	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	2	541,2 (M+H), CP
635	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3	23	587,2 (M+H), CP
636	5-cloro-2,4-difluorofenilo	CH ₃		3	25	589,3 (M+H), CP
637	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3	24	571,3 (M+H), CP
638	2-cloro-3,5-difluorofenilo	CH ₃		3	22	589,3 (M+H), CP
639	2,4,5-trifluorofenilo	CH ₃		3	28	573,3 (M+H)

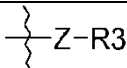
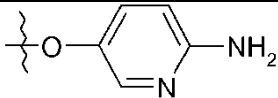
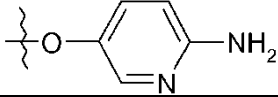
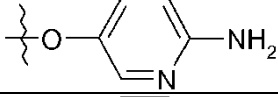
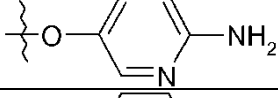
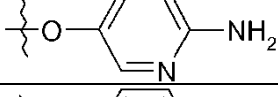
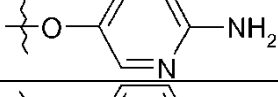
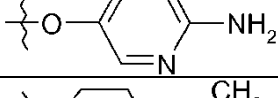
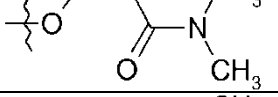
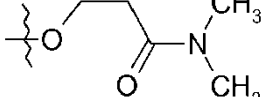
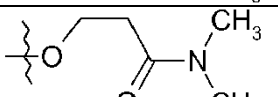
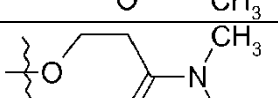
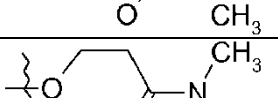
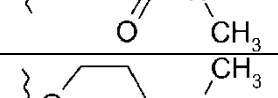
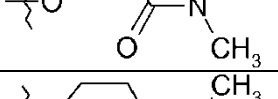
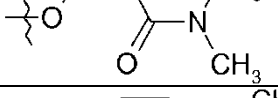
ES 2 618 213 T3

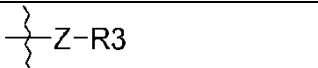
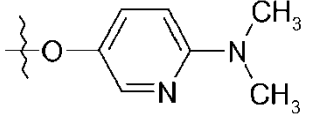
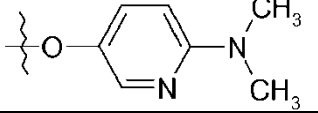
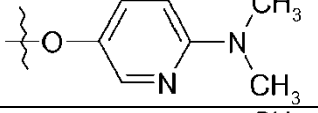
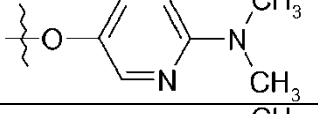
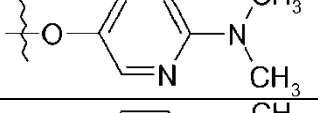
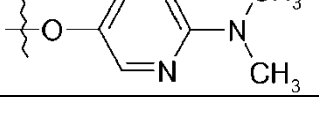
Ejemplo nº	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
640	2-cloro-4,5-difluorofenilo	CH ₃		3	30	589,3 (M+H), CP
641	2-ciano-5-metoxifenilo	CH ₃		3	12	574,3 (M+H)
642	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	23	567,3 (M+H)
643	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3	17	583,3 (M+H), CP
644	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	28	557,3 (M+H)
645	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	9	574,3 (M+H)
646	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	12	559,3 (M+H), CP
647	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	8	560,4 (M+H)
648	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	12	553,4 (M+H)
649	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	12	530,2 (M+H), CP
650	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	21	546,2 (M+H), CP
651	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	12	553,3 (M+H), CP

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
652	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	4	528,3 (M+H)
653	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	9	537,3 (M+H)
654	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	13	521,3 (M+H)
655	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	3	493,2 (M+H)
656	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	6	507,2 (M+H)
657	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	5	514,3 (M+H)
658	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	4	555,3 (M+H)
659	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	7	546,3 (M+H)
660	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	26	571,3 (M+H), CP
661	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	2	543,3 (M+H)
662	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	4	458,3 (M+H)
663	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	9	428,3 (M+H)
664	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	4	478,2 (M+H), CP
665	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	33	537,3 (M+H)

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
666	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	21	541,3 (M+H), CP
667	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	12	528,4 (M+H)
668	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	34	525,3 (M+H)
669	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	3	557,2 (M+H), CP
670	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	3	553,3 (M+H), CP
671	2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	4	505,4 (M+H)
672	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	4	519,4 (M+H)
673	2-ciano-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	3	449,3 (M+H)
674	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	2	446,2 (M+H)
675	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	5	474,2 (M+H), CP
676	5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃		3 (a)	6	462,2 (M+H), CP
677	2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃		3 (a)	4	442,2 (M+H)
678	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	35	522,2 (M+H)

ES 2 618 213 T3

Ejemplo nº	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
679	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	30	526,2 (M+H), CP
680	2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	28	492,2 (M+H)
681	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	36	538,2 (M+H), CP
682	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	17	510,2 (M+H)
683	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3 (a)	34	506,2 (M+H)
684	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	12	542,2 (M+H), CP
685	2-ciano-5-metilfenilo	CH ₃		3 (a)	20	513,3 (M+H)
686	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3 (a)	37	513,3 (M+H)
687	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	21	533,2 (M+H), CP
688	2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	46	499,3 (M+H)
689	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	25	545,3 (M+H), CP
690	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	26	549,2 (M+H), CP
691	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	54	517,2 (M+H)
692	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	37	529,3 (M+H)
693	2-fluoro-5-metilfenilo	CH ₃		3 (a)	28	534,3 (M+H)

Ejemplo n°	Ar	R1		Síntesis	Rendimiento (%)	MS (m/e)
694	5-cloro-2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	40	554,2 (M+H), CP
695	2-fluorofenilo	CH ₃		3 (a)	60	520,2 (M+H)
696	2,5-diclorofenilo	CH ₃		3 (a)	39	570,2 (M+H), CP
697	2,5-difluorofenilo	CH ₃		3 (a)	43	538,2 (M+H)
698	2-fluoro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	55	550,2 (M+H)
699	2-cloro-5-metoxifenilo	CH ₃		3 (a)	49	566,2 (M+H), CP

(a) En la etapa (ii) del procedimiento del ejemplo 3, se usaron hidróxido potásico y dimetilsulfóxido en lugar de hidruro sódico y tetrahidrofurano.

