

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 024295

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(21) Номер заявки
201490662

(22) Дата подачи заявки
2012.09.18

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) N-[4-(1H-ПИРАЗОЛО[3,4-b]ПИРАЗИН-6-ИЛ)ФЕНИЛ]СУЛЬФОАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(31) 11306179.0

(32) 2011.09.19

(33) EP

(43) 2014.07.30

(86) PCT/EP2012/068291

(87) WO 2013/041502 2013.03.28

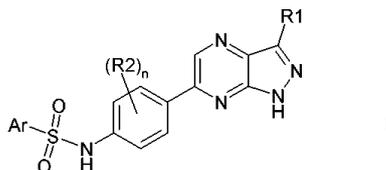
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

(72) Изобретатель:
Назаре Марк, Халланд Нис, Шмидт
Фридманн, Вайсс Тило, Дитц Уве,
Хофмайстер Армин (DE), Карри Жан-
Кристоф (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) DE-A1-102005015255
DE-A1-102007002717

(57) Изобретение относится к N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]сульфонамидам формулы I



в которой Ar, R1, R2 и n обладают значениями, указанными в формуле изобретения. Соединения формулы I являются ценными фармакологически активными соединениями, которые модулируют активность протеинкиназы, точнее активность сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK), в частности, изоформы 1 сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK-1, SGK1), и являются подходящими для лечения заболеваний, при которых активность SGK является неподходящей, например дегенеративных нарушений суставов или воспалительных процессов, таких как остеоартрит или ревматизм. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы I, к их применению в качестве лекарственных средств и к содержащим их фармацевтическим композициям.

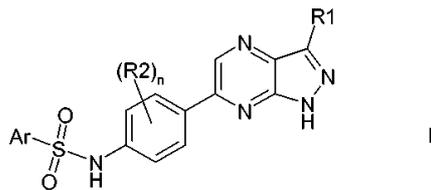
B1

024295

024295

B1

Изобретение относится к N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]сульфонамидам формулы I



где Ar, R1, R2 и n обладают указанными ниже значениями. Соединения формулы I являются ценными фармакологически активными соединениями, которые модулируют активность протеинкиназы, точнее активность сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK), в частности изоформы 1 сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK-1, SGK1), и являются подходящими для лечения заболеваний, при которых активность SGK является неподходящей, например дегенеративных нарушений суставов или воспалительных процессов, таких как остеоартрит или ревматизм. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы I, к их применению в качестве лекарственных средств и к содержащим их фармацевтическим композициям.

Вследствие своей физиологической значимости, многочисленности и широкой распространенности протеинкиназы стали одними из самых важных и подробно изученных семейств ферментов, применяющихся в биохимических и медицинских исследованиях. В настоящее время известны примерно 500 различных протеинкиназ. Однако, поскольку от 3 до 4% генома человека кодируют образование протеинкиназ, в организме человека могут находиться много тысяч различных и отдельных киназ. Протеинкиназы катализируют фосфорилирование боковой цепи аминокислоты различных белков путем переноса гамма-фосфата комплекса АТФ- Mg^{2+} на боковую цепь указанной аминокислоты. Эти ферменты регулируют большинство процессов передачи сигналов внутри клеток и тем самым управляют функционированием, ростом, дифференциацией и уничтожением (апоптозом) клеток путем обратимого фосфорилирования гидроксигрупп сериновых, треониновых и тирозиновых остатков белков. Исследования показали, что протеинкиназы являются основными регуляторами многих функций клеток, включая передачу сигналов, регуляцию транскрипции, подвижность клеток и деление клеток. Также показано, что некоторые онкогены кодируют протеинкиназы, что указывает на роль киназ в онкогенезе. Эти процессы строго регулируются, часто с помощью сложных взаимосвязанных путей, когда каждая киназа сама регулируется одной или большим количеством киназ. Поэтому aberrантная или неподходящая активность протеинкиназы может способствовать усилению патологических состояний, связанных с такой aberrантной активностью киназы.

Семейство ферментов протеинкиназ обычно разделяют на два основных подсемейства, протеинтирозинкиназы, которые фосфорилируют тирозиновые остатки, и протеинсерин/треонинкиназы (PSTK), которые фосфорилируют сериновые и треониновые остатки. Подсемейство PSTK включает циклические АМФ- и циклические ГМФ-зависимые протеинкиназы, кальций- и фосфолипидзависимую протеинкиназу, кальций- и калмодулин-зависимые протеинкиназы, казеинкиназы, протеинкиназы цикла деления клеток и др. Эти киназы обычно являются цитоплазматическими или связаны с конкретными фракциями клеток, возможно, с помощью якорных белков. Aberrантная активность протеинсерин/треонинкиназ участвует или предположительно участвует в целом ряде патологий, таких как ревматоидный артрит, псориаз, септический шок, потеря костной массы, многие раковые и другие пролиферативные заболевания. Соответственно, серин/треонинкиназы и связанные с ними пути передачи сигналов являются важными мишенями при разработке лекарственного средства.

Сывороточные и регулируемые глюкокортикоидами киназы, также называемые, как сывороточная/регулируемая глюкокортикоидами киназа, сывороточная и индуцированная глюкокортикоидами киназа, сывороточная и индуцируемая глюкокортикоидами киназа или сывороточная и зависимая от глюкокортикоидов киназа, образуют семейство серин/треонинкиназ. В настоящее время известны три представителя, обозначаемые, как SGK-1, SGK-2 и SGK-3. Для SGK-3 также используют обозначение SGK1 (SGK-подобная) и CISK. SGK-1 впервые описана в 1993 г., как "предранние гены" в линии клеток рака молочной железы крыс (Webster et al., 1993a; Webster et al., 1993b). На уровне белка в своем каталитическом домене эти 3 изоформы обладают гомологией не менее чем на 80%. SGK-1 экспрессируется почти во всех исследованных до настоящего времени тканях, но количество экспрессируемой мРНК значительно меняется в зависимости от природы типа исследуемой ткани (Gonzalez-Robayna et al., 1999; Waldegger et al., 1999; Alliston et al., 2000; Klingel et al., 2000; Lang et al., 2000; Loffing et al., 2001; Fillon et al., 2002; Warntges et al., 2002a). Кроме того, SGK-1 мРНК обнаружена в нескольких тканях эмбрионов. При эмбриогенезе мышцей SGK-1 мРНК характеризуется связанными с развитием динамическими изменениями в особых тканях эмбриона (децидуальная оболочка, желточный мешок, слуховой пузырек) и во время органогенеза обнаруживается в зародышах легких, головном мозге, сердце, печени, тимусе и т.п. (Lee et al., 2001). SGK-2 в наибольшем количестве экспрессируется в эпителиальных тканях, например, в почках, печени, поджелудочной железе, и в особых участках головного мозга (Kobayashi et al., 1999). SGK-3 обнаруживали во всех исследованных тканях и, в частности, обнаруживали в сердце и селезенке взрос-

лых (Kobayashi et al., 1999; Liu et al., 2000).

Особенность SGK, отличающая ее от многих других киназ, основана на жесткой зависимой от стимула регуляции транскрипции, локализации клеток и ферментативной активации (Firestone et al., 2003) молекулы. Известны различные стимулы, индуцирующие и активирующие SGK-1. Они включают минералокортикоиды (Brennan and Fuller, 2000; Shigaev et al., 2000; Bhargava et al., 2001), гонадотропины (Richards et al., 1995; Gonzalez-Robayna et al., 2000), 1,25(OH)₂D₃ (Akutsu et al., 2001), p53, осмотические, гипотонические изменения и изменения объема клеток (Waldegger et al., 1997; Klingel et al., 2000; Waldegger et al., 2000; Rozansky et al., 2002; Warntges et al., 2002a), цитокины, такие как GM-CSF и TNF-альфа (Cooper et al., 2001) или TGF-бета (Kumar et al., 1999; Waldegger et al., 1999; Lang et al., 2000). В других зависимых от роста путях передачи сигналов SGK индуцируется сывороткой (Webster et al., 1993a), инсулин и IGF-1 (Kobayashi and Cohen, 1999; Park et al., 1999; Perrotti et al., 2001), FSH (Alliston et al., 1997), фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста (Davies et al., 2000), активаторы каскада сигналов Erk (Hayashi et al., 2001) и TPA (Mizuno and Nishida, 2001). Также известно, что SGK-1 активируется при патологических изменениях, таких как ишемическое поражение головного мозга (Imai-zumi et al., 1994), вирусный гепатит (Fillon et al., 2002), фиброз легких (Warntges et al., 2002b) или фиброз сердца (Funder 2001).

Для превращения в свою функциональную форму необходима активация SGK-1 путем фосфорилирования. Оно опосредуется каскадом сигналов, включающим фосфатидилинозит-3 (PI-3) киназу и фосфоинозитид-3-зависимые киназы PDK1 и PDK2. Известно, что активация SGK-1 с помощью пути передачи сигналов киназы PI-3 является ответом на инсулин, IGF и факторы роста. Для активации фосфорилирования двух аминокислотных остатков необходимы треонин²⁵⁶ в Т-петле и серин⁴²² в гидрофобном фрагменте белка. Фосфорилирование по треонину²⁵⁶ опосредуется с помощью PDK1, фосфорилирование по серину⁴²² должно катализироваться предполагаемой PDK2, которая еще не известна (Kobayashi and Cohen, 1999; Park et al., 1999; Biondi et al., 2001).

Проведен ряд исследований функции SGK, которые продемонстрировали регуляторное влияние SGK-1, SGK-2 и SGK-3 на каналы клеточных мембран. Показано, что эпителиальный Na⁺ канал (ENaC), основной переносчик при регулируемой минералокортикоидом реабсорбции Na⁺ в почечных канальцах, является мишенью для SGK-1, SGK-2 и SGK-3 (Alvarez de la Rosa et al., 1999; Böhmer et al., 2000; Wagner et al., 2001; Wang et al., 2001; Faletti et al., 2002; Friedrich et al., 2003). Взаимодействие ENaC и SGK происходит не путем прямого фосфорилирования (Lang et al., 2000), а вследствие дезактивации убиквитинлигазы Nedd4-2 (Debonneville et al., 2001; Snyder et al., 2002) в результате фосфорилирования с помощью SGK. В результате этого уменьшается количество и время пребывания ENaC в клеточной мембране (Staub et al., 1997; Alvarez de la Rosa et al., 1999; Wagner et al., 2001). В целом ряде экспериментов также показано, что ROMK1 является молекулярной мишенью для SGK. Однако ROMK1 прямо не регулируется с помощью SGK, для этого необходим "регулирующий фактор 2 обмена Na⁺/H⁺" (NHERF2) в качестве опосредующей молекулы (Shenolikar and Weinmann, 2001; Yun, 2003). Такой же механизм действует в случае другой молекулы-мишени SGK, переносчика Na⁺YH⁺ - NHE3 (Yun et al., 2002). Кроме того, в эксперименте с ооцитами шпорцевой лягушки показано, что SGK влияет на зависимый от канала Kv1.3 поток K⁺ (Gamper et al., 2002; Warntges et al., 2002a). Также сообщали, что SGK регулирует переносчик аминокислоты SN1 и 42F/LAT (Wagner et al., 2000; Böhmer et al., 2003a, b). Также показано, что SGK-1 играет роль в пролиферации клеток и гомеостазе электролита (Loffing et al., 2006; McCormick et al., 2005; Vallon et al., 2005; Vallon and Lang, 2005; Lang et al., 2003). Полагают, что SGK-1 регулирует некоторые клеточные механизмы, которые вносят вклад в патологические состояния. Например, показано, что SGK-1 опосредует образование фибронектина при диабетической нефропатии (Feng et al., 2005). Также показано, что SGK1 опосредует удерживание инсулина, IGF-1 и индуцируемого альдостероном Na⁺ при заболевании почек и сердечно-сосудистом заболевании (McCormick et al., 2005; Vallon et al., 2005; Lang et al., 2003). Кроме того, показано, что SGK-1 участвует в индуцировании транскрипции и прокоагуляционной активности тканевого фактора (TF) (BelAiba et al., 2006) и в регуляции опосредуемой с помощью IGF-1 пролиферации клеток (Henke et al., 2004).

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных дегенеративных заболеваний суставов и на поздней стадии приводит к потере функции суставов. Во время хронического протекания заболевания происходит разрушение суставного хряща до подлежащей костной ткани, что делает необходимой операцию по замене сустава у пораженных пациентов. В дополнение к разрушению хряща также могут наблюдаться патологические изменения в синовиальной мембране и связках. Заболевание временно сопровождается воспалительными процессами, такими как ревматоидный артрит, но отличается от него. Точные причины заболевания пока не известны, однако рассматриваются различные факторы, такие как изменения метаболизма, механический стресс, генетические нарушения или поражения суставов. Независимо от исходной причины обычным патологическим проявлением ОА является деградация суставного хряща. Основной особенностью патологического состояния ОА является протеолитическое расщепление коллагенов и протеогликанов. Одновременно протекает целый ряд других процессов, таких как механизмы анаболического восстановления, повторная дифференциация клеток или гибель клеток. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этих процессов, все еще плохо изучены.

Функционирование хряща взрослого в здоровом состоянии обусловлено его уникальными биомеханическими характеристиками, обеспечивающими стойкость к высокому давлению, а также необходимую эластичность ткани. Определяющим фактором является особая организация ткани хряща. В отличие от большинства других тканей, клетки хряща непосредственно не соприкасаются друг с другом, а по отдельности включены во внеклеточный матрикс (ЕСМ). Макромолекулы этого ЕСМ обеспечивают жизнеспособность суставного хряща и суставов. Основная структура ЕСМ состоит из сетки, которая образована фибриллами коллагена типов II, IX и XI. Протеогликаны, в основном агрекан, включены в ЕСМ и обеспечивают чрезвычайно высокую способность связывать осмотическую воду. Давление воды, обусловленное свойствами коллагеновой основы, обеспечивает специфические свойства хряща. Основной особенностью патогенеза ОА является потеря ЕСМ хряща и ткани суставного хряща. В соответствии с этим механизмом функция пораженного сустава ограничивается или утрачивается. Кроме того, при симптоматическом прогрессировании этого заболевания возникают различные симптоматические проявления, такие как боль. Современные средства лечения остеоартрита в основном ограничиваются уменьшением связанных с симптомами жалоб. Лечение путем воздействия на причину с помощью лекарственных средств при современном уровне знаний невозможно. Поэтому настоятельно необходимы новые лекарственные средства для предупреждения и/или лечения остеоартрита.

С помощью сравнительного анализа экспрессии генов в образцах всей клеточной РНК из здорового и дегенерированного/дегенерирующего хряща показано, что SGK-1 экспрессируется в дегенерированном/дегенерирующем остеоартритном хряще, но не обнаруживается в здоровом суставном хряще (Bartnik et al., 2006). Кроме того, в дополнительных экспериментах получены данные о причинной связи SGK с патогенезом дегенеративных изменений хряща (Bartnik et al., 2006). По данным этих исследований сделан вывод о том, что SGK-1 специфически участвует в патологических состояниях хряща, например, в контексте ревматоидного артрита или остеоартрита, в особенности в контексте остеоартрита, и она является ключевой молекулой, индуцирующей дегенеративные процессы в хряще. Вследствие высокой степени гомологии между представителями семейства SGK предлагается, что это относится и к SGK-2, и SGK-3.

Установление этих взаимосвязей позволяет выявить лекарственные средства для предупреждения или терапии дегенеративных изменений хряща путем определения влияния возможных лекарственных средств на активность SGK и/или содержание SGK с помощью известных методик исследования. Причинная связь SGK с патогенезом дегенеративного заболевания суставов позволяет сосредоточить усилия на поиске терапевтических средств, которые направлены на регуляторные механизмы, для восстановления нормальной физиологии клеток хряща. В суставах эмбрионов мышей SGK-1 мРНК обнаружены именно в гипертрофированных хондроцитах но не в пролиферирующих клетках. Роль SGK-1 в этой модели развития скелета и эндохондрального окостенения показывает, что естественное наличие SGK-1 в хряще не связано с синтезом и обеспечением функционирования хряща, но осуществляет свое действие при превращении (гипертрофии) и деградации. Таким образом, экспрессия SGK-1 в остеоартритном хряще является процессом, который вызывает или стимулирует патологию ОА. Вследствие своей способности регулировать SGK-1 может быть ключевой молекулой для индуцирования ранних патологических изменений в хряще, а также для последующего проявления деградации. Поэтому SGK-1 является весьма подходящей мишенью для фармакологического вмешательства при остеоартрите.

Для специального исследования функции SGK-1 при дифференциации хряща SGK-1 человека сверхэкспрессировали в мышечных клетках ATDC5. В этих экспериментах четко показано, что сверхэкспрессирование SGK-1 приводит к подавлению синтеза хряща. Значительно уменьшались количества протеогликана, окрашенного альциановым синим, а также мРНК агрекана. Однако форма с дефицитом киназы SGK-1 не оказывала негативного влияния на эти параметры. Из данных этих экспериментов можно сделать некоторые заключения о влиянии SGK-1 на пораженный ОА суставной хрящ. С одной стороны, экспрессирующие SGK-1 хондроциты больше не могут синтезировать достаточное количество внеклеточного матрикса, такого как протеогликаны, что необходимо для функционирования этой ткани. С другой стороны, клетки хряща подавлены для компенсации или восстановления процессов разрушения за счет экспрессии генов, таких как агрекан. Поэтому подтверждается функция SGK-1 в качестве возможной причины и главного фактора патологии ОА. Таким образом, SGK-1 является весьма подходящей мишенью при разработке новых лекарственных средств, предназначенных для лечения дегенеративных изменений хряща, в особенности остеоартрита.