Datos de RMN ilustrativos de los compuestos de ejemplo

5 Ejemplo 597

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,54 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 6,44-6,50 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,11 (s, 1H), 13,63 (s, 1H).

Ejemplo 600

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,32 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 6,44-6,49 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4, 10,3 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,92 (s, 1H), 13,61 (s, 1H).

Ejemplo 646

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,70-1,91 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,48-3,72 (m, 4H), 5,69-5,76 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,10 (s, 1H), 13,42 (a, 1H).

Ejemplo 658

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,70-1,90 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,49-3,72 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 5,68-5,75 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,96 (s, 1H), 13,41 (a, 1H).

Ejemplo 661

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,70-1,90 (m, 2H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,50-3,72 (m, 4H), 5,69-5,75 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (dt, J = 4,2, 9,2 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,10 (s, 1H), 13,42 (s, 1H).

Ensayo farmacológico

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la SGK-1 se evaluó en un ensayo de actividad enzimática determinando su efecto en la capacidad de la enzima SGK aislada para catalizar la transferencia de fosfato del trifosfato de adenosina (ATP) a restos de serina/treonina en un péptido sustrato marcado, y en ensayos celulares determinando su efecto en 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, un ensayo electrofisiológico funcional, la activación dependiente de SGK-1 de corrientes del canal de Na⁺ epitelial (ENaC) en monocapas de células A6, y en otro una diferenciación hipertrófica de condrocitos en células ATDC5 condrogénicas de ratón.

10 A) Ensayo de actividad enzimática

Se ensayó en los compuestos la actividad inhibidora de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides 1 (SGK-1) en un ensayo de fosforilación de sustrato diseñado para medir la capacidad de la enzima aislada para catalizar la transferencia de fosfato del ATP a restos de serina/treonina en un péptido sustrato marcado con fluoresceína, usando la enzima SGK-1 humana recombinante producida en un sistema de baculovirus (Biomol, Hamburg, Alemania, nº de cat. 4-331). El sustrato peptídico marcado de forma fluorescente sintetizado contenía (5(6)-carboxifluoresceína)-RPRAATF-NH₂. El sustrato peptídico fosforilado y el sustrato peptídico no fosforilado se separaron con la tecnología de Caliper Life Science's Lab-Chip basada en un método de microfluidos. Se estableció todo el flujo de fluido sobre el chip aplicando vacío de unos pocos psi al pocillo de residuos que transporta fluido de diferentes fuentes a través de canales que se interconectan. Debido a que el grupo fosforilo tiene doble carga negativa, bajo el flujo hidrodinámico regulado por presión y el flujo regulado por voltaje dentro del campo eléctrico, el sustrato peptídico marcado fluorescente y su producto de fosforilación aparecen a diferentes tiempos en la ventana de detección al punto de detección. Por lo tanto, la renovación de sustrato se puede determinar como la relación del área del pico del producto y la suma del área del pico del sustrato y el área del 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 preincubó con el compuesto de ensayo durante 30 min a 24°C. La reacción de la quinasa se inició por la adición de la mezcla de sustrato que contenía el sustrato peptídico (concentración final 1 µM) y ATP (concentración final 10 µM). Después de 60 min de incubación a 37°C, la reacción de la enzima se terminó por adición de un tampón que contenía Hepes 100 mM (pH 7,4) y EDTA 35 mM.

Para la determinación de la respuesta a la dosis de compuesto, se diluyó una solución madre de DMSO 10 mM y se ensayó en una dilución seriada de tres veces, de diez puntos, por duplicado, empezando en la concentración final 30 µM. Los datos se analizaron usando un ajuste de la curva de cuatro parámetros con un mínimo y máximo fijados experimentalmente definidos como los controles promedios positivo y negativo en cada placa. Los valores de CI₅₀ (en µM (micromol/litro)) para la inhibición de la SGK-1 determinados en este ensayo se dan en la tabla 8.

Tabla 8. Valores de CI₅₀ para la inhibición de la actividad enzimática de SGK-1 para compuestos de ejemplo

Ejemplo nº	CI ₅₀ [µM]
1	<0,0012
2	0,0057
3	<0,0012
4	<0,0015
5	<0,0012
6	0,0065
7	<0,0015
8	0,0089
10	<0,0012
11	0,0019
12	0,051
13	0,0064
14	0,0063
15	<0,0012
16	<0,0012
17	<0,0012
19	0,0091
20	0,039
21	0,0015
22	0,080
23	<0,0012

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
24	<0,0012
25	<0,0012
26	<0,0012
27	<0,0012
31	0,0023
32	0,0051
34	0,0036
35	0,0032
36	<0,0012
37	0,0045
39	<0,0012
40	<0,0012
41	<0,0012
42	0,0014
43	<0,0015
44	0,0079
45	0,0025
46	<0,0012
47	0,020
48	0,0042
49	0,19
50	<0,0012
51	<0,0012
52	<0,0012
53	0,0034
54	0,014
55	0,0024
56	0,032
57	0,0083
58	0,0071
59	0,12
60	0,0040
61	<0,0012
62	<0,0012
63	<0,0012
64	0,0042
65	0,074
66	0,018
67	0,014
68	0,017
69	0,016
70	0,058
71	0,16
72	0,083
73	0,0067
74	0,0055
75	0,0048
76	0,0057
77	0,0039
78	0,0036
79	<0,0015
80	<0,0015
81	0,011
82	0,012
83	0,0020
84	0,0032
85	0,0041
86	0,011
87	0,0068

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
88	0,0067
89	<0,0015
90	0,0022
91	<0,0015
92	0,0021
93	2,4
94	8,1
95	<0,0015
96	<0,0015
97	0,0020
98	0,0017
99	0,0014
100	0,0011
101	0,0021
102	0,0017
103	0,0023
104	0,085
105	0,14
106	2,7
107	0,0025
108	0,025
109	0,016
110	0,014
111	0,029
112	0,0033
113	0,0030
114	0,0077
115	0,0037
116	<0,0015
117	0,0023
118	0,0025
119	<0,0015
120	<0,0015
121	<0,0015
122	<0,0015
123	0,0099
124	0,024
125	0,0020
126	0,046
127	0,0043
128	0,0027
129	<0,0015
130	0,013
131	0,0049
132	0,017
133	<0,0015
134	<0,0015
135	0,012
136	0,041
137	0,018
138	0,044
139	0,082
140	0,0015
141	0,0065
142	0,0012
143	0,010
144	0,0035
145	0,0041
146	0,047

ES 2 618 213 T3

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
147	0,0015
148	0,017
149	<0,0015
150	<0,0015
151	<0,0015
152	<0,0015
153	<0,0015
154	0,0016
155	<0,0015
156	<0,0015
157	<0,0015
158	0,0074
159	0,0061
160	0,010
161	0,019
162	0,018
163	0,0085
164	0,040
165	0,11
166	4,5
167	2,7
168	0,38
169	0,11
170	0,054
171	0,040
172	0,86
173	0,33
174	0,46
175	0,019
176	2,1
178	0,35
179	2,2
181	23
182	2,1
183	6,5
184	1,2
185	0,87
186	1,9
187	6,2
188	0,0034
189	0,0051
190	0,0047
191	0,021
192	0,0028
193	0,0020
194	0,0023
195	0,0054
196	0,0046
197	0,0030
198	<0,0015
199	0,026
200	27
202	15
203	<0,0015
204	<0,0015
205	0,70
206	1,1
207	<0,0015
208	0,0082

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
209	<0,0015
210	<0,0015
211	0,0023
212	<0,0015
213	0,0064
214	0,069
215	<0,0015
216	1,9
217	0,0091
218	<0,0015
219	<0,0015
220	<0,0015
221	<0,0015
222	0,0027
223	<0,0015
224	<0,0015
225	0,0026
226	0,0025
227	<0,0015
228	0,0031
229	1,0
230	0,0052
231	1,3
232	0,0095
233	0,00085
234	<0,00051
235	0,016
236	0,0050
237	0,016
238	0,18
239	0,0048
240	0,027
241	0,072
242	0,0034
243	0,0034
244	0,0029
245	0,0037
246	0,0068
247	0,0065
248	0,0041
249	0,0030
250	0,026
251	0,0021
252	0,0011
253	0,0017
254	0,0015
255	0,0019
256	0,0013
257	0,0015
258	0,0028
259	0,0013
260	0,0029
261	0,00076
262	0,055
263	0,099
264	0,0012
265	0,00059
266	0,0032
287	0,0045

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
288	0,0023
289	0,023
290	0,0033
291	0,0025
292	0,014
293	0,0032
294	0,0035
295	0,0026
296	0,0027
297	0,0018
298	0,0023
299	0,0033
300	0,0011
301	0,0015
302	0,0019
303	0,0022
304	0,0023
305	0,010
306	0,0071
307	0,58
308	0,0062
309	0,0028
310	0,13
311	0,24
312	0,0060
313	0,0020
314	0,0045
315	0,0079
316	0,48
317	0,011
318	0,95
319	0,0045
320	0,0037
321	0,0069
322	0,0026
323	0,012
324	0,33
325	1,1
326	0,0091
327	0,42
328	0,17
329	0,69
330	0,10
331	0,29
332	0,027
333	0,014
334	0,020
335	0,0083
336	0,0055
337	1,4
338	0,0016
339	0,0013
340	0,0043
341	0,0049
342	0,0060
343	0,0038
344	0,0050
345	0,0048
346	0,0032

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
347	0,0034
348	0,0081
349	0,0084
350	0,0049
351	0,0038
352	0,011
353	0,0038
354	0,11
355	0,013
357	0,0036
358	0,0027
359	0,0024
360	0,11
361	0,0018
362	0,0038
363	0,034
364	0,0065
365	0,0027
366	0,022
367	0,0055
368	0,0021
369	0,0023
370	0,020
371	0,0039
372	0,049
373	0,0061
374	0,0046
375	0,010
376	0,0057
377	0,0053
378	0,0058
379	0,0028
380	0,012
381	5,6
382	0,27
383	0,86
385	0,24
386	0,27
387	0,080
388	0,087
389	0,20
390	0,12
391	0,0096
392	0,0069
393	1,0
394	0,12
396	0,39
397	0,0082
398	0,025
399	0,0042
400	0,0086
401	0,0053
402	0,013
403	0,0057
404	0,0047
405	0,0041
406	0,0047
407	0,011
408	0,0063

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
417	0,0086
418	0,040
419	0,026
420	0,74
421	0,028
422	0,040
423	0,66
424	0,013
425	0,048
426	0,011
434	0,0018
435	0,092
436	0,13
437	0,10
438	0,085
439	0,0025
440	<0,0015
441	0,021
442	0,029
443	0,094
444	0,0034
445	0,0016
446	0,0016
447	<0,0015
448	<0,0015
449	0,0018
450	0,012
451	0,00057
452	0,0020
453	0,0016
454	0,14
455	<0,0015
456	0,0062
457	0,14
458	0,0068
459	0,0067
460	2,7
461	<0,0015
462	0,0047
463	0,0025
464	<0,0012
465	<0,0015
466	<0,0015
467	<0,0015
468	<0,0015
469	0,091
470	0,011
471	0,097
472	0,0015
473	0,032
474	0,012
475	3,1
476	0,0039
477	0,0048
478	<0,0015
479	0,016
480	<0,0015
481	0,0031
482	0,0037

ES 2 618 213 T3

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
483	0,0027
484	<0,0015
485	<0,0015
486	<0,0015
487	<0,0015
488	<0,0015
489	<0,0015
490	0,088
491	0,0018
492	0,0038
493	0,18
494	0,32
495	0,065
496	0,0062
497	0,020
499	0,0089
500	0,0027
501	0,040
502	0,018
503	0,029
504	0,012
505	0,047
506	0,11
507	1,5
508	15
509	0,31
510	1,5
511	1,3
512	1,5
513	0,068
514	0,25
515	0,35
516	0,30
517	0,42
518	3,6
519	0,19
520	<0,0015
521	0,065
522	0,0024
523	1,9
524	0,40
525	0,025
526	0,41
527	<0,00051
528	0,0051
529	0,0047
530	1,6
531	2,1
532	2,2
533	0,0014
534	<0,0015
536	0,0020
537	0,0011
538	0,0030
539	0,0092
540	0,011
541	0,0022
542	0,0068
543	0,027

ES 2 618 213 T3

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
544	0,0030
545	0,0016
546	0,013
547	0,021
548	0,65
549	0,0077
550	0,0055
551	0,029
552	2,2
553	0,0041
554	0,017
555	<0,0015
556	0,0017
557	0,096
558	0,013
559	0,019
560	0,034
561	0,0078
562	0,015
563	0,052
564	1,4
565	0,015
566	0,015
568	0,0015
569	0,0017
570	0,0020
571	<0,0015
572	0,0052
573	0,71
574	0,0036
575	0,10
576	0,43
577	0,13
578	0,43
579	0,0038
580	0,0027
581	0,0024
582	0,085
583	0,045
584	0,16
585	0,0025
586	0,0013
587	0,0052
588	0,0067
589	<0,0005
590	0,0054
591	0,0025
592	0,0020
593	0,0057
594	0,0015
595	0,0063
596	<0,0005
597	0,0021
598	0,0055
599	0,0026
600	0,0021
601	0,0023
602	0,0024
603	0,0040