Вследствие связи SGK-1 с различными физиологическими процессами, указанными выше, ингибиторы SGK-1, такие как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения, включая терапию и профилактику, различных патологических состояний, при которых играет роль активность SGK-1 или которые связаны с неподходящей активностью SGK-1, или при которых для врача желательно ингибирование, регулирование или модуляция передачи сигналов с помощью SGK-1, например, дегенеративных нарушений суставов и дегенеративных изменений хряща, включая остеоартрит, остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилез, хондролит после травмы сустава и длительной иммобилизации сустава после поражений мениска или колленной чашечки или разрывов связок, нарушений соединительной ткани, таких как коллагенозы, периодонтальных нарушений, нарушений заживления

ран, диабета, включая сахарный диабет, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ангиопатию и микроангиопатию, ожирения, метаболического синдрома (дислипидемии), системной и легочной гипертензии, инфарктов головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний, включая фиброз сердца после инфаркта миокарда, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, артериосклероза, заболеваний почек, включая гломерулосклероз, нефросклероз, нефрит, нефропатию и нарушение выведения электролита, и любого типа фиброза и воспалительных процессов, включая цирроз печени, фиброз легких, фиброзирующий панкреатит, ревматизм, артрит, подагру, болезнь Крона, хронический бронхит, лучевой фиброз, склеродерматит, муковисцидоз, образование рубцов и болезнь Альцгеймера. Ингибиторы SGK-1, такие как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать для лечения боли, включая острую боль, такую как боль после травм, послеоперационную боль, боль в связи с острым приступом подагры и острую боль после операций челюстной кости, и хроническая боль, такую как боль, связанная с хроническими скелетно-мышечными заболеваниями, боль в спине, боль, связанная с остеоартритом или ревматоидным артритом, боль, связанная с воспалением, боль после ампутации, боль, связанная с рассеянным склерозом, боль, связанная с невритом, боль, связанная с карциномами и саркомами, боль, связанная со СПИД, боль, связанная с химиотерапией, невралгия тройничного нерва, головная боль, мигрень, цефалгия, невропатические боли, невралгия после опоясывающего герпеса. Ингибиторы SGK-1, такие как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать при терапии опухоли для подавления роста опухолевых клеток и метастазов опухоли. Ингибиторы SGK-1, такие как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать для лечения хронических нарушений опорно-двигательного аппарата, таких как воспалительно, иммунологически или метаболически обусловленные острые и хронические артритиды, артропатии, миалгии и нарушения метаболизма костей. Кроме того, ингибиторы SGK-1, такие как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения пептических язв, в особенности в формах, которые вызваны стрессом, для лечения шума в ушах, для лечения бактериальных инфекций и в противомикробной терапии, для улучшения способности к обучению и внимания, для противодействия старению клеток и стрессам и тем самым увеличения вероятной продолжительности жизни и состояния здоровья в старости, в состояниях нейронной возбудимости, включая эпилепсию, для лечения глаукомы или катаракт, и для лечения коагулопатий, включая дисфибриногеномию, гипопроконвертинемии, гемофилию В, болезнь Стюарта-Прауэра, дефицит протромбинового комплекса, коагулопатию потребления, фибринолиз, иммунокоагулопатию или сложные коагулопатии.

Дополнительные подробности о физиологической роли SGK приведены, например, в указанной литературе, в частности в следующей.

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

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

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

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

Bartnik,E., Aigner,T., Dietz,U., and Brimmer,A., (2006). The use of a Serum/Glucocorticoid-regulated Kinase. WO 06/061130.

BelAiba,R.S., Djordjevic,T., Bonello,S., Artunc,F., Lang,F., Hess,J., and Görlach,A. (2006). The serum- and glucocorticoid-inducible kinase Sgk-1 is involved in pulmonary vascular remodeling: role in redox-sensitive regulation of tissue factor by thrombin. *Circ Res*, 98, 828-836.

Klingel,K., Warntges,S., Bock,J., Wagner,C.A., Sauter,M., Waldegger,S., Kandolf,R., and Lang,F. (2000). Expression of cell volume-regulated kinase h-sgk in pancreatic tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279, G998-G1002.

Bhargava,A., Fullerton,M.J., Myles,K., Purdy,T.M., Funder,J.W., Pearce,D., and Cole,T.J. (2001). The serum and glucocorticoid-induced kinase is a physiological mediator of aldosterone action. *Endocrinology*, 142, 1587-1594.

Biondi,R.M., Kieloch,A., Currie,R.A., Deak,M., and Alessi,D.R. (2001). The PIF-binding pocket in PDK1 is essential for activation of S6K and SGK, but not PKB. *EMBO J*, 20, 4380-4390.

Boehmer,C., Okur,F., Setiawan,I., Broer,S., and Lang,F. (2003a). Properties and regulation of glutamine transporter SN1 by protein kinases SGK and PKB. *Biochem Biophys Res Commun*, 306, 156-162.

Boehmer,C., Wilhelm,V., Palmada,M., Wallisch,S., Henke,G., Brinkmeier,H., Cohen,P., Pieske,B., and Lang,F. (2003b). Serum

and glucocorticoid inducible kinases in the regulation of the cardiac sodium Channel SCN5A. *Cardiovasc Res*, 57, 1079-1084.

Boehmer,C, Wagner,C.A, Beck,S., Moschen,l., Melzig,J., Werner,A., Lin,J.T., Lang,F., and Wehner,F. (2000). The shrinkage-activated Na(+) conductance of rat hepatocytes and its possible correlation to rENaC. *Cell Physiol Biochem*, 10, 187-194.

Brennan,F.E. and Fuller,P.J. (2000). Rapid upregulation of serum and glucocorticoidregulated kinase (sgk) gene expression by corticosteroids in vivo. *Mol Cell Endocrinol*, 166, 129-136.

Cooper,M.S., Bujalska,I., Rabbitt,E., Walker,E.A, Bland,R., Sheppard,M.C, Hewison,M., and Stewart,P.M. (2001). Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res*, 16, 1037-1044.

Davies,S.P., Reddy,H., Caivano,M., and Cohen,P. (2000). Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J*, 351, 95-105.

Debonneville,C, Flores,S.Y., Kamynina,E., Plant,P.J., Tauze,C, Thomas,M.A., Munster,C., Chraibi,A., Pratt,J.H., Horisberger,J.D., Pearce,D., Loffing,J., and Staub,O. (2001). Phosphorylation of Nedd4-2 by Sgk1 regulates epithelial Na(+) Channel cell surface expression. *EMBO J*, 20, 7052-7059.

Faletti,C.J., Perrotti,N., Taylor,S.L, and Blazer-Yost,B.L. (2002). sgk: an essential convergence point for peptide and Steroid hormone regulation of ENaCmediated Na+ transport. *Am J Physiol Cell Physiol*, 282, C494-C500.

Feng,Y., Wang,Q., Wang,Y., Yard,B., Lang,F. (2005). SGK1-mediated fibronectin formation in diabetic nephropathy. *Cell Physiol Biochem*, 16, 237-244.

Fillon,S., Klingel,K., Warntges,S., Sauter,M., Gabrysch,S., Pestel,S., Tanneur,V., Waldegger,S., Zipfel,A., Viebahn,R., Haussinger,D., Broer,S., Kandolf,R., and Lang,F. (2002). Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem*, 12, 47-54.

Firestone,G.L., GiampaoIo,J.R., and O'Keeffe,B.A. (2003). Stimulus-dependent regulation of serum and glucocorticoid inducible protein kinase (SGK) transcription, subcellular localization and enzymatic activity. *Cell Physiol Biochem*, 13, 1-12.

Friedrich,B., Feng,Y., Cohen,P., Risler,T., Vandewalle,A., Broer,S., Wang,J., Pearce,D., Lang,F. (2003). The serine/threonine kinases SGK2 and SGK3 are potent stimulators of the epithelial Na(+) Channel alpha, beta, gamma-EnaC. *Pflugers Arch*, 445, 693-696.

Funder,J. (2001). Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: the decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28, 1002-1006.

Gamper,N., Fillon,S., Huber,S.M., Feng,Y., Kobayashi,T., Cohen,P., and Lang,F. (2002). IGF-1 up-regulates K+ Channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch*, 443, 625-634.

Gonzalez-Robayna,l.J., Alliston,T.N., Buse,P., Firestone,G.L., and Richards,J.S. (1999). Functional and subcellular changes in the A-kinase-signaling pathway: relation to aromatase and Sgk expression during the transition of granulosa cells to luteal cells. *Mol Endocrinol*, 13, 1318-1337.

Gonzalez-Robayna,l.J., Falender,A.E., Ochsner,S., Firestone,G.L., and Richards,J.S. (2000). Follicle-Stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-induced kinase (Sgk): evidence for A kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells. *Mol Endocrinol*, 14, 1283-1300.

Hayashi,M., Tapping,R.I., Chao,T.H., Lo,J.F., King,C.C., Yang,Y., Lee,J.D. (2001). BMK1 mediates growth factor-induced cell proliferation through direct cellular activation of serum and glucocorticoid-inducible kinase. *J Biol Chem* 276, 8631-8634.

Henke,G., Maier,G., Wallisch,S., Boehmer,C., Lang,F. (2004). Regulation of the voltage gated K+ channel Kv1.3 by the ubiquitin ligase Nedd4-2 and the serum and glucocorticoid inducible kinase SGK1. *J Cell Physiol*, 199, 194-199.

Imaizumi,K., Tsuda,M., Wanaka,A., Tohyama,M., and Takagi,T. (1994). Differential expression of *sgk* mRNA, a member of the Ser/Thr protein kinase gene family, in rat brain after CNS injury. *Brain Res Mol Brain Res*, 26, 189-196.

Kobayashi,T. and Cohen,P. (1999). Activation of serum and glucocorticoid-regulated protein kinase by agonists that activate phosphatidylinositol 3-kinase is mediated by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and PDK2. *Biochem J*, 339(Pt2), 319-328.

Kobayashi,T., Deak,M., Morrice,N., and Cohen,P. (1999). Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum and glucocorticoid-induced protein kinase. *Biochem J*, 344(Pt1), 189-197.

Kumar,J.M., Brooks,D.P., Olson,B.A., and Laping,N.J. (1999). *Sgk*, a putative serine/threonine kinase, is differentially expressed in the kidney of diabetic mice and humans. *J Am Soc Nephrol*, 10, 2488-2494.

Lang,F., Henke,G., Embark,H.M., Waldegger,S., Palmada,M., Böhmer,C., Vallon,V. (2003). Regulation of channels by the serum and glucocorticoid-inducible kinase - implications for transport, excitability and cell proliferation. *Cell Physiol Biochem*, 13, 41-50.

Lang,F., Klingel,K., Wagner,C.A., Stegen,C., Warttges,S., Friedrich,B., Lanzendorfer,M., Melzig,J., Moschen,I., Steuer,S., Waldegger,S., Sauter,M., Paulmichl,M., Gerke,V., Risler,T., Gamba,G., Capasso,G., Kandolf,R., Hebert,S.C., Massry,S.G., and Broer,S. (2000). Deranged transcriptional regulation of cell-volume-sensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 97, 8157-8162.

Lee,E., Lein,E.S., Firestone,G.L. (2001). Tissue-specific expression of the transcriptionally regulated serum and glucocorticoid-inducible protein kinase (*sgk*) during embryogenesis. *Mech Dev*, 103, 177-181.

Liu,D., Yang,X., and Songyang,Z. (2000). Identification of CISK, a new member of the SGK kinase family that promotes IL-3-dependent survival. *Curr Biol*, 10, 1233-1236.

Loffing, J., Flores, S.Y., Staub, O. (2006). Sgk kinases and their role in epithelial transport. *Annu Rev Physiol*, 68, 461-490.

Loffing, J., Zecevic, M., Feraille, E., Kaissling, B., Asher, C., Rossier, B.C., Firestone, G.L., Pearce, D., and Verrey, F. (2001). Aldosterone induces rapid apical translocation of ENaC in early portion of renal collecting System: possible role of SGK. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280, F675-F682

McCormick, J.A., Bhalla, V., Pao, A.C., Pearce, D. (2005). SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption. *Physiology (Bethesda)*, 20, 134-9.

Mizuno, H. and Nishida, E. (2001). The ERK MAP kinase pathway mediates induction of SGK (serum and glucocorticoid-inducible kinase) by growth factors. *Genes Cells*, 6, 261-268.

Park, J., Leong, M.L., Buse, P., Maiyar, A.C., Firestone, G.L., and Hemmings, B.A. (1999). Serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) is a target of the PI 3-kinase stimulated signaling pathway. *EMBO J*, 18, 3024-3033.

Perrotti, N., He, R.A., Phillips, S.A., Haft, C.R., and Taylor, S.I. (2001). Activation of serum and glucocorticoid-induced protein kinase (Sgk) by cyclic AMP and insulin. *J Biol Chem*, 276, 9406-9412.

Richards, J.S., Fitzpatrick, S.L., Clemens, J.W., Morris, J.K., Alliston, T., and Sirois, J. (1995). Ovarian cell differentiation: a cascade of multiple hormones, cellular signals, and regulated genes. *Recent Prog Horm Res*, 50, 223-254.

Rozansky, D.J., Wang, J., Doan, N., Purdy, T., Faulk, T., Bhargava, A., Dawson, K., and Pearce, D. (2002). Hypotonic induction of SGK1 and Na⁺ transport in A6 cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 283, F105-F113.

Shenolikar, S. and Weinman, E.J. (2001). NHERF: targeting and trafficking membrane proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280, F389-F395.

Shigaev, A., Asher, C., Latter, H., Garty, H., and Reuveny, E. (2000). Regulation of sgk by aldosterone and its effects on the

epithelial Na(+) Channel. *Am J Physiol Renal Physiol*, 278, F613-F619.

Snyder,P.M., Olson,D.R., and Thomas,B.C. (2002). Serum and glucocorticoidregulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ Channel. *J Biol Chem*, 277, 5-8.

Staub,O., Gautschi,I., Ishikawa,T., Breitschopf,K., Ciechanover,A., Schild,L., and Rotin,D. (1997). Regulation of stability and function of the epithelial Na⁺ Channel (ENaC) by ubiquitination. *EMBO J*, 16, 6325-6336.

Vallon,V., Wulff,P., Huang,D.Y., Loffing,J., Voelkl,H., Kuhl,D., Lang,F. (2005). Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288, R4-R10.

Vallon,V., and Lang,F. (2005). New insights into the role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the regulation of renal function and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,14, 59-66.

Wagner,C.A., Broer,A., Albers,A., Gamper,N., Lang,F., and Broer,S. (2000). The heterodimeric amino acid transporter 4F2hc/LAT1 is associated in *Xenopus* oocytes with a non-selective cation Channel that is regulated by the serine/threonine kinase sgk-1. *J Physiol*, 526(Pt1), 35-46.

Wagner,C.A., Ott,M., Klingel,K., Beck,S., Melzig,J., Friedrich,B., Wild,K.N., Broer,S., Moschen,I., Albers,A., Waldegger,S., Tummeler,B., Egan,M.E., Geibel,J.P., Kandolf,R., and Lang,F. (2001). Effects of the serine/threonine kinase SGK1 on the epithelial Na(+) Channel (ENaC) and CFTR: implications for cystic fibrosis. *Cell Physiol Biochem*, 11, 209-218.

Waldegger,S., Barth,P., Raber,G., and Lang,F. (1997). Cloning and characterization of a putative human serine/threonine protein kinase transcriptionally modified during anisotonic and isotonic alterations of cell volume. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 94, 4440-4445.

Waldegger,S., Gabrysch,S., Barth.,P., Fillon,S., and Lang,F. (2000). h-sgk serinethreonine protein kinas[theta] as

transcriptional target of p38/MAP kinase pathway in HepG2 human hepatoma cells. *Cell Physiol Biochem*, 10, 203-208.

Waldegger, S., Klingel, K., Barth, P., Sauter, M., Rfer, M.L., Kandolf, R., and Lang, F. (1999). h-sgk serine-threonine protein kinase gene as transcriptional target of transforming growth factor beta in human intestine. *Gastroenterology*, 116, 1081-1088.

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

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

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

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

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

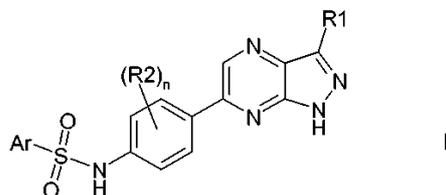
Yun, C.C. (2003). Concerted roles of SGK1 and the Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 2 (NHERF2) in regulation of NHE3. *Cell Physiol Biochem*, 13, 29-40.