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
604	0,0056
605	0,023
606	0,0071
607	0,0094
608	0,0017
609	0,0026
610	0,0032
611	0,0047
612	0,012
613	0,019
614	0,097
615	0,0046
616	0,012
617	0,0073
618	0,0024
619	0,0035
620	0,0039
621	0,0035
622	0,037
623	0,066
624	0,037
625	0,0060
626	0,0029
627	0,0055
628	0,0029
629	0,0018
630	0,0046
631	0,0041
632	0,0037
633	0,0018
634	0,023
635	0,0035
636	0,0028
637	0,0029
638	0,011
639	0,0069
640	0,0054
641	0,0032
642	0,0022
643	0,0037
644	0,0050
645	0,0054
646	0,011
647	0,0040
648	0,0039
649	0,0049
650	0,0071
651	0,025
652	0,017
653	0,030
654	0,037
655	0,0051
656	0,0019
657	0,0029
658	0,0058
659	0,0032
660	0,0058
661	0,0028
662	0,0095

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [µM]
663	0,026
664	0,013
665	0,0070
666	0,025
667	0,011
668	0,061
669	0,031
670	0,025
671	0,067
672	0,021
673	0,0081
674	0,021
675	0,015
676	0,023
677	0,0080
678	0,0023
679	0,0044
680	0,0059
681	0,0066
682	0,0073
683	0,0030
684	0,0060
685	0,0026
686	0,011
687	0,015
688	0,092
689	0,013
690	0,014
691	0,033
692	0,0065
693	0,029
694	0,025
695	0,045
696	0,060
697	0,026
698	0,010
699	0,025

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

- Se ha mostrado que la glucógeno sintasa quinasa 3beta (GSK3beta) es una diana de fosforilación de la SGK-1 (Sakoda, H. et al., "Differing Roles of Akt y Serum- and Glucocorticoid-regulated Kinase in Glucose Metabolism, DNA Synthesis, and Oncogenic Activity", *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 25802-25807). La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad enzimática de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides 1 (SGK-1) se determinó en un ensayo celular que mide la fosforilación dependiente de SGK-1 de GSK3beta en células U2OS (ATCC HTB-96) que expresan en exceso la SGK-1 recombinante y GSK3beta después de transfección con virus BacMam recombinantes.
- 10 Se cultivaron células U2OS en medio Eagle modificado por Dulbecco/Ham F12 1:1 y suero de ternero fetal inactivado por calor al 10% (FCS Gold) a 37°C, 7% de CO₂ y humedad relativa 95%. Las células se recogieron y se mezclaron con el virus BacMam que contenía construcciones de expresión para la SGK-1 humana (aminoácidos S61 - L431 con la serina 422 sustituida por aspartato) y una MDI (multiplicidad de infección) de 50 y virus BacMam que contenía construcciones de expresión para la GSK3beta humana con una MDI de 125. La suspensión celular
- 15 mezclada con los virus BacMam se sembró en placas de 96 pocillos µCLEAR (Greiner) con 3×10⁴ células por pocillo en 250 µl de medio. Para reducir la fosforilación de fondo de la GSK3beta por AKT, se añadió 1 µl de un inhibidor selectivo de Akt (concentración final 2 µM). Se añadió 1 µl de una solución del compuesto de ensayo 250 x concentración final. Las células se incubaron a 37°C, 7% de CO₂ y 95% de humedad relativa. Después de 6 h, se aspiró el medio y se añadieron 50 µl de solución de fijación (paraformaldehído al 3,7% en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) durante 10 min. Después de separar la solución de fijación, las células se permeabilizaron
- 20 añadiendo 200 µl de PBT (Triton X-100 al 0,2% en PBS) por pocillo durante 5 min. Después de separar el PBT, las

- 5 células se bloquearon por adición de 200 μ l de solución de bloqueo (albúmina de suero bovino al 1% en PBS) por pocillo. La solución de bloqueo se separó y se añadieron 50 μ l de anticuerpo primario (de conejo anti-fosfo-GSK-3beta (Ser9), y de ratón anti-GSK-3beta) durante 1 h. Después de lavar las células 3 veces con PBS, se añadieron 50 μ l de anticuerpo secundario (Alexa Fluor 594 de cabra anti-IgG de conejo, y Alexa Fluor 488 de cabra anti-IgG de ratón) 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 ImageXpress MICRO (Molecular Devices). Se calcularon los valores de CI_{50} (en μ M (micromol/l)) usando la relación de GSK3beta fosforilada respecto a GSK3beta total para compensar los efectos no específicos, y se dan en la tabla 9.

- 10 Tabla 9. Valores de CI_{50} para la inhibición de la fosforilación de SGK-1 dependiente de GSK3beta en células U2OS por compuestos de ejemplo

Ejemplo nº	CI_{50} [μ M]
1	0,83
3	0,67
4	0,11
6	2,6
10	0,43
15	0,87
16	0,95
17	0,81
26	2,6
27	1,9
35	5,7
57	0,50
60	0,48
61	0,43
62	0,45
63	0,28
64	0,56
70	0,42
73	2,4
74	1,2
75	0,25
76	3,0
77	3,6
78	2,6
79	0,12
80	0,45
81	1,7
82	2,1
83	2,1
84	1,2
85	1,5
86	1,8
87	4,1
88	4,5
89	0,10
90	0,20
91	0,18
92	0,18
93	3,3
95	4,6
96	0,74
97	1,6
98	1,7
99	0,76
100	0,98
101	0,43
102	0,38
103	9,1

ES 2 618 213 T3

107	3,7
109	4,6
110	5,1
112	3,9
113	3,6
116	4,8
117	6,8
119	11
122	5,5
123	30
125	12
128	3,6
129	0,17
131	2,6
133	0,26
134	0,64
135	1,9
136	1,7
137	1,4
138	3,5
139	5,5
140	0,050
141	0,15
142	0,14
143	0,10
144	0,055
145	0,35
146	11
147	0,059
164	0,60
165	0,97
168	2,4
169	0,25
170	0,51
171	0,87
173	0,60
174	0,89
175	0,52
178	0,80
188	0,90
189	0,11
190	0,12
191	2,7
192	0,14
193	0,16
194	0,10
195	0,21
196	0,33
197	0,065
198	0,51
199	0,64
203	0,16
204	0,13
207	0,14
209	0,10
210	0,098
211	0,080
212	0,11
213	0,19
214	0,13

ES 2 618 213 T3

217	0,19
218	0,085
219	0,23
220	0,17
287	0,021
288	0,061
289	0,20
290	0,015
291	0,076
292	0,93
293	0,63
294	0,27
295	0,025
296	0,060
297	0,080
298	0,043
299	0,41
300	0,092
301	0,060
302	0,086
303	0,057
304	0,13
305	0,089
306	0,019
308	0,010
309	0,16
310	0,22
311	0,092
312	0,13
313	0,047
314	0,25
315	0,60
316	0,27
317	0,21
319	0,031
320	0,057
321	0,038
322	0,026
323	0,10
324	0,33
326	0,16
327	0,43
328	0,15
330	0,23
331	0,24
332	0,19
333	1,3
334	0,72
335	0,35
336	0,19
338	0,044
339	0,045
340	0,010
341	0,063
342	0,28
343	0,068
434	3,5
437	1,8
438	7,8
439	0,11

ES 2 618 213 T3

440	0,24
441	11
442	1,3
443	0,32
444	0,05
445	0,34
446	3,7
447	0,34
449	4,9
452	0,98
453	2,1
455	0,39
456	8,9
458	3,5
459	4,0
461	0,26
463	0,12
465	1,2
466	0,26
467	0,15
468	0,23
470	2,0
472	0,33
473	8,2
474	11
476	3,0
477	4,5
478	1,1
479	0,28
491	2,0
492	4,2
496	7,0
499	8,8
500	0,25
501	0,45
502	0,42
503	0,63
504	0,30
505	0,62
506	0,67
509	2,5
513	0,30
514	0,27
515	0,53
516	0,64
517	0,17
519	0,26
520	0,061
521	0,48
522	0,29
533	1,8
534	0,35
536	3,1
545	0,073
546	1,1
547	4,0
553	6,4
555	3,8
556	1,7
558	0,52

559	0,39
561	2,7
568	0,17

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

5 La SGK-1 es regulada por aumento en células A6 en respuesta a la inducción de un choque hipoosmótico (Alvarez de la Rosa, D. et al.; "Mechanisms of Regulation of Epithelial Sodium Channel by SGK1 in A6 Cells", *J. Gen. Physiol.* 2004, 124, 395-407). Como consecuencia de la inducción de SGK-1, la función del ENaC en la membrana plasmática es regulada por aumento y se puede investigar el efecto de inhibidores de SGK-1 en la expresión de la superficie de ENaC con la tecnología de la cámara de Ussing.

10 Materiales y métodos para la medición de la cámara de Ussing de células A6: Se usó la línea de células A6 renales de *Xenopus laevis* (Rafferty, K. A.; "Mass culture of amphibia cells: methods and observations concerning stability of cell type", en: *Biology of Amphibian Tumors*, edited by M. Mizell, New York, Springer-Verlag, 1969, 52-81) para los experimentos. Las células se cultivaron en matraces de cultivo celular (Nunc) a 28°C en una atmósfera humidificada con 4% de CO₂. El medio de cultivo contenía una mezcla de medios Leibovitz L-15 (Sigma-Aldrich) / Coon (Sigma-Aldrich) 7:3 complementado con suero bovino fetal al 10% (PAA), agua estéril al 20%, NaHCO₃ 25 mM (Sigma-Aldrich), penicilina 100 U/ml (PAA) y estreptomina 100 µg/ml (PAA). La osmolalidad del medio era 270 mOsm/kg de H₂O). Las células se desprendieron con Accutase (PAA) y se sembraron para las mediciones electrofisiológicas en insertos de filtro transpocillo (poliéster de 0,4 µm de tamaño de poros, Corning) con una densidad de 0,4×10⁶ células/filtro. Las células se cultivaron durante 7-10 días, y las monocapas de células A6 confluentes se identificaron por mediciones de resistencia repetidas en medio de cultivo celular usando un óhmetro EVOM² (World Precision Instruments). Las monocapas con una resistencia >10 kOhm se consideraron confluentes. Los filtros con células A6 confluentes se transfirieron a una cámara de Ussing con perfusión continua, y se midieron los parámetros electrofisiológicos en condiciones de circuito abierto usando un amplificador de pinzamiento transepitelial (EP Design). La corriente de cortocircuito (I_{cc}) se calculó por la ley de Ohm. Las soluciones de Ringer para los experimentos de la cámara de Ussing contenían NaCl: 122 mmol/l (isoosmótico = 260 mOsm/kg H₂O) o 82 mmol/l (hipoosmótico = 180 mOsm/kg H₂O); KHCO₃: 2,5 mmol/l; CaCl₂: 1 mmol/l; MgCl₂: 1 mmol/l; glucosa: 5 mmol/l. El pH se ajustó a 8,2. Todas las mediciones se hicieron a temperatura ambiente. Se usó amilorida, un inhibidor del transporte de iones dependiente del canal de Na⁺ epitelial (ENaC) en una concentración 25 µM.

30 Para evaluar los efectos de inhibidores de SGK en corrientes transepiteliales mediadas por el ENaC, las monocapas de A6 primero se equilibraron durante 5 min con solución de Ringer isoosmótica tanto del lado luminal como basolateral de la capa de células. Se aplicó amilorida en el lado luminal para establecer la corriente dependiente de ENaC basal (I_{cc}_{basal}). Después las capas celulares se perfundieron desde el lado basolateral durante 10 min con compuestos en tampón isotónico o tampón isotónico de control. Se estimuló la señalización de SGK que conduce a mayor actividad del ENaC y posterior aumento de I_{cc} por aplicación de solución de Ringer hipoosmótica durante 45 min a ambos lados de la capa de células A6. La I_{cc} dependiente de ENaC después de choque hipoosmótico (I_{cc}_{hipo}) se determinó por aplicación de amilorida al final del experimento. Los cambios totales de la I_{cc} sensible a amilorida se calcularon como ΔI_{cc} = I_{cc}_{hipo} - I_{cc}_{basal}. El protocolo experimental permite detectar y excluir compuestos con un efecto intrínseco en el ENaC, sin embargo, no había efecto directo en el ENaC por los compuestos en investigación. La inhibición del ΔI_{cc} por los compuestos de ensayo se determinó con respecto al ΔI_{cc} medido con monocapas de control que no se trataron con el compuesto de ensayo. Los valores de CI₅₀ (en µM (micromol/l)) se determinaron mediante el ajuste de los datos a la ecuación de dosis-respuesta general, y se dan en la tabla 10.