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

Поэтому желательно и является задачей настоящего изобретения выявление малых соединений, которые специфически ингибируют, регулируют или модулируют передачу сигнала с помощью SGK. Однако, наряду с тем, что они являются эффективными ингибиторами SGK, желательно, чтобы такие ингибиторы также обладали другими полезными характеристиками, например, высокой биологической доступностью, стабильностью в плазме и печени и селективно не воздействовали на другие киназы или рецепторы, ингибирование или активация которых не предусмотрены. Таким образом, задачей настоящего изобретения является получение ингибиторов SGK, которые эффективно ингибируют aberrantную активность SGK в патологическом контексте и которые обладают другими полезными характеристиками, например высокой биологической доступностью, стабильностью в плазме и печени, и селективно не воздействуют на другие киназы и рецепторы, воздействие на которые в агонистическом или антагонистическом смысле не предусмотрено. Эта задача решена с помощью новых соединений формулы I, которые

обладают превосходной ингибирующей активностью по отношению к SGK-1 и являются полезными средствами, обладающими высокой биологической доступностью и стабильностью в плазме и печени.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемые соли



где Ag выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R18;

R2 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -O-(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил-, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-8-членное ненасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R16 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R17 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или

R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R16 и R17, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R18 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R19 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R20 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных замести-

телей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил;

R23 и R24 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

Нет означает моноциклический 4-7-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей.

Если структурные элементы, например, такие как группы, заместители или числа, могут содержаться в соединениях формулы I несколько раз, все они независимы друг от друга и в каждом случае могут обладать любым из указанных значений и в каждом случае они могут быть идентичны любому другому такому элементу или отличаться от него. Например, в диалкиламиногруппе алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Алкильные группы, т.е. насыщенные углеводородные остатки, могут быть линейными (обладающими линейной цепью) или разветвленными. Это также относится к случаю, когда эти группы являются замещенными или являются частью другой группы, например, -O-алкильной группы (алкилоксигруппы, алкоксигруппы) или OH-замещенной алкильной группы (-алкил-OH, гидроксиалкильная группа). В зависимости от соответствующего определения количество атомов углерода в алкильной группе может равняться 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, или 1, 2, 3 или 4, или 1, 2 или 3, или 1 или 2, или 1. Примерами алкилов являются метил, этил, пропил, включая н-пропил и изопропил, бутил, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, пентил, включая н-пентил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил и трет-пентил, гексил, включая н-гексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил и изогексил, гептил, включая н-гептил, и октил, включая н-октил. Примерами -O-алкильных групп являются метоксигруппа, этоксигруппа, н-пропоксигруппа, изопропоксигруппа, н-бутоксигруппа, изобутоксигруппа, трет-бутоксигруппа, н-пентоксигруппа.

Замещенная алкильная группа может быть замещена в любых положениях при условии, что соответствующее соединение является достаточно стабильным и применимым в качестве фармацевтически активного соединения. Обязательным является условие о том, чтобы конкретная группа и соединение формулы I были достаточно стабильными и применимыми в качестве фармацевтически активного соединения, которое в целом относится к определениям всех групп, содержащихся в соединениях формулы I. Алкильная группа, которая независимо от любых других заместителей может быть замещена одним или большим количеством фторидных заместителей, может не быть замещена фторидными заместителями, т.е. не содержать фторидные заместители, или может быть замещена, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 фторидными заместителями, или 1, 2, 3, 4 или 5 фторидными заместителями, или 1, 2 или 3 фторидными заместителями, которые могут находиться в любых положениях. Например, во фторзамещенной алкильной группе одна или большее количество метильных групп может содержать три фторидных заместителя каждая и находиться в виде трифторметильных групп и/или одна или большее количество метиленовых групп (CH₂) может содержать два фторидных заместителя каждая и находиться в виде дифторметиленовых групп. Пояснения о замещении группы фтором также относятся к случаю, когда группа дополнительно содержит другие заместители и/или является частью другой группы, например, -O-алкильной группы. Примерами фторзамещенных алкильных групп являются -CF₃ (трифторметил), -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ или -CF₂-CF₂-CH₂F. Примерами фторзамещенных -O-алкильных групп являются трифторметоксигруппа (-OCF₃), 2,2,2-трифторэтоксигруппа, пентафторэтоксигруппа и 3,3,3-трифторпропоксигруппа.

Применительно ко всем группам или заместителям в соединениях формулы I, которой может быть алкильная группа, которая обычно может содержать один или большее количество фторидных заместителей, в качестве примера групп или заместителей, содержащих фторзамещенный алкил, который можно включить в определение группы или заместителя, можно отметить группу CF₃ (трифторметил) или соответствующую группу, такую как CF₃-O-.

Приведенные выше пояснения для алкильных групп соответственно относятся к алкильным группам, которые в соответствии с определением группы в соединениях формулы I связаны с двумя соседними группами или соединены с двумя группами, и могут рассматриваться, как двухвалентные алкильные

группы (алкандиольные группы), как в случае алкильного фрагмента замещенной алкильной группы. Таким образом, такие группы также могут быть линейными или разветвленными, связи с соседними группами могут находиться в любых положениях и могут исходить из одного и того же атома углерода или из разных атомов углерода, и они могут быть незамещенными или замещенными фторидными заместителями независимо от любых других заместителей. Примерами таких двухвалентных алкильных групп являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Примерами фторзамещенных алкандиольных групп, которые могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фторидных заместителей или 1, 2, 3 или 4 фторидных заместителей, или 1 или 2 фторидных заместителей, например, являются $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ или $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}-$.

Количество кольцевых атомов углерода в (C_3 - C_7)циклоалкильной группе может равняться 3, 4, 5, 6 или 7. Примерами циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Циклоалкил, который, независимо любых других заместителей, может быть замещен одним или большим количеством (C_1 - C_4)алкильных заместителей, может не быть замещен алкильными заместителями, т.е. не содержать алкильные заместители, или может быть замещен, например, 1, 2, 3 или 4 одинаковыми или разными (C_1 - C_4)алкильными заместителями, например метильными группами, и эти заместители могут находиться в любых положениях. Примерами таких алкилзамещенных циклоалкильных групп являются 1-метилциклопропил, 2,2-диметилциклопропил, 1-метилциклопентил, 2,3-диметилциклопентил, 1-метилциклогексил, 4-метилциклогексил, 4-изопропилциклогексил, 4-трет-бутилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил. Циклоалкильные группы, которые, от любых других заместителей, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей, могут не быть замещены фторидными заместителями, т.е. не содержать фторидные заместители, или могут быть замещены, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 фторидными заместителями, или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фторидными заместителями, или 1, 2 или 3 фторидными заместителями. Фторидные заместители могут находиться в любых положениях циклоалкильной группы и также могут находиться в алкильном заместителе. Примерами фторзамещенных циклоалкильных групп являются 1-фторциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3,3-дифторциклобутил, 1-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 3,3,4,4,5,5-гексафторциклогексил. Циклоалкильные группы также могут быть замещены одновременно фтором и алкилом. Примерами $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкильной группы являются циклопропилметил-, циклобутилметил-, циклопентилметил-, циклогексилметил-, циклогептилметил-, 1-циклопропилэтил-, 2-циклопропилэтил-, 1-циклобутилэтил-, 2-циклобутилэтил-, 1-циклопентилэтил-, 2-циклопентилэтил-, 1-циклогексилэтил-, 2-циклогексилэтил-, 1-циклогептилэтил-, 2-циклогептилэтил-. В одном варианте осуществления настоящего изобретения $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкильная группа в любом одном или большем количестве случаев появления такой группы, независимо любых других случаев появления представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкильную группу, в другом варианте осуществления $-\text{CH}_2-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкильную группу. В группе $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил и, аналогичным образом, во всех других группах, концевой дефис указывает свободную связь, с помощью которой присоединена эта группа, и, таким образом, указывает, с помощью какой подгруппы присоединена группа, состоящая из подгрупп.

В замещенных фенильных группах, включая фенильные группы, представляющие собой Ar, заместители могут находиться в любых положениях. В монозамещенных фенильных группах, заместитель может находиться в положении 2, в положении 3 или в положении 4. В дизамещенных фенильных группах, заместители могут находиться в положениях 2 и 3, в положениях 2 и 4, в положениях 2 и 5, в положениях 2 и 6, в положениях 3 и 4, или в положениях 3 и 5. В тризамещенных фенильных группах, заместители могут находиться в положениях 2, 3 и 4, в положениях 2, 3 и 5, в положениях 2, 3 и 6, в положениях 2, 4 и 5, в положениях 2, 4 и 6, или в положениях 3, 4 и 5. Если фенильная группа содержит четыре заместителя, часть из них может быть атомами фтора, например, заместители могут находиться в положениях 2, 3, 4 и 5, в положениях 2, 3, 4 и 6, или в положениях 2, 3, 5 и 6. Если полизамещенная фенильная группа или любая другая полизамещенная группа содержит разные заместители, то каждый заместитель может находиться в любом подходящем положении и настоящее изобретение включает все изомеры положения. Количество заместителей в замещенной фенильной группе может равняться 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество заместителей в замещенной фенильной группе, такое как количество заместителей в любой другой замещенной группе, которая может содержать один или большее количество заместителей, например, в группе Het, равно 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления 1 или 2, в другом варианте осуществления 1, где количество заместителей в любом случае появления такой замещенной группы не зависит от количества заместителей в других случаях появления.

В гетероциклических группах, включая группу Het, гетероциклы, представляющие собой Ar, и дру-

гие гетероциклические кольца, которые могут содержаться в соединениях формулы I, такие как кольца, образованные двумя группами вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, элементы гетероатомного кольца могут содержаться в любой комбинации и находиться в любых подходящих положениях при условии, что полученная группа и соединение формулы I являются подходящими и достаточно стабильными в качестве фармацевтически активного соединения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения два атома кислорода в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I не могут находиться в соседних положениях кольца. В другом варианте осуществления настоящего изобретения два элемента гетероатомного кольца, выбранных из группы, включающей атомы кислорода и атомы серы, не могут находиться в соседних положениях кольца в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I. В другом варианте осуществления настоящего изобретения два элемента гетероатомного кольца, выбранных из группы, включающей атомы азота, содержащие экзоциклическую группу, такую как атом водорода или заместитель, атомы серы и атомы кислорода, не могут находиться в соседних положениях кольца в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I. Выбор элементов гетероатомного кольца в ароматическом гетероциклическом кольце ограничивается предварительным условием о том, что кольцо является ароматическим, т.е. оно представляет собой циклическую систему, содержащую 6 делокализованных пи-электронов.

Моноциклические ароматические гетероциклы представляют собой 5- или 6-членные кольца и в случае 5-членного кольца содержат один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, где этот кольцевой атом азота содержит экзоциклическую группу, такую как атом водорода или заместитель, и необязательно один или большее количество дополнительных кольцевых атомов азота, и в случае 6-членного кольца содержат один или большее количество атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, но не содержат атомов кислорода и атомов серы в качестве кольцевых гетероатомов. Гетероциклические группы в соединениях формулы I присоединены через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, как это указано в определении соответствующей группы, где гетероциклическая группа может быть присоединена через любой находящийся в кольце подходящий атом углерода или атом азота соответственно. В замещенных гетероциклических группах заместители могут находиться в любых положениях.

Количество кольцевых гетероатомов, которые могут содержаться в гетероциклической группе в соединениях формулы I, количество кольцевых элементов, которые могут содержаться, и степень насыщенности, т.е. является ли гетероциклическая группа насыщенной и не содержит двойной связи в кольце, или она является частично ненасыщенной и содержит одну или большее количество, например, одну или две двойных связи в кольце, но не является ароматической, или она является ароматической и таким образом содержит в кольце две двойных связи в случае 5-членного моноциклического ароматического гетероцикла и содержит в кольце три двойных связи в случае 6-членного моноциклического ароматического гетероцикла, задано в определениях отдельных групп в соединениях формулы I. В качестве примеров гетероциклических кольцевых систем, из которых можно образовать гетероциклические группы в соединениях формулы I, включая бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, что в случае, если две группы R¹⁰, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, может привести к образованию кольца, и из числа любой одной или большего количества которых любые гетероциклические группы в соединениях формулы I выбраны в одном варианте осуществления настоящего изобретения при условии, что кольцевая система представляет собой то, что соответствует определению группы, можно отметить оксетан, тиепан, азетидин, фуран, тетрагидрофуран, тиофен, тетрагидротиофен, пиррол, пирролин, пирролидин, 1,3-диоксол, 1,3-диоксолан, изоксазол ([1,2]оксазол), изоксазолин, изоксазолидин, оксазол ([1,3]оксазол), оксазолин, оксазолидин, изотиазол ([1,2]тиазол), изотиазолин, изотиазолидин, тиазол ([1,3]тиазол), тиазолин, тиазолидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, [1,2,3]триазол, [1,2,4]триазол, [1,2,4]оксадиазол, [1,3,4]оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, [1,2,4]тиадиазол, пиран, тетрагидропиран, тиопиран, тетрагидротиопиран, 2,3-дигидро[1,4]диоксин, 1,4-диоксан, пиридин, 1,2,5,6-тетрагидропиридин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, пиридазин, пиримидин, пиазин, [1,2,4]триазин, оксепан, тиепан, азепан, [1,3]дiazепан, [1,4]дiazепан, [1,4]оксазепан, [1,4]тиазепан, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен (бензо[b]тиофен), 1H-индол, 2,3-дигидро-1H-индол, 2H-изоиндол, бензо[1,3]диоксол, бензоксазол, бензтиазол, 1H-бензимидазол, хроман, изохроман, тиохроман, бензо[1,4]диоксан, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин, хинолин, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин, изохинолин, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, [1,8]нафтиридин и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин, где последнюю кольцевую систему также можно назвать, как 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин, которые все могут быть незамещенными или замещенными в любых подходящих положениях, как это указано в определении соответствующей группы в соединениях формулы I, где указанная степень ненасыщенности приведена только для примера, и в отдельных группах также могут находиться кольцевые системы, характеризующиеся большей или меньшей степенью насыщенности или гидрирования, или ненасыщенности, как это указано в определении группы. Кольцевые атомы серы, в частности, в насыщенных и частично ненасыщенных гетероциклах, обычно могут содержать одну или две оксогруппы, т.е. присоединенные с помощью двойной связи ато-

мы кислорода, и в таких гетероциклах в качестве элемента гетероатомного кольца кроме кольцевого атома серы также может содержаться группа S(O)(S(=O)) и группа S(O)₂(S(=O)₂).

Как отмечено выше, гетероциклические группы могут быть присоединены через любой подходящий кольцевой атом, указанный в определении соответствующей группы в соединении формулы I. Например, наряду с другими положениями оксетановое и тиетановое кольцо может быть присоединено через положения 2 и 3, азетидиновое кольцо через положения 1, 2 и 3, фурановое кольцо, тетрагидрофурановое кольцо, тиофеновое кольцо и тетрагидротиофеновое кольцо через положения 2 и 3, пиррольное кольцо и пирролидиновое кольцо через положения 1, 2 и 3, изоксазолное кольцо и изотиазолное кольцо через положения 3, 4 и 5, пиразольное кольцо через положения 1, 3, 4 и 5, оксазолное кольцо и тиазолное кольцо через положения 2, 4 и 5, имидазолное кольцо и имидазолидиновое кольцо через положения 1, 2, 4 и 5, тетрагидропиран и тетрагидротиопирановое кольцо через положения 2, 3 и 4, 1,4-диоксановое кольцо через положение 2, пиридиновое кольцо через положения 2, 3 и 4, пиперидиновое кольцо через положения 1, 2, 3 и 4, морфолиновое кольцо и тиоморфолиновое кольцо через положения 2, 3 и 4, пиперазиновое кольцо через положения 1 и 2, пиримидиновое кольцо через положения 2, 4 и 5, пиразиновое кольцо через положение 2, азепановое кольцо через положения 1, 2, 3 и 4, бензофурановое кольцо и бензотиофеновое кольцо через положения 2, 3, 4, 5, 6 и 7, 1Н-индольное кольцо и 2, 3-дигидро-1Н-индольное кольцо через положения 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7, бензо[1,3]диоксолное кольцо через положения 4, 5, 6 и 7, бензоксазолное кольцо и бензтиазольное кольцо через положения 2, 4, 5, 6 и 7, 1Н-бензимидазолное кольцо через положения 1, 2, 4, 5, 6 и 7, бензо[1,4]диоксановое кольцо через положения 5, 6, 7 и 8, хинолиновое кольцо через положения 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновое кольцо через положения 2, 3 и 4, изохинолиновое кольцо через положения 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолиновое кольцо через положения 1, 3 и 4, например, где образованные остатки гетероциклических групп все могут быть незамещенными или замещенными в любых подходящих положениях, как это указано в определении соответствующей группы в соединениях формулы I.

Галоген означает фтор, хлор, бром или йод. В одном варианте осуществления настоящего изобретения галоген во всех случаях его появления означает фтор, хлор или бром, в другом варианте осуществления фтор или хлор, в другом варианте осуществления фтор, в другом варианте осуществления хлор, где все случаи появления галогена независимы друг от друга.

Настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений формулы I, например, все энантимеры и диастереоизомеры, включая цис/транс-изомеры. Настоящее изобретение также включает смеси двух или большего количества стереоизомерных форм, например, смеси энантимеров и/или диастереоизомеров, включая цис/транс-изомеры, во всех соотношениях. Асимметрические центры, содержащиеся в соединениях формулы I, все независимо друг от друга могут обладать S-конфигурацией или R-конфигурацией. Настоящее изобретение относится к энантиомерам, к левовращающим и правовращающим антиподам, в энантимерно чистой форме и в основном в энантимерно чистой форме, и в форме их рацемата, т.е. смеси этих двух энантимеров в молярном отношении 1:1, и в форме смесей этих двух энантимеров во всех соотношениях. Настоящее изобретение также относится к диастереоизомерам в форме чистых и в основном чистых диастереоизомеров и в форме смесей двух или большего количества диастереоизомеров во всех соотношениях. Настоящее изобретение также включает все цис/транс-изомеры соединений формулы I в чистом виде и в основном в чистом виде, и в форме смесей цис-изомера и транс-изомера во всех соотношениях. Цис/транс-изометрия может наблюдаться в замещенных кольцах. Получение отдельных стереоизомеров при необходимости можно провести путем разделения смеси по обычным методикам, например, с помощью хроматографии или кристаллизации, или путем использования в синтезе стереохимически однородных исходных соединений, или с помощью стереоселективных реакций. До разделения стереоизомеров необязательно можно получить их производные. Разделение смеси стереоизомеров можно провести во время синтеза на стадии получения соединения формулы I или на стадии получения промежуточного продукта. Например, в случае соединения формулы I, содержащего асимметрический центр, отдельные энантимеры можно получить путем приготовления рацемата соединения формулы I и его разделения на энантимеры с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на хиральной фазе по стандартным методикам, или разделения рацемата любого промежуточного продукта во время синтеза с помощью такой хроматографии или с помощью кристаллизации его соли с оптически активным амином или кислотой и превращения энантимеров промежуточного продукта в энантимерные формы конечного соединения формулы I, или путем проведения энантиоселективной реакции во время синтеза. Настоящее изобретение также включает все таутомерные формы соединений формулы I.

Наряду со свободными соединениями формулы I, т.е. соединениями, в которых кислотные и основные группы не находятся в форме соли, настоящее изобретение также включает физиологически или токсикологически приемлемые соли соединений формулы I, предпочтительно их фармацевтически приемлемые соли, которые можно образовать с помощью одной или большего количества кислотных или основных групп, содержащихся в соединениях формулы I, например, основных гетероциклических фрагментов. В соединениях формулы I кислотные группы можно депротонировать с помощью неорганического или органического основания и использовать, например, в виде солей со щелочными металлами.

Соединения формулы I, содержащие по меньшей мере одну основную группу, также можно получить и использовать в виде их солей присоединения с кислотами, например, в форме фармацевтически приемлемых солей с неорганическими кислотами и органическими кислотами, таких как соли с хлористоводородной кислотой и в этом случае они содержатся, например, в виде гидрохлоридов. Обычно соли можно получить их кислотных и основных соединений формулы I по реакции с кислотой или основанием в растворителе или разбавителе по обычным методикам. Если в молекуле соединения формулы I одновременно содержится кислотная и основная группы, то в дополнение к указанным солевым формам настоящее изобретение также включает внутренние соли (бетаины, цвиттерионы). Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые вследствие плохой физиологической переносимости непосредственно непригодны для применения в качестве лекарственного средства, но являются подходящими для применения в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения физиологически приемлемых солей, например, с помощью анионного обмена или катионного обмена.

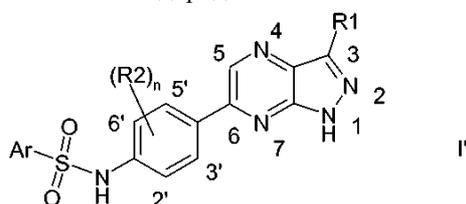
В одном варианте осуществления настоящего изобретения ароматический гетероцикл, представляющий собой группу Ag, содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, в другом варианте осуществления 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, которые выбраны из группы, включающей азот и серу. В другом варианте осуществления ароматический гетероцикл, представляющий собой Ag, означает 5-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, которые выбраны из группы, включающей азот и серу, или он означает 6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, которые являются атомами азота, в другом варианте осуществления он означает 5-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, которые выбраны из группы, включающей азот и серу. В другом варианте осуществления ароматический гетероцикл, представляющий собой Ag, выбран из группы, включающей тиофен, тиазол, пиразол, имидазол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин, в другом варианте осуществления из группы, включающей тиофен, тиазол, пиразол, имидазол и пиридин, в другом варианте осуществления из группы, включающей тиофен, тиазол, пиразол и имидазол, в другом варианте осуществления из группы, включающей тиофен и пиразол, в другом варианте осуществления он означает тиофен, и в другом варианте осуществления он означает пиразол и эти гетероциклы все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством заместителей R10. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Ag означает фенил, который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10, в другом варианте осуществления Ag означает фенил, который замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10, в другом варианте осуществления Ag означает 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10, и в другом варианте осуществления Ag означает 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, который замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество одинаковых или разных заместителей R10, которые могут содержаться в группе Ag, равно 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления оно равно 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления оно равно 1 или 2, в другом варианте осуществления оно равно 1, в другом варианте осуществления оно равно 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления оно равно 2 или 3, в другом варианте осуществления оно равно 3, в другом варианте осуществления оно равно 2. В одном варианте осуществления Ag замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения число n выбрано из группы, включающей 0 и 1, в другом варианте осуществления из группы, включающей 1 и 2, в другом варианте осуществления оно равно 1, в другом варианте осуществления оно равно 0.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R18, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R₁₈, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15 и -N(R13)-C(O)-NH-R14, в другом варианте осуществления из группы, включающей -N(R11)-R12 и -N(R13)-C(O)-R14, в другом варианте осуществления он означает -N(R11)-R12, и в другом варианте осуществления R1 выбран из группы, включающей -N(R11)-R12 и (C₁-C₄)алкил. В одном варианте осуществления (C₁-C₄)алкильная группа, представляющая собой R1, является (C₁-C₂)алкилом, в другом варианте осуществления она является метилом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R2 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и (C₁-

C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген. В одном варианте осуществления (C₁-C₄)алкильная группа, содержащаяся в R2, представляет собой метильную группу. В одном варианте осуществления галоген, представляющий собой R2, выбран из группы, включающей фтор и хлор, в другом варианте осуществления он означает фтор. Кольцевые атомы углерода в двухвалентной фенильной группе, содержащейся в формуле I, которые обладают свободным центром связывания, т.е. не связаны с соседними группами в формуле I, и которые не содержат группу R2, содержат атомы водорода, как и атом углерода в положении 5 пиразоло[3,4-b]пиразиновой кольцевой системы, содержащейся в формуле I. Таким образом, в случае, если число n равно 0 и, следовательно, отсутствует группа R2, все четыре атома углерода в кольцевых положениях двухвалентной фенильной группы, содержащейся в формуле I, которые в формуле I обозначены, как положения 2', 3', 5' и 6', содержат атомы водорода. В случае, если число n равно 1 и, следовательно, содержится одна группа R2, один из четырех атомов углерода в кольцевых положениях двухвалентной фенильной группы, содержащейся в формуле I, которые в формуле I обозначены, как положения 2', 3', 5' и 6', содержит группу R2 и другие три из указанных атомов углерода содержат атомы водорода. В случае, если число n равно 2 и, следовательно, содержится две группы R2, два из этих четырех атомов углерода в кольцевых положениях двухвалентной фенильной группы, содержащейся в формуле I, которые в формуле I обозначены, как положения 2', 3', 5' и 6', содержат группы R2 и другие два указанных атома углерода содержат атомы водорода



Группы R2 могут находиться в любых положениях двухвалентной фенильной группы, содержащейся в формуле I, которые обладают свободным центром связывания. Если содержится одна группа R2, то в одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R2 находится в положении, которое в формуле I обозначено, как положение 2', которое эквивалентно положению 6', и в другом варианте осуществления она находится в положении, которое в формуле I обозначено, как положение 3', которое эквивалентно положению 5'. Если содержатся две группы R2, то в одном варианте осуществления настоящего изобретения группы R2 находятся в положениях, которые в формуле I обозначены, как положения 2' и 3', в другом варианте осуществления в положениях, которые в формуле I обозначены, как положения 2' и 5', в другом варианте осуществления в положениях, которые в формуле I обозначены, как положения 2' и 6', в другом варианте осуществления в положениях, которые в формуле I обозначены, как положения 3' и 5'.

Если две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с кольцевыми атомами углерода, с которым они связаны, образуют 5-8-членное кольцо, это кольцо является, по меньшей мере, мононенасыщенным, т.е. образовавшееся кольцо содержит по меньшей мере одну двойную связь в кольце и эта двойная связь между двумя указанными соседними кольцевыми атомами углерода в ароматическом кольце Ar, которые являются общими для кольца Ar и кольца, образованного двумя группами R10, и по правилам номенклатуры для конденсированных колец она рассматривается, как двойная связь, содержащаяся в обоих кольцах. Кольцо, образованное двумя группами R10 вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, может содержать 1, 2 или 3 двойных связи в кольце. В одном варианте осуществления образовавшееся кольцо содержит 1 или 2 двойных связи, в другом варианте осуществления 1 двойную связь в кольце. В случае 6-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 5-членного гетероциклического кольца образовавшееся кольцо может быть ароматическим и вместе с ароматическим кольцом Ar образует бициклическую ароматическую кольцевую систему, например, нафталиновую кольцевую систему, хинолиновую кольцевую систему, изохинолиновую кольцевую систему или бензотиофеновую кольцевую систему. Случай, когда две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют 5-8-членное ненасыщенное кольцо, другими словами можно описать, как случай, когда две группы R10 вместе образуют двухвалентный остаток, включающий цепь, содержащую от 3 до 6 атомов, из которых 0, 1 или 2 являются одинаковыми или разными гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу, концевые атомы которого связаны с двумя соседними кольцевыми атомами углерода в Ar. Примерами таких двухвалентных остатков, из любого одного или большего количества которых выбраны две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, в одном варианте осуществления настоящего изобретения являются остатки -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- и -NH-CH₂-CH₂-S-, которые все могут быть замещены заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN, и, таким образом, также могут содержаться, например, в виде двухвалентных остатков -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)- и -N(CH₃)-CH₂-CH₂-S-. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кольцевые гетероатомы, которые необязательно содержатся в кольце, образованном двумя группами R10, связанными с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, выбраны из группы, включающей азот и кислород, в другом варианте осуществления из группы, включающей кислород и серу, и в другом варианте осуществления они являются атомами кислорода. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо, которое могут образовать две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с кольцевыми атомами углерода, с которыми они связаны, является 5-7-членным, в другом варианте осуществления 5-6-членным, в другом варианте осуществления 6-7-членным, в другом варианте осуществления 5-членным, в другом варианте осуществления 6-членным кольцом, в другом варианте осуществления 7-членным кольцом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо, которое могут образовать две группы R10, связанные с соседними атомами углерода в Ag вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, содержит 0 кольцевых гетероатомов, т.е. он представляет собой карбоциклическое кольцо, и в другом варианте осуществления оно содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество заместителей, которые могут содержаться в кольце, образованном двумя группами R10, связанными с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, равно 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления 1 или 2, в другом варианте осуществления 1, в другом варианте осуществления оно равно 0. В одном варианте осуществления настоящего изобретения заместители, которые могут содержаться в кольце, образованном двумя группами R10, связанными с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, выбраны из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил, и в другом варианте осуществления являются заместителями в таком кольце, связанными с кольцевым атомом азота, выбранными из группы, включающей (C₁-C₄)алкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -O-(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил-, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R21)-C(O)-R22 и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил, и в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, и во всех этих вариантах осуществления две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-8-членное ненасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN.

В одном варианте осуществления R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -O-(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил-, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -O-(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил-, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22 и -CN,

в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, N(R21)-C(O)-R22 и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -NO₂ и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил, и в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген.

В одном варианте осуществления заместители R10, которые связаны с кольцевым атомом азота в Ag, например, в случае пиррольного, пиразольного или имидазольного кольца, представляющего собой Ag, выбраны из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил и -C(O)-N(R23)-R24, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₁-C₄)алкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения (C₁-C₄)алкильная группа, которая представляет собой R10 или содержится в группе -O-(C₁-C₄)алкил, представляющей собой R10, является (C₁-C₃)алкильной группой, в другом варианте осуществления (C₁-C₂)алкильной группой, в другом варианте осуществления метильной группой, где все эти алкильные группы необязательно могут быть замещены фторидными заместителями, как это в общем случае относится к алкильным группам, и также она содержится, например, в виде трифторметильной группы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения (C₃-C₇)циклоалкильная группа, которая представляет собой R10 или содержится в группе R10, является (C₃-C₆)циклоалкильной группой, в другом варианте осуществления (C₃-C₄)циклоалкильной группой, в другом варианте осуществления циклопропильной группой. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полное количество групп -NO₂ (нитрогрупп), представляющих собой R10 в соединении формулы I, не превышает 2, в другом варианте осуществления не превышает 1.

Примерами групп Ag, включая необязательные заместители R10 у Ag, из одного или большего количества которых выбран Ag, в одном варианте осуществления настоящего изобретения являются 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразиофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 2,4,6-трихлорфенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,4,5-трихлорфенил, 5-хлор-2,4-дифторфенил, 2,3,4-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2-хлор-4-трифторметилфенил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил, 2-нитро-4-трифторметилфенил, 2,5-дифторфенил, 2-фторфенил, 2-хлор-3,5-дифторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-хлор-4,5-дифторфенил, 2-хлор-3-фторфенил и 2-хлорфенил. В другом варианте осуществления Ag выбран из числа любой одной или большего количества групп 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразиофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 2,4,6-трихлорфенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,4,5-трихлорфенил, 5-хлор-2,4-дифторфенил, 2,3,4-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2-хлор-4-трифторметилфенил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил и 2-нитро-4-трифторметилфенил.

Моноциклический гетероцикл, который могут образовать группы R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и, таким образом, гетероцикл присоединен через кольцевой атом азота, может быть 4-, 5-, 6- или 7-членным. В одном варианте осуществления настоящего изобретения гетероцикл, образованный группами R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, является 4-6-членным, в другом варианте осуществления он является 5- или 6-членным, в другом варианте осуществления он является 6-членным. В одном варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом, который необязательно содержится в гетероцикле, образованном группами R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, выбран из группы, включающей азот и кислород, в другом варианте осуществления он является атомом азота и в другом варианте осуществления он является атомом кислорода, и в другом варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом не содержится. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил, которые могут содержаться в кольце, образованном группами R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, равно 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления 1 или 2, в другом варианте осуществления 1. В одном варианте осуществления настоящего изобретения заместителями, которые могут содержаться в кольце, образованном группами R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, являются фторидные заместители, и в другом варианте осуществления ими являются (C₁-C₄)алкильные заместители, например метильные заместители, и в другом варианте осуществления являются заместители в таком кольце, связанные с кольцевым атомом азота, выбранные из группы, включающей (C₁-C₄)алкил. Примерами гетероциклических групп, из любой одной или большего количества которых выбрана гетероциклическая группа, образованная группами R11 и R12 вместе с атомом

азота, с которым они связаны, в одном варианте осуществления настоящего изобретения являются азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, и 4-метилпиперазин-1-ил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения одна из групп R11 и R12 выбрана из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, и другая выбрана из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, и в другом варианте осуществления они означают водород, т.е. в этом последнем варианте осуществления группа -N(R11)-R12, представляющая собой R1, является группой -NH₂ (аминогруппой), или во всех этих вариантах осуществления R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения одна из групп R11 и R12 выбрана из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, и вторая выбрана из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, и в другом варианте осуществления R11 и R12 означают водород.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C₁-C₃)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R13 означает водород.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил и Het, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₄)алкилфенил и -(C₁-C₄)алкил-Het, в другом варианте осуществления из группы, включающей фенил и Het, и в другом варианте осуществления одна или обе R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей фенил, в другом варианте осуществления из группы, включающей -(C₁-C₄)алкилфенил, в другом варианте осуществления из группы, включающей Het, и в другом варианте осуществления из группы, включающей -(C₁-C₄)алкил-Het, где во всех этих вариантах осуществления фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30.