40 Tabla 10. Valores de CI₅₀ para la inhibición de la activación dependiente de SGK-1 de corrientes de ENaC en monocapas de células A6 por compuestos de ejemplo

Ejemplo nº	CI ₅₀ µM]
3	3,4
4	3,2
61	1,4
83	1,9
310	10
317	10
346	2,0
349	3,2
446	0,19
447	0,060
461	0,18

467	0,16
468	0,61
492	1,1
519	1,1
520	0,50
555	0,60
556	2,0

D) Determinación del efecto de la diferenciación hipertrófica de condrocitos en células ATDC5 condrogénicas de ratón

5 Se usó el ensayo de células ATDC5 como modelo in vitro para determinar los efectos de los compuestos de la invención en la diferenciación hipertrófica de condrocitos por seguimiento de los niveles de expresión del colágeno de tipo X (Col10a1) como marcador específico de la hipertrofia de condrocitos.

10 Antecedentes: Las células ATDC5 son una línea de células embrionarias de ratón clonales derivadas de células de teratocarcinoma AT805 multipotente (Atsumi, T. et al., "A chondrogenic cell line derived from a differentiating culture of AT805 teratocarcinoma cells", *Cell Differ. Dev.* 1990, 30, 109-116). Las células pueden experimentar diferenciación de células condrogénicas dependiente de insulina que implica diferentes etapas de diferenciación empezando por una etapa subconfluente indiferenciada, una etapa de condensación, una etapa de formación de nódulo de cartílago y una etapa de calcificación en el espacio de 45 días de cultivo in vitro. La diferenciación condrogénica se puede mostrar midiendo la expresión del colágeno principal del cartílago (Col2a1) y agregano (AGC1) y tinción con de glucosaminoglicano con azul alcian en el espacio de dos semanas después de diferenciación desencadenada por insulina, y la diferenciación hipertrófica se puede seguir por la expresión del colágeno de tipo X (Col10a1), un marcador específico de la hipertrofia de condrocitos en el espacio de 21 días de cultivo in vitro. (Shukunami, C. et al., "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.* 1996, 133, 457-468). Se sabe que el factor de crecimiento BMP-2 estimula la diferenciación celular y puede estimular la diferenciación de ATDC5 de fase temprana y tardía (Shukunami, C. et al., "Sequential Progression of the Differentiation Program by Bone Morphogenetic Protein-2 in Chondrogenic Cell Line ATDC5", *Exp. Cell Res.* 1998, 241, 1-11). La hormona tiroidea triyodotironina (T3) promueve la diferenciación hipertrófica de los condrocitos de la placa de crecimiento (Robson, H. et al., "Thyroid Hormone Acts Directly on Growth Plate Chondrocytes to Promote Hypertrophic Differentiation and Inhibit Clonal Expansion and Cell Proliferation", *Endocrinology* 2000, 141, 3887-3897). La adición de BMP2 y T3 puede acelerar la diferenciación hipertrófica de ATDC5 conduciendo a la inducción fuerte de la expresión de Col10a1 entre 10-14 días. Se añadieron inhibidores de SGK para diferenciar las células ATDC5 durante 14 días y se cuantificó la expresión génica de Col10a1 para determinar los efectos en la diferenciación hipertrófica de condrocitos.

30 Descripción del ensayo celular: Las células ATDC5 se mantuvieron en matraces de cultivo tisular de 300 cm² en DMEM/Ham F12 + FCS al 5% complementado con transferrina humana 10 µg/ml, selenito sódico 30 nM, kanamicina 50 µg/ml, y se cultivaron a 37°C en 5% de CO₂ en aire al 95%. Para iniciar la diferenciación celular, se cultivaron 9,9 × 10⁴ células en placas de 24 pocillos y se cultivaron durante 2 días. El medio se intercambió con DMEM/Ham F12 + FCS al 5% complementado con transferrina humana 10 µg/ml, selenito sódico 30 nM, ácido ascórbico 50 µg/ml, y BMP2 1 µg/ml. El ensayo se llevó a cabo por triplicado, los compuestos se añadieron en DMSO al 10%, y el medio se cambio cada 2-3 días incluyendo adición de compuesto. El día 7 después de inicio de la diferenciación celular, se usó T3 1 µM como complemento adicional en el cultivo celular.

40 Después de dos semanas de cultivo celular, se aisló el ARN y se convirtió en ADNc para la determinación de la expresión de genes por PCR cuantitativa en tiempo real. Las células se lisaron en 600 µl de tampón RLT (Qiagen) y se aisló el ARN total usando un kit de aislamiento RNA-easy Mini RNA (Qiagen) que se realizó en un sistema Qiacube (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. El ARN se aisló en 30 µl de agua pura y el contenido de ARN se midió por espectroscopía UV (Nanodrop, Peqlab). Para la síntesis del ADNc se llevó a cabo la transcripción inversa de 50 ng del ARN total usando el kit de transcripción inversa High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Número de producto 4368813) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se configuró una reacción de 20 µl que contenía dNTP 4 mM, cebadores aleatorios, inhibidor de RNasa y 1 µl de transcriptasa inversa MultiScribe y se incubó durante 10 min a 25°C, 120 min a 37°C, 5 min a 85°C.

50 PCR cuantitativa en tiempo real: Se llevó a cabo la reacción de PCR Taqman Fast en un volumen de 20 µl usando la mezcla Taqman Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems, número de producto 4444965) y Taqman Gene Expression Assays para RPL37a (Applied Biosystems, número de producto Mm01253851_g1) como gen de mantenimiento y Col10a1 (Applied Biosystems, número de producto Mm00487041_m1) para la expresión del colágeno de tipo X. Brevemente, se combinaron 2 µl de la reacción de ADNc con 10 µl de 2x Taqman Fast

5 Advanced Master Mix, 1 µl de Taqman Gene Expression Assay que contenía los cebadores y sonda Taqman de unión al surco menor marcada con 5'-Fam de acuerdo con las instrucciones del fabricante en placas de 96 pocillos de ciclos términos rápidos. Se llevaron a cabo 40 ciclos de amplificación en un sistema de PCR de tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems), con 1 s a 95°C para desnaturalización y 20 s a 60°C para reasociación/extensión. Se recogieron datos de fluorescencia y se convirtieron en valores de Ct y los valores expresados se calcularon basándose en el método Ct comparativo (Schmittgen, T.D. et al., "Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method", *Nature Protocols* 2008, 3, 1101-1108). Los valores de CI₅₀ (en µM (micromol/l)) se determinaron ajustando los datos a la ecuación de dosis-respuesta general, y se dan en la tabla 11.

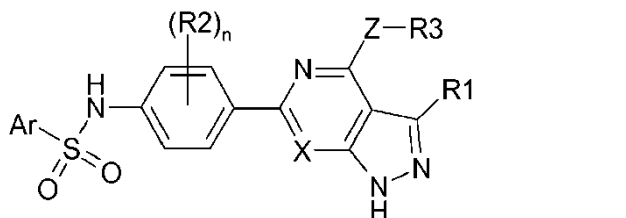
10 Tabla 11. Valores de CI₅₀ para la inhibición de la expresión del colágeno tipo X en células ATDC5 condrogénicas de ratón por compuestos de ejemplo

Ejemplo nº	CI ₅₀ [µM]
3	0,052
4	0,0090
32	0,28
61	0,036
79	0,025
83	0,13
96	0,033
100	0,061
321	0,68
322	0,0080
328	0,094
344	0,016
346	0,066
349	0,38
351	0,043
353	0,021
357	0,061
378	0,057
380	0,12
390	0,36
391	0,12
393	0,58
394	0,29
395	0,12
397	0,092
398	0,0072
409	0,10
410	0,034
411	0,018
413	0,022
415	0,045
416	0,019
418	0,030
422	0,11
424	0,062
425	0,14
426	0,060
428	0,11
429	0,047
430	0,036
439	0,044
440	0,081
446	0,55
447	0,33
451	0,01
453	0,55
465	0,70
467	0,053

Ejemplo nº	CI ₅₀ [µM]
468	0,87
492	0,66
496	0,14
519	0,26
520	0,030
589	0,081
599	0,090
609	0,011
610	0,010
611	0,037
618	0,054
635	0,45
636	0,29
637	0,027
641	0,024
642	0,021
643	0,088
646	0,34
659	0,12
660	0,016
661	0,043
662	0,27

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);

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

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

R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquilo(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R31 idénticos o diferentes;

20 R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquilo(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN,

y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en Ar, junto con los átomos de carbonos que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 8 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;

25 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

30 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes,

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

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

40 R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), and en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R15 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), fenilo y Het3, en donde el fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R17 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- 5 R30 es un grupo cíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R33)-R34, -CN y -C(O)-N(R35)-R36;

- 10 R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -alquil(C₁-C₄)-CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -CN, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R40)-R41, -C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) y -C(O)-N(R42)-R43;

R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- 15 R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het1 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 20 Het2 es un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

- 25 Het3 es un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

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

2. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, en donde

- 35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

- 40 Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);

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

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

- 45 R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;

R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)-N(R6)-R7 y -CN,

y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado monocíclico de 5 miembros a 8 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;

5 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

10 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

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

15 R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R15 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het3, en donde el fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

20 R30 es un grupo cíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -N(R33)-R34 y -CN;

25 R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -alquil(C₁-C₄)-CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -CN, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄), -N(R40)-R41, -C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) y -C(O)-N(R42)-R43;

R33, R34, R37, R38, R39, R40, R41, R42 y R43 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

30 R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het1 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

35 Het2 es un grupo heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

40 Het3 es un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

45 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 flúor.

3. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde

- Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de 5 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;
- 5 n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2;
- X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;
- Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O, S y N(R10);
- R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R16 y alquilo (C₁-C₄);
- 10 R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo(C₁-C₄);
- R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;
- R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇) y -CN,
- 15 y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 átomos de oxígeno como heteroátomos del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;
- R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);
- 20 R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), Het1, -alquil(C₁-C₄)-Het1 y -alquil(C₁-C₄)-fenilo;
- R13 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- 25 R14 y R16 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, -alquil(C₁-C₄)-fenilo, Het2 y -alquil(C₁-C₄)-Het2, en donde el alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₇) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- 30 R15 es fenilo el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;
- R30 es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;
- 35 R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo(C₃-C₇), -O-alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -N(R33)-R34;
- R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄) y -N(R40)-R41;
- R33, R34, R37, R38, R39, R40 y R41 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);
- 40 R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;
- Het1 es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 45 Het2 es un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7

miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

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

4. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

Ar es fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo, O y N(R10);

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

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

R3 se selecciona de la serie que consiste en H, alquilo (C₁-C₈), R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30, en donde el alquilo (C₁-C₈) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R31 iguales o diferentes;

R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN,

y dos grupos R5 unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo insaturado, monocíclico, de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 átomos de oxígeno como heteroátomos en el anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R8 iguales o diferentes;

R8 se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

uno de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y el otro de los grupos R11 y R12 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇) y -alquil(C₁-C₄)-Het1;

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

R14 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y Het2, en donde el cicloalquilo (C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en -OH y -O-alquilo(C₁-C₄), y en donde el fenilo y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R50 iguales o diferentes;

R30 es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

R31 se selecciona de la serie que consiste en halógeno -OH, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-cicloalquilo (C₃-C₇) y -N(R33)-R34;

R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH, =O, -O-alquilo(C₁-C₄) y -N(R40)-R41;

R33, R34, R37, R38, R39, R40 y R41 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

R50 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

Het1 es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2

heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 5 Het2 es un grupo heterocíclico, saturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido por un átomo de carbono del anillo;

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

5. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

- 15 Ar es fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R5 iguales o diferentes;

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

X se selecciona de la serie que consiste en N y CH;

Z se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y O;

R1 se selecciona de la serie que consiste en H, -N(R11)-R12 y alquilo (C₁-C₄);

- 20 R2 se selecciona de la serie que consiste en halógeno;

R3 se selecciona de la serie que consiste en H, R30 y -alquil(C₁-C₄)-R30;

R5 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) y -CN;

R11 y R12 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 25 R30 es un grupo cíclico saturado o aromático, monocíclico, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R32 iguales o diferentes;

R32 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), -alquil(C₁-C₄)-O-R37, -alquil(C₁-C₄)-N(R38)-R39, -OH y =O;

R37, R38 y R39 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en H y alquilo (C₁-C₄);

- 30 en donde todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes 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 flúor.

- 35 6. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es un enlace directo.

7. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es O.

- 40 8. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X es N.

- 45 9. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X es CH.