Приведенные выше пояснения для моноциклического кольца, которое могут образовать R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и варианты осуществления, указанные выше для этого кольца, соответственно применимы к моноциклическому кольцу, которое могут образовать R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны. Например, кольцо, которое могут образовать группы R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и, таким образом, гетероцикл присоединен через кольцевой атом азота, может быть 4-, 5-, 6- или 7-членным. В одном варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом, который необязательно содержится в гетероцикле, образованном группами R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, выбран из группы, включающей азот и кислород, в другом варианте осуществления он является атомом азота, и в другом варианте осуществления он является атомом кислорода, и в другом варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом не содержится. В одном варианте осуществления настоящего изобретения заместители в кольце, образованном группами R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, которые связаны с кольцевым атомом азота, выбраны из группы, включающей (C₁-C₄)алкил. Примерами гетероциклических групп, из любой одной или большего количества которых выбрана гетероциклическая группа, образованная группами R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, в одном варианте осуществления настоящего изобретения аналогичным образом являются азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил и 4-метилпиперазин-1-ил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R16 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C₁-C₃)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R16 означает водород, и в одном варианте осуществления R17 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C₁-

C_8 алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил и $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил и (C_3 - C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1 - C_8)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1 - C_8)алкил, и в другом варианте осуществления R17 означает водород, где фенил и Нет все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или R16 и R17, вместе с атомом азота, с которым они связаны, в этих вариантах осуществления образуют моноциклический, 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R16 и R17, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C_1 - C_4)алкил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R16 выбран из группы, включающей водород и (C_1 - C_4)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1 - C_3)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R16 означает водород, и в одном варианте осуществления R17 выбран из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил, Нет и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил и $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил и (C_3 - C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1 - C_8)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1 - C_8)алкил, и в другом варианте осуществления R17 означает водород, где фенил и Нет все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения (C_1 - C_8)алкильная группа, представляющая собой R17, является (C_1 - C_4)алкилом, в другом варианте осуществления (C_1 - C_3)алкилом, в другом варианте осуществления (C_1 - C_2)алкилом, в другом варианте осуществления метилом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R18 выбран из группы, включающей водород и (C_1 - C_2)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, в другом варианте осуществления R18 означает водород, в другом варианте осуществления R18 выбран из группы, включающей (C_1 - C_4)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1 - C_2)алкил, и в другом варианте осуществления R18 означает метил.

Приведенные выше пояснения для моноциклического кольца, которое могут образовать R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и варианты осуществления, указанные выше для этого кольца, соответственно применимы к моноциклическому кольцу, которое могут образовать R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны. Например, кольцо, которое могут образовать группы R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и, таким образом, гетероцикл присоединен через кольцевой атом азота, может быть 4-, 5-, 6- или 7-членным. В одном варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом, который необязательно содержится в гетероцикле, образованном группами R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, выбран из группы, включающей азот и кислород, в другом варианте осуществления он является атомом азота, и в другом варианте осуществления он является атомом кислорода, и в другом варианте осуществления дополнительный кольцевой гетероатом не содержится. В одном варианте осуществления настоящего изобретения заместители в кольце, образованном группами R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, которые связаны с кольцевым атомом азота, выбраны из группы, включающей (C_1 - C_4)алкил. Примерами гетероциклических групп, из любой одной или большего количества которых выбрана гетероциклическая группа, образованная группами R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, в одном варианте осуществления настоящего изобретения аналогичным образом являются азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил и 4-метилпиперазин-1-ил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R19 выбран из группы, включающей водород и (C_1 - C_4)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1 - C_3)алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R19 означает водород, и в одном варианте осуществления R20 выбран из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил, Нет и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, $-(C_1$

C_4 алкил(C_3 - C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил и $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил и (C_3-C_7) циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1-C_8) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_8) алкил, и в другом варианте осуществления R20 означает водород, где фенил и Нет все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или R19 и R20, вместе с атомом азота, с которым они связаны, в этих вариантах осуществления образуют моноциклический, 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C_1-C_4) алкил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R19 выбран из группы, включающей водород и (C_1-C_4) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1-C_3) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R19 означает водород, и в одном варианте осуществления R20 выбран из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил, Нет и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил, фенил, $-(C_1-C_4)$ алкилфенил и $-(C_1-C_4)$ алкил-Нет, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил и $-(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_7)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил и (C_3-C_7) циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1-C_8) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_8) алкил, и в другом варианте осуществления R20 означает водород, где фенил и Нет все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения (C_1-C_8) алкильная группа, представляющая собой R20, является (C_1-C_4) алкилом, в другом варианте осуществления (C_1-C_3) алкилом, в другом варианте осуществления (C_1-C_2) алкилом, в другом варианте осуществления метилом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R21 выбран из группы, включающей водород и (C_1-C_4) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1-C_3) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, в другом варианте осуществления R21 означает водород и в другом варианте осуществления R21 означает метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R22 выбран из группы, включающей (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил и $-(C_1-C_2)$ алкил(C_3-C_6)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_4) алкил и (C_3-C_6) циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_4) алкил и $-(C_1-C_2)$ алкил(C_3-C_6)циклоалкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_4) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей (C_1-C_3) алкил, и в другом варианте осуществления R22 означает метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R23 и R24 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C_1-C_3) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и (C_1-C_2) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей водород и метил, и в другом варианте осуществления R23 и R24 означают водород.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R30 в любом из его случаев появления независимо от других его случаев появления выбран из группы, включающей галоген, (C_1-C_4) алкил и $-CN$, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген, (C_1-C_4) алкил и $-O-(C_1-C_4)$ алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и (C_1-C_4) алкил, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген и $-CN$, в другом варианте осуществления из группы, включающей галоген. В одном варианте осуществления группа R30, которая связана с кольцевым атомом азота в группе Нет, выбрана из группы, включающей (C_1-C_4) алкил. В одном варианте осуществления (C_1-C_4) алкильная группа, представляющая собой R30 или содержащаяся в R30, в любом случае появления R30 независимо от других случаев появления выбрана из числа (C_1-C_3) алкилов, в другом варианте осуществления из числа (C_1-C_2) алкилов, и в другом варианте осуществления она означает метил.

Моноциклическая группа Нет может быть 4-, 5-, 6- или 7-членной. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Нет в любом из его случаев появления, независимо от других его случаев появления является 4-, 5- или 6-членным, в другом варианте осуществления 5- или 6-членным, в другом варианте осуществления 5-членным, в другом варианте осуществления 6-членным, в другом варианте осуществления 5-, 6- или 7-членным. В одном варианте осуществления Нет в любом из его случаев появления независимо от других его случаев появления представляет собой насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, в другом варианте осуществления насыщенный гетероцикл, в другом варианте осуществления насыщенный или ароматический гетероцикл, в другом варианте осуществления ароматический

гетероцикл. В одном варианте осуществления кольцевые гетероатомы в гетероцикле Het, который является насыщенным или частично ненасыщенным, выбраны из группы, включающей азот и кислород, в другом варианте осуществления из группы, включающей кислород и серу. В одном варианте осуществления кольцевые гетероатомы в гетероцикле Het, который является ароматическим, выбраны из группы, включающей азот и серу. В одном варианте осуществления Het в любом из его случаев появления независимо от других его случаев появления содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу. Примерами групп, из одной или большего количества которых выбран Het в любом из его случаев появления независимо любого другого случая появления в одном варианте осуществления настоящего изобретения являются оксетанил, включая оксетан-2-ил и оксетан-3-ил, тетрагидрофуранил, включая тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиранил, включая тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил и тетрагидропиран-4-ил, оксепанил, включая оксепан-2-ил, оксепан-3-ил и оксепан-4-ил, азетидинил, включая азетидин-2-ил и азетидин-3-ил, пирролидинил, включая пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил, пиперидинил, включая пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил, азепанил, включая азепан-2-ил, азепан-3-ил и азепан-4-ил, морфолинил, включая морфолин-2-ил и морфолин-3-ил, тиоморфолинил, включая тиоморфолин-2-ил и тиоморфолин-3-ил, пиперазинил, включая пиперазин-2-ил, фуранил, включая фуран-2-ил и фуран-3-ил, тиофенил (тиенил), включая тиофен-2-ил и тиофен-3-ил, пирролил, включая пиррол-2-ил и пиррол-3-ил, изоксазоллил, включая изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил и изоксазол-5-ил, оксазоллил, включая оксазол-2-ил, оксазол-4-ил и оксазол-5-ил, тиазолил, включая тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил, пиразолил, включая пиразол-3-ил, пиразол-4-ил и пиразол-5-ил, имидазолил, включая имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил, пиридилил (пиридил), включая пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил, пиразинил, включая пиразин-2-ил.

Объектом настоящего изобретения являются все соединения формулы I, где любой один или большее количество структурных элементов, таких как группы, остатки, заместители и числа, определены, как в любом из указанных вариантов осуществления или определений элементов, или обладают одним или большим количеством заданных значений, которые указаны в настоящем изобретении в качестве примеров элементов, где все комбинации одного или большего количества определений соединений или элементов и/или указанных вариантов осуществления и/или конкретных значений элементов, являются объектом настоящего изобретения. Также применительно ко всем таким соединениям формулы I все их стереоизомерные формы и смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, и их фармацевтически приемлемые соли являются объектом настоящего изобретения.

В качестве примера соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые применительно к любым структурным элементам определены, как в указанных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях таких элементов, можно отметить соединения формулы I, где

Ar выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R18;

R2 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R18 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-

C₇)циклоалкил, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R23 и R24 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

Het означает моноциклический 4-7-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей;

в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемая соль.

В качестве другого такого примера можно отметить соединения формулы I, где

Ar выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R₁₉)-R₂₀, -N(R₂₁)-N(R₁₉)-R₂₀, -N(R₂₁)-C(O)-R₂₂, -NO₂ и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, содержит 0 или 1 дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей;

в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемая соль.

В качестве другого такого примера можно отметить соединения формулы I, где

Ag означает фенил, который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 атома кислорода в качестве кольцевых гетероатомов, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей;

в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемая соль.

В качестве другого примера можно отметить соединения формулы I, где

Ag выбран из группы, включающей 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразинофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 2,4,6-трихлорфенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,4,5-трихлорфенил, 5-хлор-2,4-дифторфенил, 2,3,4-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2-хлор-4-трифторметилфенил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил и 2-нитро-4-трифторметилфенил;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей;

в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемая соль.

В качестве другого такого примера можно отметить соединения формулы I, где

Ar выбран из группы, включающей 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразинофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил и 2-нитро-4-трифторметилфенил;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены одним или большим количеством фторидных заместителей;

в любых из их стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении и их фармацевтически приемлемая соль.

Объектом настоящего изобретения также является соединение формулы I, которое выбрано из числа любых конкретных соединений формулы I, которые раскрыты в настоящем изобретении, или является любым из конкретных соединений формулы I, которые раскрыты в настоящем изобретении, независимо от того, раскрыты ли они в виде свободного соединения и/или в виде конкретной соли, или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы I является объектом настоящего изобретения в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении. Например, объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, которое выбрано из группы, включающей

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,

2,5-дихлор-N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,

2,5-дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,

2,3-дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-гидразинобензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-

фторфенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2,5-дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2,3-дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 5-хлор-2-фтор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 5-хлор-2-циано-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-циано-5-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-фтор-5-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-хлор-5-метокси-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метилбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-5-метоксибензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-цианобензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлортиофен-3-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклопропанкарбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]тетрагидропиран-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-

пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] циклопентанкарбоксамид,
 2, 3-дихлор-N- [6- [4- [(2-фтор-5-метилфенил) сульфониламино] фенил] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] бензамид,
 N- [6- [4- [(2-фтор-5-метилфенил) сульфониламино] фенил] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] циклогексанкарбоксамид,
 N- [6- [4- [(2-фтор-5-метилфенил) сульфониламино] фенил] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] -2-фенилацетамид,
 N- [6- [4- [(2-фтор-5-метилфенил) сульфониламино] фенил] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] тиофен-3-карбоксамид,
 4-хлор-N- [6- [4- [(2-фтор-5-метилфенил) сульфониламино] фенил] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-3-ил] бензамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] нафталин-1-сульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2, 4, 6-трихлорбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2, 4, 5-трифторбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2, 4, 5-трихлорбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -5-хлор-2, 4-дифторбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2, 3, 4-трихлорбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2, 3, 4-трифторбензолсульфонамид,
 N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил) фенил] -2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид,
 5-хлор-N- [4- [3- [(5-хлор-2, 4-дифторфенил) сульфониламино] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил] фенил] -2, 4-дифторбензолсульфонамид,
 5-хлор-N- [4- [3- [(5-хлор-1, 3-диметилпиразол-4-ил) сульфониламино] -1H-пиразоло [3, 4-в] пиразин-6-ил] фенил] -1, 3-

диметилпиразол-4-сульфонамид,

2, 4, 5-трифтор-N-[4-[3-[(2, 4, 5-трифторфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-циано-2-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метоксибензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метоксибензолсульфонамид,

1-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]-3-(3-пиридил)мочевина,

1-(4-хлорфенил)-3-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]мочевина,

2-хлор-N-[4-[3-[[2-хлор-4-трифторметилфенил]сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид,

N-[6-[4-(1-нафтилсульфониламино)фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]нафталин-1-сульфонамид,

2, 4, 6-трихлор-N-[4-[3-[(2, 4, 6-трихлорфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,

N-[3-метил-4-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]сульфамоил]фенил]ацетамид,

2-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-нитробензолсульфонамид, и

N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-нитро-4-трифторметилбензолсульфонамид,

или которое представляет собой любое из этих соединений, и его фармацевтически приемлемые соли.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, которое выбрано из группы, включающей

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2, 3-

дихлорбензолсульфонамид,

2, 5-дихлор-N- [4- (1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2, 5-дихлор-N- [2-фтор-4- (1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2, 3-дихлор-N- [2-фтор-4- (1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) - фенил] -бензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] -2, 5-дихлорбензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] -5-хлор-2-гидразинобензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) -2-фторфенил] -5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) -2-фторфенил] -2, 5-дихлорбензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) -2-фторфенил] -2, 3-дихлорбензолсульфонамид,

2, 5-дихлор-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2, 3-дихлор-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

5-хлор-2-фтор-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

5-хлор-2-циано-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2-циано-5-метил-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2-фтор-5-метил-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

2-хлор-5-метокси-N- [4- (3-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] бензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] -2-циано-5-метилбензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] -2-хлор-5-метоксибензолсульфонамид,

N- [4- (3-амино-1H-пиразоло [3, 4-b] пиразин-6-ил) фенил] -2-

фтор-5-метилбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-цианобензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлортиофен-3-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклопропанкарбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]тетрагидропиран-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклопентанкарбоксамид,
 2,3-дихлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]бензамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклогексанкарбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]-2-фенилацетамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]тиофен-3-карбоксамид,
 4-хлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]бензамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]нафталин-1-сульфонамид,
 5-хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-2,4-дифторфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]фенил]-2,4-дифторбензолсульфонамид,
 5-хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]фенил]-1,3-

диметилпиразол-4-сульфонамид,

2, 4, 5-трифтор-N-[4-[3-[(2, 4, 5-трифторфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-циано-2-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метоксибензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метоксибензолсульфонамид,

1-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]-3-(3-пиридил)мочевина,

1-(4-хлорфенил)-3-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]мочевина,

2-хлор-N-[4-[3-[[2-хлор-4-трифторметилфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид,

N-[6-[4-(1-нафтилсульфониламино)фенил]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-3-ил]нафталин-1-сульфонамид,

2, 4, 6-трихлор-N-[4-[3-[(2, 4, 6-трихлорфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,

N-[3-метил-4-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]сульфамид]фенил]ацетамид,

2-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-нитробензолсульфонамид, и

N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3, 4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-нитро-4-трифторметилбензолсульфонамид,

или которое представляет собой любое из этих соединений, и его фармацевтически приемлемые соли.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, которое выбрано из группы, включающей

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3,5-дифторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3-фторбензолсульфонамид, и

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлорбензолсульфонамид,

или которое представляет собой любое из этих соединений, и его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I являются такими, как определено выше в их родовом определении или в любом из более конкретных определений, или вариантах осуществления, при условии, что соединение формулы I не является одним из следующих соединений:

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,6-трихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трифторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трифторбензолсульфонамид, и

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид,

и в другом варианте осуществления исключенные соединения исключены в виде свободных соединений, т.е. они не исключены в виде соли с кислотой или основанием.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I являются такими, как определено выше в их родовом определении или в любом из более конкретных определений, или вариантах осуществления, при условии, что соединение формулы I не является соединением, в котором одновременно группа Ag означает фенильную группу, которая замещена тремя одинаковыми или разными галогенидными заместителями, n равно 0 и R1 означает группу -NH₂ (аминогруппу), и при условии, что соединение формулы I не является одним из следующих соединений:

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид и

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид,

и в другом варианте осуществления исключенные соединения исключены в виде свободных соединений, т.е. они не исключены в виде соли с кислотой или основанием.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I являются таки-

ми, как определено выше в их родовом определении или в любом из более конкретных определений, или вариантах осуществления при условии, что соединение формулы I не является соединением, в котором одновременно группа Ag выбрана из группы, включающей 2,4,6-трихлорфенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2,4,5-трихлорфенил, 2,4,5-трифторфенил, 5-хлор-2,4-дифторфенил, 2,3,4-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил и 2-хлор-4-трифторметилфенил, n равно 0 и R1 означает группу -NH₂ (аминогруппу), и в другом варианте осуществления исключенные соединения исключены в виде свободных соединений, т.е. они не исключены в виде соли с кислотой или основанием.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы получения соединений формулы I, которые описаны ниже и с помощью которых можно получить соединения формулы I и промежуточные продукты, образующиеся при их синтезе, и их соли. Соединения формулы I можно получить путем использования процедур и методик, которые сами по себе известны специалисту в данной области техники. Обычно 1H-пиразоло[3,4-b]пиразины формулы I можно получить, например, во время конвергентного синтеза путем связывания двух или большего количества фрагментов, которые можно получить с помощью ретросинтеза из формулы I. Точнее, подходящие замещенные исходные производные 1H-пиразоло[3,4-b]пиразина можно использовать в качестве структурных блоков для получения соединений формулы I, которые можно синтезировать из подходящих соединений-предшественников, которые позволяют ввести множество заместителей в различные положения 1H-пиразоло[3,4-b]пиразиновой системы и которые затем можно дополнительно химически модифицировать, чтобы в конечном счете получить соединения формулы I, содержащие необходимые заместители. Для синтеза 1H-пиразоло[3,4-b]пиразинов также можно использовать процедуры и превращения, которые описаны в литературе применительно к индазолам. В качестве обзоров, в которых содержатся многочисленные подробности и литература по химии индазолов и методиках синтеза для их получения, можно отметить публикации J. Eiguero in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. A. Katritzky, Ch. Rees, E. Scriven, Elsevier 1996, Vol. 3; W. Stadlbauer in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, Vol. E8b, Hetaryene; W. Stadlbauer in *Houben-Weyl, Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 2002, Vol. 12,2, 227-324. Исходные вещества, используемые для синтеза соединений формулы I, имеются в продаже или их можно получить по методикам или аналогично методикам, описанным в литературе или в настоящем изобретении. В качестве примеров публикаций, относящихся к методикам синтеза и превращениям, которые можно использовать для синтеза соединений формулы I, можно отметить следующие:

Brown et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 679;
Knochel et al., *Chem. Commun.* 2009, 37, 5615; which relate to the formation of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines from 2-acyl-3-chloro-pyrazines and hydrazine

US 2010/0029653; which relates to the formation of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines from 2-alkynyl-3-chloro-pyrazines and hydrazine

Hajos et al., *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3900; Maitte et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 1645; which relate to the formation of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines from 2-acyl-pyrazines and hydrazines

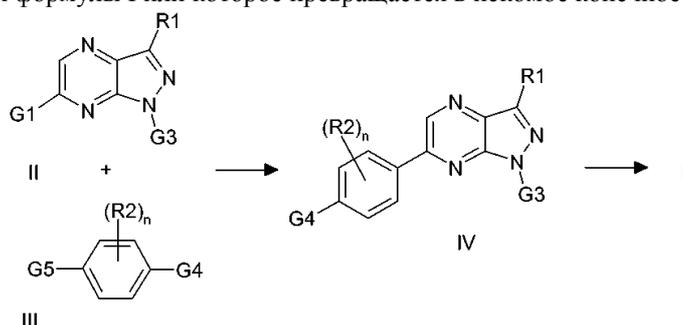
Stanovnik et al., *Heterocycles* 1982, 19, 339; Tisler et al., *Monatshefte für Chemie*, 1982, 113, 731; which relate to the formation of 3-acylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines from 3-amino-2-[1,2,4]oxadiazol-2-yl-pyrazines in the presence of a base

Stanovnik et al., *Heterocycles* 1982, 19, 339; Tisler et al. *Monatshefte für Chemie* 1982, 113, 731; Augustynowicz-Kopec et al., *Farmaco* 2005, 60, 513; Otomasu et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3361; which relate to the formation 3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines from 2-cyano-3-chloro-pyrazines and hydrazines

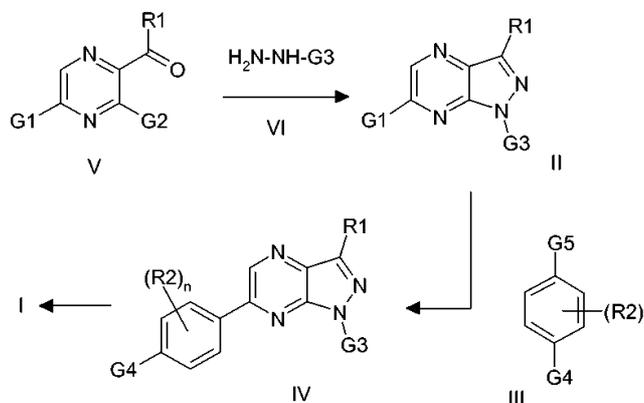
Guarneri et al., J. Heterocycl. Chem. 1986, 23, 585, which relates to the transformation of 1H-6-oxa-1,2,4,7-tetraaza-inden-5-ones into 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines

US 2005/0070542; Sio et al., Farmaco Sci. 1982, 37, 116; Andaluz et al., J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 949; Hofmann et al., Journal fuer Praktische Chemie 1990, 332, 584; Townsend et al., Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4105; which relate to the formation of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazines by reaction of diamino-pyrazoles and amino-nitro-pyrazoles with 2-keto-carboxylic acids and 1,2-dicarbonyl compounds.

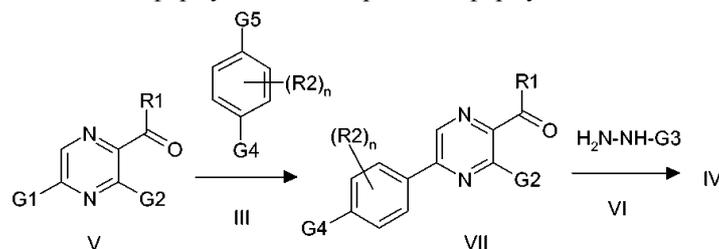
В одном синтетическом подходе для получения соединений формулы I, соединение формулы II и соединение формулы III вводят в реакцию и получают соединение формулы IV, которое уже может быть конечным соединением формулы I или которое превращается в искомое конечное соединение формулы I



Точнее, в конкретном случае, когда группа R1 в соединении формулы I означает водород или необязательно замещенную алкильную группу, в соответствии с этим подходом соединение формулы II получают по реакции соединения формулы V с гидразином формулы VI, полученное соединение формулы II и соединение формулы III вводят в реакцию и получают соединение формулы IV и соединение формулы IV превращают в соединение формулы I

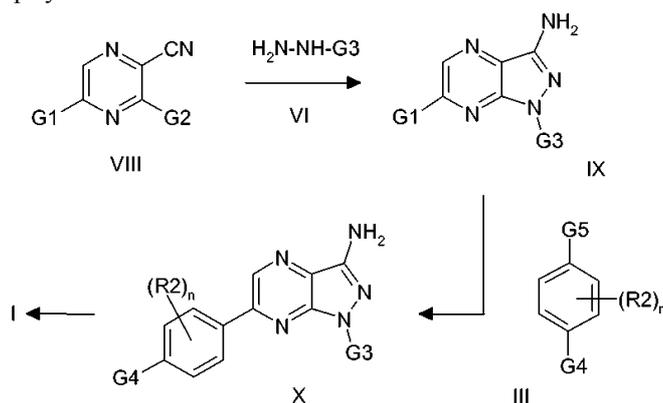


В альтернативном подходе соединение формулы IV можно получить путем проводимой сначала реакции соединения формулы V с соединением формулы III с получением соединения формулы VII с последующей реакцией соединения формулы VII с гидразином формулы VI

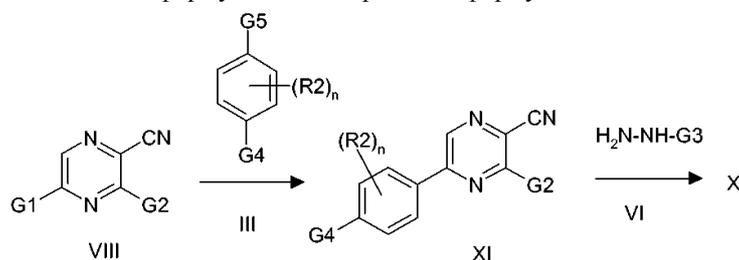


В другом синтетическом подходе для получения соединений формулы I, в частности в случае соединений, в которых группа R1 присоединена через атом азота к 1H-пиразоло[3,4-b]пиразиновой кольцевой системе, в особенности в случае получения соединений, в которых R1 означает аминогруппу, соединения формулы X получают по реакции соединения формулы VIII с гидразином формулы VI и полученное соединение формулы IX и соединение формулы III вводят в реакцию и получают соединение формулы I

лы X, которое уже может быть конечным соединением формулы I или которое превращается в искомое конечное соединение формулы I



В альтернативном подходе соединение формулы X можно получить путем проводимой сначала реакции соединения формулы VIII с соединением формулы III с получением соединения формулы XI с последующей реакцией соединения формулы XI с гидразином формулы VI



Группы R1 и R2 и число n в соединениях формул II, III, IV, V, VII, X и XI определены, как в соединениях формулы I, и дополнительно функциональные группы могут находиться в защищенной форме или в форме группы-предшественника, которую затем превращают в конечную группу. Группа G1 в соединениях формул II, V, VIII и IX означает отщепляющуюся группу, которую можно заменить по реакции типа Судзуки или реакции типа Стилле, такую как атом галогена, предпочтительно бром или хлор, или сульфонилоксигруппу, предпочтительно трифторметансульфонилоксигруппу, метансульфонилоксигруппу, бензолсульфонилоксигруппу или тозилксигруппу (4-метилбензолсульфонилоксигруппу). Группа G2 в соединениях формул V, VII, VIII и XI может совпадать с группой G1 или отличаться от нее и означает отщепляющуюся группу, такую как атом галогена, предпочтительно бром или хлор, или сульфонилоксигруппу, предпочтительно трифторметансульфонилоксигруппу, метансульфонилоксигруппу, бензолсульфонилоксигруппу или тозилксигруппу. Группой G3 в соединениях формул II, IV, VI, IX и X может быть водород и в этом случае соединение формулы VI может представлять собой гидразин, или она может быть защитной группой, которая пригодна для защиты кольцевого атома азота в 1H-пиразоло[3,4-b]пиразиновой кольцевой системе или аналогичных кольцевых системах, таких как пиразольная кольцевая система, например, такой как тетрагидропиран-2-ильная группа, трет-бутоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, бензильная группа или замещенная бензильная группа, такая как 4-метоксибензильная группа или 2,5-диметоксибензильная группа. Группа G4 в соединениях формул III, IV, VII, X и XI уже может быть искомой конечной сульфонамидной группой формулы Ag-S(O)₂-NH-, где Ag определен так, как в соединениях формулы I, и, кроме того, функциональные группы могут находиться в защищенной форме или в форме группы-предшественника, которую затем превращают в конечную группу. G4 также может означать группу, которую можно превратить в искомую конечную сульфонамидную группу формулы Ag-S(O)₂-NH- на подходящей стадии синтеза, например, в соединениях формул IV и X, такую как группа-предшественник, такую как нитрогруппа, которую можно восстановить в аминогруппу, или защищенную аминогруппу, такую как трет-бутоксикарбониламиногруппа или бензилоксикарбониламиногруппа, из которой путем удаления защитной группы можно получить аминогруппу, или свободную аминогруппу, и затем аминогруппу превращают в группу Ag-S(O)₂-NH- по реакции с сульфонилхлоридом при стандартных условиях. Группа G5 в соединениях формулы III означает триалкилстаннильную группу, например, три((C₁-C₄)алкил)станнильную группу или группу бороновой кислоты (-B(OH)₂), или группу эфира бороновой кислоты, или группу циклического эфира бороновой кислоты, например, группу -BO-((C₁-C₄)алкил)₂ или 4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ильную группу, предпочтительно группу бороновой кислоты или группу эфира бороновой кислоты, или группу циклического эфира бороновой кислоты, что позволяет провести реакцию типа Судзуки или реакцию типа Стилле сочетания соединений формул II, V, VIII и IX с соединениями формулы III. Для синтеза соединений формулы I также можно использовать исход-

ные соединения и промежуточные продукты, полученные и/или используемые, в форме солей, например, солей присоединения с кислотами в случае основных соединений. Промежуточные продукты также могут находиться в другой таутомерной форме, например, в случае соединений формул II или IX, в которых G3 означает водород, которые могут находиться в форме соответствующих производных 2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина, в которых подвижный атом водорода, который в соединении формулы II связан с кольцевым атомом азота в положении 1 пиразоло[3,4-*b*]пиразиновой кольцевой системы, связан с кольцевым атомом азота в положении 2 пиразоло[3,4-*b*]пиразиновой кольцевой системы.

Реакцию соединений формул V, VII, VIII и XI с гидразином формулы VI обычно проводят в протонном или апротонном растворителе, таком как вода, спирт, такой как метанол, этанол, трифторэтанол, *n*-пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол, 2-метилбутан-2-ол, 3-метил-3-пентанол, 3-этил-3-пентанол, углеводород, такой как бензол, толуол, ксилол, мезитилен, нитрил, такой как ацетонитрил, простой эфир, такой как тетрагидрофуран или диглим (ди(2-метоксиэтиловый)эфир), амид, такой как диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, диметилацетамид, сульфоксид, такой как диметилсульфоксид, или амин, такой как пиридин, или в смеси растворителей, при температурах, равных от примерно 20 до примерно 200°C, например, при температурах, равных от примерно 80 до примерно 120°C. Длительность проведения реакции обычно составляет от примерно 30 мин до примерно 48 ч, например, от примерно 5 ч до примерно 16 ч в зависимости от условий в конкретном случае и выбранного диапазона температуры. Вместо использования обычного нагревания реакцию также можно провести в микроволновой печи с использованием микроволнового излучения при температурах, равных от примерно 60 до примерно 200°C, например, при температурах, равных от примерно 80 до примерно 120°C. В таком случае длительность проведения реакции обычно составляет от примерно 5 мин до примерно 12 ч, например, от примерно 10 мин до примерно 3 ч в зависимости от условий в конкретном случае и выбранного диапазона температуры. Соединение формулы VI можно использовать в свободной форме, т.е. не в форме соли, например, в форме раствора в растворителе, таком как этанол или изопропанол, или в форме соли присоединения с кислотой, например, в форме соли с хлористо-водородной кислотой. В случае использования соли ее можно превратить в свободную форму до прибавления к реакционной смеси или *in situ*, например, с помощью органического или неорганического основания, такого как амин, такой как триэтиламин, этилдиизопропиламин, *N*-метилморфолин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, алкоксид, такой как метоксид натрия, этоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия, амид, такой как диизопропиламид лития или амид натрия, или карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия.

Реакция соединений формул II, V, VIII и IX с соединением формулы III, где G5 означает группу бороновой кислоты или группу эфира бороновой кислоты, или группу циклического эфира бороновой кислоты, представляет собой реакцию типа Судзуки и ее обычно проводят в присутствии каталитического соединения палладия, например, соли палладия(II), такой как ацетат палладия(II) или хлорид палладия(II), которую можно использовать в присутствии фосфина, такого как 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, трициклогексилфосфин или трифенилфосфин, или комплекса палладия, такого как тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид, палладий(0)-бис-(три-трет-бутилфосфин) или бис(трифенилфосфин)хлорид палладия(II), и предпочтительно в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла или фосфата щелочного металла, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трифосфат калия, в инертном растворителе, таком как углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, или простом эфире, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан или 1,2-диметоксиэтан (ДМЭ), или в воде, или в смеси растворителей, при температурах, равных от примерно 20°C до примерно 200°C, например, при температурах, равных от примерно 80°C до примерно 120°C. Длительность проведения реакции обычно составляет от примерно 30 мин до примерно 48 ч, например, от 30 мин до примерно 16 ч в зависимости от условий в конкретном случае и выбранного диапазона температуры. За исключением случая использования воды в качестве растворителя, эти пояснения для реакций типа Судзуки в основном также относятся к реакциям с соединениями формулы III, где G5 означает триалкилстанильную группу, т.е. реакциям типа Стилле.

Кроме того, для получения искомого 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина формулы I функциональные группы, вводимые в кольцевую систему при синтезе 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина можно химически модифицировать с помощью различных реакций и таким образом получить необходимые группы. Например, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин, содержащий атом водорода в положении 3, также можно получить омылением и последующим декарбоксилированием 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразинов, содержащих сложноэфирную группу в этом положении. Атомы галогенов можно ввести, например, по хорошо известным методикам, описанным в литературе. Фторирование ароматических субструктур соединений формулы I можно провести с помощью различных реагентов, включая, например, *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридинийтрифлат. Хлорирование, бромирование или йодирование можно провести по реакции с элементарными галогенами или, например, путем использования *N*-бромсукцинимиды, *N*-хлорсукцинимиды или *N*-йодсукцинимиды и многих других реагентов, хорошо известных специалисту в данной области техники. С помощью селективного обмена галоген/металл или металлирования путем селективного обмена водород/металл и последующей реакции с самыми различными электрофильными

реагентами различные заместители можно ввести по общеизвестным методикам. Например, атомы галогенов, гидроксигруппы после превращения, например, в трифлат или наофлат или первичные аминогруппы после превращения в соль диазония можно непосредственно или после превращения в соответствующий станнан или бороновую кислоту или эфир бороновой кислоты превратить в самые различные другие группы, такие как, например, $-CN$, $-CF_3$, $-C_2F_5$ и простая эфирная, карбоксигруппа, амидная, аминогруппа, алкильная или арильная группы. Для такого превращения также с успехом можно использовать реакции, катализируемые переходными металлами, таким как палладиевые или никелевые катализаторы или соли меди, как это описано, например, в публикациях

F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami et al., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen et al., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689; M. R. Netherton, G. C. Fu, *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; A. F. Littke, G. F. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209.