10. Un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se selecciona de la serie que consiste en:

N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-ciano-5-metoxi-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

5 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,

2-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metoxi-bencenosulfonamida,

5-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,

Éster etílico del ácido 4-{6-[4-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico,

10 N-[4-(3-Amino-4-propoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-propoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

15 2-Fluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

5-Cloro-2-fluoro-N-(4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

20 N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,

2,5-Dicloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,

N-{4-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,

5-Cloro-N-{4-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida,

25 N-{4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

30 2-Fluoro-N-(4-{4-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-(4-{4-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

35 N-[4-(3-Amino-4-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida,

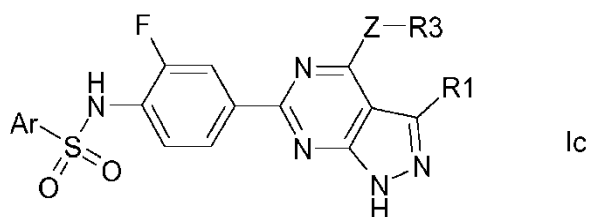
N-[4-(3-Amino-4-isobutoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

N-[4-(3-Amino-4-isobutoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,

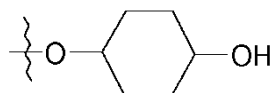
2,5-Dicloro-N-{4-[3-metil-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-{4-[3-metil-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,

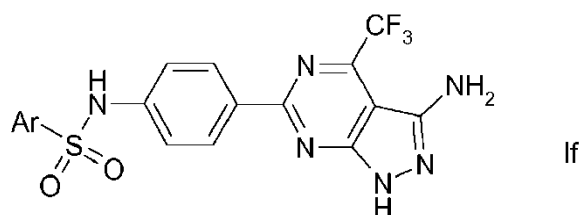
- 2-Fluoro-5-metil-N-{4-[3-metil-4-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 N-{4-[4-(3-Aminometil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-etoximetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 5 2-Fluoro-N-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-metoximetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-{4-[4-(3-Amino-propoxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 10 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-cloro-4,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-{4-[3-Amino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-{4-[3-Amino-4-(2-metoxi-etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-ciano-5-metil-bencenosulfonamida,
 15 2-Ciano-5-metil-N-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 20 N-[4-(3-Amino-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-cloro-2-ciano-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-2-cloro-3,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 2-Ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metoxi-bencenosulfonamida,
 N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-fenil]-5-cloro-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-2-ciano-N-{4-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 25 N-{4-[4-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-N-{4-[4-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-
 bencenosulfonamida
 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2-fluoro-5-metoxi-
 bencenosulfonamida,
 30 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-{4-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-2-fluoro-N-{4-[4-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-bencenosulfonamida,
 2-Fluoro-N-{4-[4-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-Dicloro-N-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
 35 N-[4-(3-Amino-4-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-fenil]-5-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida,
 el compuesto de fórmula Ic,



en donde el grupo Ar es 2,5-diclorofenilo, el grupo R1 es hidrógeno y el grupo -Z-R3 es el grupo de la siguiente fórmula,

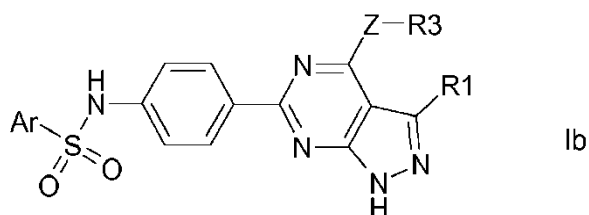


5 el compuesto de fórmula If,



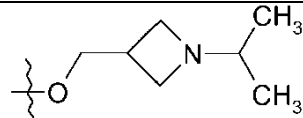
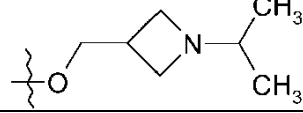
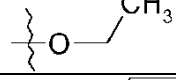
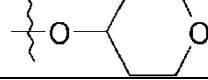
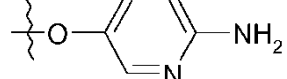
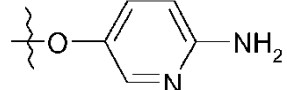
en donde el grupo Ar es 2-ciano-5-metoxi-fenilo,

y los compuestos de fórmula Ib,



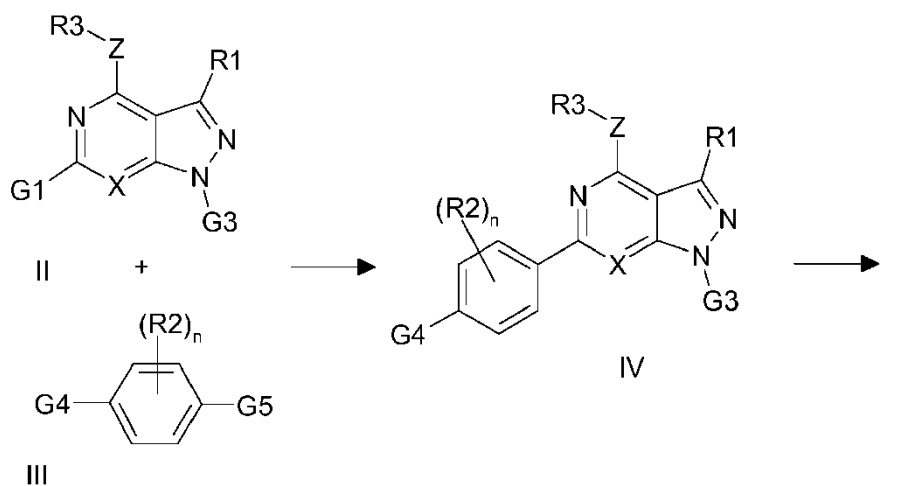
10 en donde los grupos Ar, R1 y -Z-R3 tienen los siguientes significados,

Ar	R1	-Z-R3
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2,5-dicloro-fenilo	H	
2-fluoro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2-fluoro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	
2-cloro-5-metoxi-fenilo	CH ₃	

5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2,5-dicloro-fenilo	CH ₃	
2-fluoro-5-metil-fenilo	NH ₂	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
5-cloro-2-fluoro-fenilo	CH ₃	
2-fluoro-5-metil-fenilo	CH ₃	

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,



5

10

15

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula I, en donde X, Z, R1 a R3 y n en los compuestos las fórmulas II, III y IV se definen como en el compuesto de fórmula I, o están presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, el grupo G1 en el compuesto de fórmula II es halógeno o un grupo sulfoxilo, el grupo G3 en los compuestos de fórmulas II y IV es hidrógeno o un grupo protector, el grupo G4 en los compuestos de fórmulas III y IV es el grupo de fórmula Ar-S(O)₂-NH- en el que Ar se define como en el compuesto de fórmula I o están presentes grupos funcionales 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 trialkylestannilo o un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico o grupo éster de ácido borónico cíclico.

12. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar como un fármaco.

20

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 14. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar como un inhibidor de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK) o en el tratamiento de trastornos articulares degenerativos, cambios de cartílagos degenerativos, diabetes, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, procesos inflamatorios, epilepsia, dolor, tumores o infartos cerebrales.