Нитрогруппы можно восстановить в аминогруппы с помощью различных восстановительных реагентов, таких как сульфиды, дитиониты, комплексные гидриды, или с помощью каталитического гидрирования. Восстановление нитрогруппы также можно провести одновременно с реакцией, проводимой с другой функциональной группой, например, реакцией группы, такой как цианогруппа, с сульфидом водорода или при гидрировании группы. Затем аминогруппы можно модифицировать по стандартным методикам, например, алкилировать по реакции с необязательно замещенными алкилгалогенидами, такими как хлориды, бромиды или йодиды, или сульфонилкислосоединениями, такими как тозилокси-, мезилокси- или трифторметилсульфонилкислосоединения, предпочтительно в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия, или с помощью восстановительного аминирования карбонильных соединений, или ацилировать по реакции с активированными производными карбоновых кислот, такими как хлорангидрид кислоты, ангидриды, активированные эфиры или другие, или по реакции с карбоновыми кислотами в присутствии активирующего реагента, или сульфировать по реакции с сульфонилхлоридами. Сложноэфирные группы можно гидролизовать с получением соответствующих карбоновых кислот, которые после активации можно ввести в реакцию с аминами при стандартных условиях. Кроме того, сложноэфирные или карбоксигруппы можно восстановить с получением соответствующих спиртов по многим стандартным методикам и полученные гидроксисоединения алкилировать. Простые эфирные группы, например, бензилоксигруппы или другие легко расщепляющиеся простые эфирные группы, можно расщепить и получить гидроксигруппы, которые затем можно ввести в реакцию с различными реагентами, например, этерифицирующими реагентами или активирующими реагентами, что позволяет заменить гидроксигруппу на другие группы. Гидроксигруппу также можно превратить в отщепляющуюся группу и ввести в реакцию с различными компонентами реакции при хорошо известных условиях проведения реакции Мицунобу (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1) или по другим методикам (см. A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998), 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000), 797; D.L. Hughes, R.A. Reamer, J.J. Bergan, E.J.J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1998), 6487; D.J. Camp, I.D. Jenkins, *J. Org. Chem.* 54 (1989), 3045; D. Crich, H. Dyker, R.J.

Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989), 257).

Указанные реакции превращения функциональных групп в целом подробно описаны в учебниках по органической химии, таких как, например, M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001, и в Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany; *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; где подробно описано проведение реакций и указаны первоисточники. Поскольку в настоящем случае в 1H-пиразоло[3,4-b]пиразинах содержатся функциональные группы, в некоторых случаях может потребоваться специальное изменение условий проведения реакции или выбор особых реагентов из числа различных реагентов, которые, в принципе, можно использовать в реакции превращения, или принять другие особые меры для обеспечения необходимого превращения, например, использовать методику применения защитных групп, которую обычно используют и которая известна специалисту в данной области техники.

Во время получения соединений формулы I для уменьшения протекания или предупреждения нежелательных реакций или побочных реакций на соответствующих стадиях синтеза обычно предпочтительно или необходимо временно блокировать функциональные группы с помощью защитных групп, подходящих для конкретных задач синтеза, или содержать их, или вводить их в виде групп-предшественников и позднее превращать их в необходимые функциональные группы. Такие стратегии хорошо известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в публикациях Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, или P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994. Примерами групп-предшественников являются цианогруппы и нитрогруппы. На последующей стадии цианогруппу с помощью гидролиза можно превратить в производные карбоновой кислоты или с помощью восстановления в аминотетильные группы. Нитрогруппы с помощью восстановления, такого как каталитическое гидрирование, можно превратить в аминогруппы. Примерами защитных групп, которые можно отметить, являются бензильные защитные группы, например, бензильные эфиры гидроксисоединений и бензильные эфиры карбоновых кислот, из которых бензильную группу можно удалить с помощью каталитического гидрирования в присутствии палладиевого катализатора, трет-бутильные защитные группы, например, трет-бутильные эфиры карбоновых кислот, из которых трет-бутильную группу можно удалить путем обработки трифторуксусной кислотой, ацильные защитные группы, например, сложные эфиры и амиды гидроксисоединений и аминов, которые можно повторно расщепить с помощью кислотного или щелочного гидролиза, или алкоксикарбонильные защитные группы, например, трет-бутоксикарбонильные производные аминов, которые можно повторно расщепить путем обработки трифторуксусной кислотой. Соединения формулы I также можно получить по твердофазной методике. В таком синтетическом подходе твердую фазу также можно рассматривать в качестве защитной группы и отщепление от твердой фазы как удаление защитной группы. Применение таких методик известно специалисту в данной области техники (см. Burgess, K. (Ed.), *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley, 2000). Например, гидроксигруппу фенола можно связать с тритил-полистирольной смолой, которая выступает в качестве защитной группы, и молекулу отщепляют от смолы путем обработки трифторуксусной кислотой или другой кислотой на последующей стадии синтеза.

Соответствующие подробные описания условий, использующихся в конкретном способе получения, включая растворитель, основание или кислоту, температуру, порядок добавления, молярные соотношения и другие параметры которые являются обычными и используются во всех реакциях при синтезе соединения формулы I, специалист в данной области техники выбирает стандартным образом с учетом характеристик исходных соединений и искомым соединений и других особенностей конкретного случая. Как также известно специалисту в данной области техники, не все способы, описанные в настоящем изобретении, в одинаковой степени могут быть применимы для получения всех соединений формулы I и их промежуточных продуктов необходимо вносить изменения. Во всех способах получения соединений формулы I обработку реакционной смеси и очистку продукта проводят по стандартным методикам, известным специалисту в данной области техники, которые включают, например, остановку реакции водой, регулирование некоторых значений pH, осаждение, экстракцию, сушку, концентрирование, кристаллизацию, перегонку и хроматографию. В качестве дополнительных примеров методик, применимых для синтеза соединений формулы I, например, можно отметить обработку микроволновым излучением для ускорения, облегчения протекания или обеспечения возможности протекания реакций, как это описано в публикации P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57 (2001), 9225, и современные методики разделения, такие как препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которую можно использовать для разделения смесей изомеров положения, которые могут образовываться в любых реакциях. Для характеристики продуктов используют обычные методики, такие как ЯМР, ИК и масс-спектроскопия.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые исходные соединения и промежуточные продукты, образующиеся при синтезе соединений формулы I, включая соединения формул II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X и XI, в которых группы R1, R2, G1, G2, G3, G4 и G5 и число n являются такими, как оп-

ределено выше, в любых из их стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении и их соли, и из применение в качестве промежуточных продуктов для синтеза или исходных соединений. Все общие пояснения, описания вариантов осуществления и определения чисел и групп, приведенные выше применительно к соединениям формулы I, соответственно применимы к указанным промежуточным продуктам и исходным соединениям. Объектом настоящего изобретения являются, в частности, новые особые исходные соединения и промежуточные продукты, описанные в настоящем изобретении. Независимо от того, описаны ли они, как свободные соединения и/или как конкретная соль, они являются объектом настоящего изобретения и в форме свободных соединений, и в форме их солей, и, если описана конкретная соль, дополнительно в форме этой конкретной соли.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами SGK, которые способны ингибировать чрезмерную или неподходящую активность SGK при патологических состояниях и поэтому являются подходящими для профилактики и терапии заболеваний, указанных выше и ниже. В частности, они являются высокоактивными ингибиторами фермента SGK-1. Они являются селективными ингибиторами SGK-1, поскольку они существенно не ингибируют и не промотируют активность других ферментов и рецепторов, активация которых нежелательна. Активность соединений формулы I можно определить, например, с помощью исследований, описанных ниже, или других исследований *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*, известных специалисту в данной области техники. Например, возможность соединений ингибировать фермент SGK можно определить по методикам, сходным с описанными в публикации D. Perrin et al., *Expert Opin. Drug Discov.* (2010), 5, 51-63, и по методикам, описанным ниже. По ингибирующей активности по отношению к SGK-1 в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые характеризуются значением IC_{50} , составляющим <1 мкМ, в другом варианте осуществления составляющим <0,1 мкМ, в другом варианте осуществления составляющим <0,01 мкМ, что характеризует ингибирование SGK-1, определенное с помощью исследования, описанного ниже, и которая в другом варианте осуществления на оказывает значительного влияния на активность других ферментов и рецепторов, ингибирование или активация которых нежелательна. Способность соединений ингибировать опосредуемое с помощью SGK-1 фосфорилирование гликогенсинтазыкиназы 3beta (GSK3beta) в клеточной системе можно определить по методикам, сходным с описанными в публикации H. Sakoda et al. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 25802-25807, и по методике, описанной ниже. Способность соединений ингибировать зависимую от SGK1 активацию потоков эпителиального Na^+ канала (ENaC) в монослоях клеток можно определить по методикам, сходным с описанными в публикации D. Alvarez de la Rosa et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003, 284, 404-414; D. Alvarez de la Rosa et al., *J. Gen. Physiol.* 2004, 124, 395-407; и с помощью исследования, описанного ниже. Неподходящая активность SGK-1, упомянутая в настоящем изобретении, представляет собой любую активность SGK-1, которая отличается от ожидаемой нормальной активности SGK-1. Неподходящая активность SGK-1 может проявиться в виде, например, аномального увеличения активности или отклонения зависимости от времени и/или регулирования активности SGK-1. Такая неподходящая активность может быть обусловлена, например, сверхэкспрессированием или мутацией протеинкиназы, приводящим к неподходящей или нерегулируемой активации. В качестве ингибиторов SGK-1 соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли обычно являются подходящими для профилактики и/или терапии патологических состояний, при которых играет роль или проявляется в нежелательной степени неподходящая активность фермента SGK-1, или на которые можно благоприятно повлиять путем ингибирования фермента SGK-1 или уменьшения его активности, или для предупреждения, смягчения или излечения которого для врача желательно ингибирование SGK-1 или уменьшение его активности.

Благодаря их фармакологическим характеристикам соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются подходящими для лечения всех нарушений, в прогрессировании которых участвует повышенная активность фермента SGK. Они включают показания, описанные во введении. Настоящее изобретение, в частности, относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения дегенеративных нарушений суставов и дегенеративных изменений хряща, включая остеоартрит, остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилез, хондролит после травмы сустава и длительной иммобилизации сустава после поражений мениска или коленной чашечки или разрывов связок, нарушений соединительной ткани, таких как коллагенозы, периодонтальных нарушений, нарушений заживления ран, диабета, включая сахарный диабет, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ангиопатию и микроангиопатию, ожирения, метаболического синдрома (дислипидемии), системной и легочной гипертензии, инфарктов головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний, включая фиброз сердца после инфаркта миокарда, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, артериосклероза, заболеваний почек, включая гломерулосклероз, нефросклероз, нефрит, нефропатию и нарушение выведения электролита, любого типа фиброза и воспалительных процессов, включая цирроз печени, фиброз легких, фиброзирующий панкреатит, ревматизм, артрит, подагру, болезнь Крона, хронический бронхит, лучевой фиброз, склеродерматит, муковисцидоз, образование рубцов, болезнь Альцгеймера, боли, включая острую боль, такую как боль после травм, послеоперационную боль, боль в связи с острым приступом подагры и острую боль после операций челюстной кости, и хроническая боль, такую как боль, связанная с хроническими скелетно-мышечными заболеваниями, боль в спине, боль,

связанная с остеоартритом или ревматоидным артритом, боль, связанная с воспалением, боль после ампутации, боль, связанная с рассеянным склерозом, боль, связанная с невритом, боль, связанная с карциномами и саркомами, боль, связанная со СПИД, боль, связанная с химиотерапией, невралгия тройничного нерва, головная боль, мигрень, цефалгия, невропатические боли, невралгия после опоясывающего герпеса, хронических нарушений опорно-двигательного аппарата, таких как воспалительно, иммунологически или метаболически обусловленные острые и хронические артритиды, артропатии, миалгии и нарушения метаболизма костей, пептических язв, в особенности в формах, которые вызваны стрессом, шума в ушах, бактериальных инфекций, глаукомы, катаракт, коагулопатий, включая дисфибриногеномию, гипопроконвертинемию, гемофилию В, болезнь Стюарта-Прауэра, дефицит протромбинового комплекса, коагулопатию потребления, фибринолиз, иммунокоагулопатию или сложные коагулопатии, и к применению при терапии опухоли, включая подавление роста опухолевых клеток и метастазов опухоли, применение в потивоинфекционной терапии, применение для улучшения способности к обучению и внимания, применение для противодействия старению клеток и стрессам и тем самым увеличения вероятной продолжительности жизни и состояния здоровья в старости, и применение в состояниях нейронной возбудимости, включая эпилепсию. Лечение заболеваний в настоящем изобретении обычно следует понимать, как включающее и терапию имеющихся патологических изменений или нарушений функций организма, или имеющихся симптомов с целью ослабления, смягчения или излечения, и профилактики или предупреждение патологических изменений или нарушений функций организма, или симптомов у людей или животных, которые восприимчивы к ним и нуждаются в такой профилактике или предупреждении, с целью предупреждения или подавления их возникновения или ослабления в случае их возникновения. Например, у пациентов, которые вследствие своего анамнеза подвержены инфаркту миокарда, с помощью профилактического или предупредительного лекарственного лечения можно предупредить возникновение или повторное возникновение инфаркта миокарда или уменьшить его тяжесть и осложнения. Лечение заболеваний можно проводить в острых случаях и в хронических случаях.

Поэтому соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно применять для животных, предпочтительно млекопитающих и в особенности людей в качестве лекарственного средства или лекарственного препарата по отдельности, в смесях друг с другом или в форме фармацевтических композиций. Объектом настоящего изобретения также являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства. Объектом настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции и лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы I и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в дозе, эффективной для предназначенного применения, и фармацевтически приемлемый носитель, т.е. один или большее количество фармацевтически нетоксичных или неопасных разбавителей и/или инертных наполнителей и необязательно один или большее количество других фармацевтически активных соединений.

Объектом настоящего изобретения также являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения для лечения заболеваний, указанных выше или ниже, включая лечение любого из указанных заболеваний, например, лечение дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хряща, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза, воспалительных процессов, боли, опухолей или инфарктов головного мозга, где лечение заболеваний включает их терапию и профилактику как отмечено выше, или для применения в качестве ингибитора сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK). Объектом настоящего изобретения также является применение соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, указанных выше или ниже, включая лечение любого из указанных заболеваний, например, лечение дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хряща, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза, воспалительных процессов, боли, опухолей или инфарктов головного мозга, где лечение заболеваний включает их терапию и профилактику как отмечено выше, или лекарственного средства для ингибирования сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK). Объектом настоящего изобретения также являются способы лечения заболеваний, указанных выше или ниже, включая лечение любого из указанных заболеваний, например, лечение дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хряща, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза, воспалительных процессов, боли, опухолей или инфарктов головного мозга, где лечение заболеваний включает их терапию и профилактику как отмечено выше, и способ ингибирования сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK), который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли человеку или животному, который в нем нуждается.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, и содержащие их фармацевтические композиции и лекарственные средства можно вводить энтерально, например, путем перорального или ректального введения в виде пилюль, таблеток, таблеток с лаковым покрытием, таблеток с покрытием, гранул, капсул из твердого и мягкого желатина, растворов, сиропов, эмульсий, суспензий, смесей аэрозолей или суппозиториев, или парентерально. Парентеральное введение можно провести, например, внутривенно, внутрисуставно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно, в виде растворов для

инъекции или растворов для вливания, микрокапсул, имплантатов или стержней, или подкожно, чрескожно или местно, например, в виде мазей, растворов или настоек, или другими путями, например, в виде аэрозолей или назальных спреев. Предпочтительная форма введения зависит от условий в конкретном случае.

Фармацевтические составы, предназначенные для чрескожного введения, можно использовать в виде пластырей для продолжительного непосредственного взаимодействия с наружным слоем кожи реципиента. Для местного введения можно использовать такие составы, как мази, кремы, суспензии, лосьоны, порошки, растворы, пасты, гели, спреи, аэрозоли или масла. Для лечения глаз или другой наружной ткани, например, рта и кожи, подходящими составами являются, например, мази или кремы для наружного применения. В случае мазей активный ингредиент можно использовать с парафиновой или смешивающейся с водой кремовой основой. Альтернативно, активный ингредиент можно приготовить в виде состава и получить крем с кремовой основой типа масло-вводе или вода-в-масле. Фармацевтические составы, предназначенные для местного введения в глаза, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, предпочтительно в водном растворе.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят по общеизвестной методике, известной специалисту в данной области техники, путем смешивания одного или большего количества фармацевтически приемлемых инертных неорганических и/или органических разбавителей и инертных наполнителей с одним или большим количеством соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей и их приготовления в форме, подходящей для дозирования и введения, которую затем можно использовать в медицине или ветеринарии. Для приготовления пилюль, таблеток, таблеток с покрытием и капсул из твердого желатина можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли. Для приготовления капсул из желатина и суппозиториев можно использовать, например, жиры, воска, полужидкие и жидкие полиолы, природные или отвержденные масла. Для приготовления растворов, например растворов для инъекций или эмульсий или сиропов, можно использовать, например, воду, физиологический раствор, спирты, глицерин, полиолы, сахарозу, инвертный сахар, глюкозу, растительные масла, и для приготовления микрокапсул, имплантатов или стержней можно использовать, например, сополимеры гликолевой кислоты и молочной кислоты. Фармацевтические композиции обычно содержат примерно от 0,5 до 90 мас.% соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активного ингредиента формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей в разовой дозе фармацевтических композиций обычно составляет от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 500 мг. В зависимости от типа фармацевтической композиции и других условий в конкретном случае количество может отклоняться от указанных значений.

В дополнение к активным ингредиентам формулы I и/или их фармацевтически приемлемым солям и разбавителям или носителям фармацевтические композиции могут содержать инертные наполнители или вспомогательные вещества или добавки, такие как, например, наполнители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, смачивающие агенты, стабилизаторы, эмульгаторы, консерванты, подсластители, красители, вкусовые добавки, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, агенты для обеспечения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, агенты для образования покрытия или антиоксиданты. Они также могут содержать два или большее количество соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей. В случае, если фармацевтическая композиция содержит два или большее количество соединений формулы I, выбору отдельных соединений может помочь конкретный общий фармакологический профиль фармацевтической композиции. Например, высокоактивное соединение, обладающее более кратковременной длительностью действия, можно объединить с соединением, обладающим длительным действием и меньшей активностью. Возможность подбора заместителей в соединениях формулы I позволяет в широком диапазоне регулировать биологические и физико-химические характеристики соединений и тем самым позволяет выбрать такие желательные соединения.

При использовании соединений формулы I дозу можно менять в широких пределах и, как это обычно известно врачу, ее в каждом случае следует подбирать в соответствии с состоянием индивидуума. Она зависит, например, от конкретного используемого соединения, от типа и тяжести заболевания, подвергающегося лечению, от пути и режима введения или от того, подвергается ли лечению острое или хроническое патологическое состояние или от того, проводят ли профилактику. Подходящую дозу можно установить с помощью клинических методик, известных специалисту в данной области техники. Обычно суточная доза, обеспечивающая желательные результаты для взрослого, обладающего массой, равной примерно 75 кг, составляет от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, в каждом случае в миллиграммах в пересчете на килограмм массы тела. Суточную дозу можно разделить, в частности, в случае введения относительно больших количеств, на несколько, например, 2, 3 или 4, вводимых частей. Обычно в зависимости от реакции индивидуума может потребоваться увеличение или уменьшение указанной суточной дозы.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например в качестве стандарта или контроля качества, в исследованиях или анализах, включающих ингибирование фермента SGK. Для такого применения, например, в фармацевтическом исследовании с участием фермента SGK, соединения можно использовать в виде имеющегося в продаже набора. Например, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в качестве эталона при анализе для его сопоставления, как обладающего известной активностью, с соединением с неизвестной активностью. Кроме того, соединения формулы I можно использовать для синтеза промежуточных продуктов для получения других соединений, в частности, других фармацевтически активных соединений, которые можно получить из соединений формулы I, например, путем введения заместителей или модификации функциональных групп.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Когда на конечной стадии синтеза соединения примера использовали кислоту, такую как трифторуксусная кислота или уксусная кислота, например, когда трифторуксусную кислоту использовали для удаления нестойкой по отношению к кислоте защитной группы, содержащей трет-бутильную группу, или когда соединение очищали с помощью хроматографии с использованием элюента, который содержал такую кислоту, в некоторых случаях в зависимости от процедуры обработки, например, особенностей проведения сушки вымораживанием, соединение частично или полностью получали в форме соли использующейся кислоты, например, в форме соли с уксусной кислотой или соли с трифторуксусной кислотой. В названиях соединений примеров и структурных формулах такая содержащаяся трифторуксусная кислота или уксусная кислота не указана.

Полученные соединения обычно характеризовали с помощью спектроскопических данных и хроматографических данных, в частности, в помощь масс-спектров (МС) и/или спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР). При исследовании с помощью ЯМР для пиков приведены химический сдвиг δ (в млн.д.), количество атомов водорода (H), константа спин-спиновой взаимодействия J (в Гц) и мультиплетность (s: синглет, d: дублет, dd: двойной дублет, t: триплет, m: мультиплет; br: широкий). При исследовании с помощью МС приведены массовое число (m/e) пика молекулярного иона (M) или родственного иона, такого как ион (M+1), т.е. протонированного молекулярного иона (M+H), или иона (M-1), который образовался в соответствии с использованной методикой ионизации. Обычно методикой ионизации являлась ионизация электрораспылением (ES+ или ES-).

Аббревиатуры:

ДХМ - дихлорметан;

диоксан - [1,4]диоксан;

ДМФ - N,N-диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

EtOAc - этилацетат;

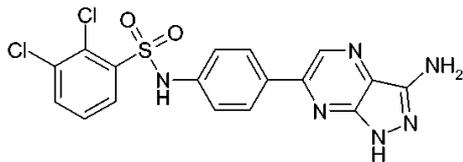
iPrOH - изопропанол;

MeCN - ацетонитрил;

КТ - комнатная температура (от 20 до 25°C);

ТФК - трифторуксусная кислота.

Пример 1. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



(i) 2,3-Дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

Искомое соединение получали путем добавления 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида (11,2 г) и 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина (10,0 г) в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки, затем 200 мл сухого ДХМ и 4,1 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем охлаждали в бане со льдом и реакцию останавливали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли и водную фазу подкисляли 2 М водным раствором хлористо-водородной кислоты и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия и выпаривали и получали неочищенный продукт. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении дала 2,3-дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 15,11 г (77%).

МС (ES-): m/e = 426,1 (M-H).

(ii) 2,3-Дихлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

2,3-Дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид (5,78 г)

добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 3,5-дихлорпиразин-2-карбонитрил (2,35 г), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$) (791 мг) и карбонат цезия (13,2 г), затем добавляли 100 мл диоксана и 10 мл воды и смесь при перемешивании нагревали при 100°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные водные фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении давала 2,3-дихлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид в виде светло-коричневого вспененного вещества. Выход: 4,32 г (73%).

МС (ES⁻): m/e = 436,0 (M-H).

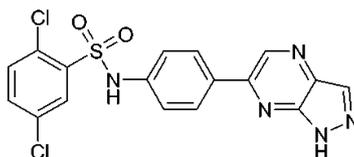
(iii) N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид.

2,3-Дихлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид (1,0 г) суспендировали в смеси 5 мл iPrOH и 5 мл 35% гидразина в воде при комнатной температуре и в герметичном сосуде при перемешивании нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и промывали водой и после сушки в вакууме получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 536 мг (54%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 5,67 (шир.с, 2H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=1,4, 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,11 (дд, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 12,30 (с, 1H).

МС (ES⁺): m/e = 435,2 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 2. 2,5-Дихлор-N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид-гидрохлорид



(i) 2,5-Дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

К раствору 10 г 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина в 100 мл ДХМ и 4 мл пиридина добавляли 11,6 г 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью n-гептан/EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 17,9 г.

(ii) 2,5-Дихлор-N-[4-(6-хлор-5-формилпиразин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

Раствор 100 мг 3,5-дихлорпиразин-2-карбальдегида, 241 мг 2,5-дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамида и 552 мг карбоната цезия в 3,4 мл диоксана и 0,6 мл воды продували аргоном. Затем добавляли 33 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида и реакционную смесь нагревали при 100°C. Через 40 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. После фильтрования через картридж chem elut® при элюировании с помощью EtOAc растворители удаляли при пониженном давлении.

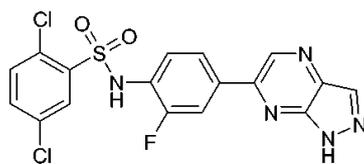
Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью n-гептан/EtOAc и в заключение метанолом. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 90 мг.

(iii) 2,5-Дихлор-N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид.

К раствору 90 мг 2,5-дихлор-N-[4-(6-хлор-5-формилпиразин-2-ил)фенил]бензолсульфонамида в 0,7 мл изопропанола добавляли 0,7 мл раствора гидразина (35% в изопропаноле) и реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при 120°C с помощью микроволнового излучения (аппарат Biotage Initiator™). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли уксусной кислотой (20%). Осадившийся продукт собирали фильтрованием и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой в виде твердого вещества, которое растворяли в 1 мл смеси вода/ацетонитрил. Добавляли 0,5 мл 1 М водного раствора хлористо-водородной кислоты и раствор повторно лиофилизировали и получали искомое соединение в виде 2,5-дихлор-N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамидгидрохлорида. Выход: 5,2 мг.

МС (ES⁺): m/e = 420,2 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 3. 2,5-Дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид-гидрохлорид



(i) 2,5-Дихлор-N-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

К раствору 1,5 г 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в 17 мл ДХМ и 0,5 мл пиридина добавляли 1,5 г 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью н-гептан/ЕtОAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 2,2 г.

(ii) 2,5-Дихлор-N-[4-(6-хлор-5-формилпиразин-2-ил)-2-фторфенил]бензолсульфонамид.

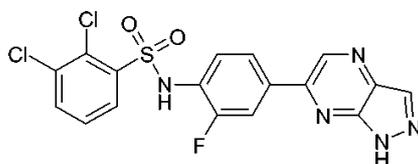
Раствор 100 мг 3,5-дихлорпиразин-2-карбальдегида, 252 мг 2,5-дихлор-N-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамида и 552 мг карбоната цезия в 3,4 мл диоксана и 0,6 мл воды продували аргоном. Затем добавляли 33 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) дихлорида и реакционную смесь нагревали при 100°C. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. После фильтрования через картридж chem elut® при элюировании с помощью EtOAc растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью н-гептан/ЕtОAc и в заключение метанолом. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 180 мг.

(iii) 2,5-Дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид.

К раствору 120 мг 2,5-дихлор-N-[4-(6-хлор-5-формилпиразин-2-ил)-2-фторфенил]бензолсульфонамида в 0,9 мл изопропанола добавляли 0,9 мл раствора гидразина (35% в изопропаноле) и реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при 120°C с помощью микроволнового излучения (аппарат Biotage Initiator™). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли уксусной кислотой (20%). Осадившийся продукт собирали фильтрованием. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали чистый продукт в форме его соли с трифторуксусной кислотой в виде твердого вещества, которое растворяли в 1 мл смеси вода/ацетонитрил. Добавляли 0,5 мл 1 М водного раствора хлористо-водородной кислоты и раствор повторно лиофилизировали и получали искомое соединение в виде гидрохлорида 2,5-дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамида. Выход: 2,2 мг.

МС (ES+): m/e = 438,2 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

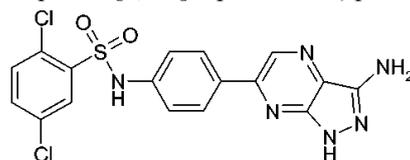
Пример 4. 2,3-Дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 3, с использованием 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): m/e = 438,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 5. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид



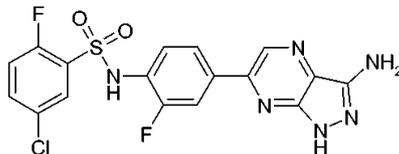
Искомое соединение получали с выходом 22% по методике, описанной в примере 1, с использованием 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, со-

держащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 7,28 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=2,5$, 8,6 Гц, 1H), 8,08 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,89 (с, 1H), 11,13 (с, 1H).

МС (ES+): $m/e = 434,9$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

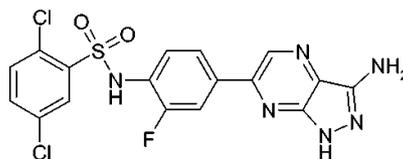
Пример 6. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали с выходом 6% по методике, описанной в примере 1, с использованием 5-хлор-2-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES+): $m/e = 437,0$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

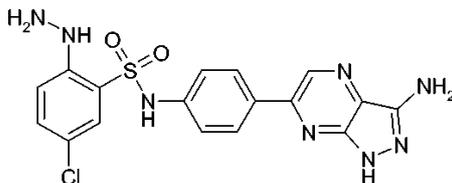
Пример 7. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид



Искомое соединение получали с выходом 5% по методикам, описанным в примере 1, с использованием 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES+): $m/e = 452,9$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

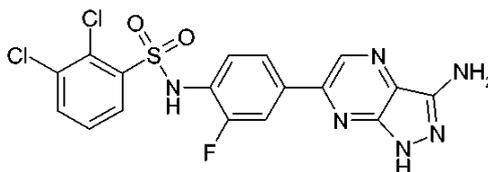
Пример 8. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-гидразинобензолсульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 431,0$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 9. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

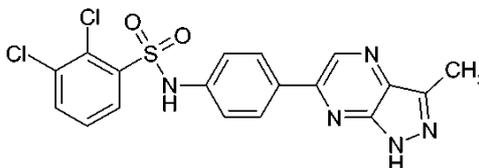


Искомое соединение получали с выходом 4% по методике, описанной в примере 1, с использованием 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламина в качестве исходного вещества. Вносили следующие

изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES⁺): m/e = 452,9 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 10. 2,3-Дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид



(i) 1-(3,5-Дихлорпиразин-2-ил)этанол.

3,5-Дихлорпиразин-2-карбальдегид (5,0 г) растворяли в сухом тетрагидрофуране (100 мл) в сосуде для проведения реакции, содержащем стержень для магнитной мешалки, в атмосфере аргона. Раствор охлаждали в бане со льдом и затем медленно добавляли 10,3 мл раствора метилмагнийбромид (3 M в тетрагидрофуране), поддерживая внутреннюю температуру в сосуде для проведения реакции равной ниже 5°C. После добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные водные фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали 1-(3,5-дихлорпиразин-2-ил)этанол в виде темно-коричневого масла. Выход: 5,23 г (96%).

(ii) 1-(3,5-Дихлорпиразин-2-ил)этанон.

5 г 1-(3,5-Дихлорпиразин-2-ил)этанола, полученного на стадии (i), растворяли в сухом ДХМ (100 мл) при комнатной температуре в сосуде для проведения реакции, содержащем стержень для магнитной мешалки и 80,7 мл раствора перйодинана Десса-Мартина (1,1,1-трис-(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он) (15% в ДХМ), смесь перемешивали в течение 30 мин, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении давала 1-(3,5-дихлорпиразин-2-ил)этанон в виде бесцветного масла. Выход: 1,9 г (38%).

(iii) N-[4-(5-Ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид.

1-(3,5-Дихлорпиразин-2-ил)этанон (200 мг) и 2,3-дихлор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид (448,3 мг), полученный, как в примере 1, добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид (61 мг) и карбонат цезия (1,0 г), затем добавляли 9 мл диоксана и 1 мл воды и смесь при перемешивании нагревали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении давала N-[4-(5-ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 230 мг (48%).

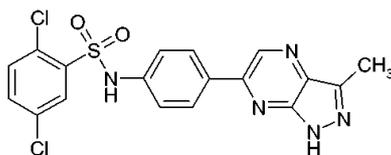
(iv) 2,3-Дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид.

N-[4-(5-Ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид (230 мг) суспендировали в смеси 2 мл iPrOH и 2 мл 35% гидразина в воде при комнатной температуре и при перемешивании в герметичном сосуде нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения (аппарат Biotage Initiator™) в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт. Очистка путем перекристаллизации из смеси ацетон-вода после сушки в вакууме давала искомое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 81,6 мг (38%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 2,54 (с, 3H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,13 (дд, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 9,07 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 13,57 (с, 1H).

МС (ES⁺): m/e = 434,0 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 11. 2,5-Дихлор-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид

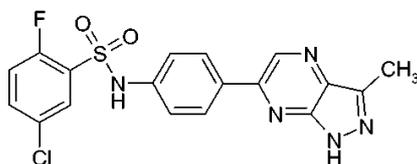


Искомое соединение получали с выходом 5% по методике, описанной в примере 10, с использованием 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 2,55 (с, 3H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=2,5, 8,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 9,08 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 13,57 (шир., 1H).

МС (ES $^+$): $m/e = 434,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 12. 5-Хлор-2-фтор-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид

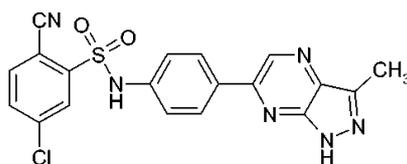


Искомое соединение получали с выходом 9% по методике, описанной в примере 10, с использованием 5-хлор-2-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 2,55 (с, 3H), 7,31 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,53 (дд, $J=8,6, 9,2$ Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,89 (дд, $J=2,7, 6,0$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 9,09 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 13,58 (шир., 1H).

МС (ES $^+$): $m/e = 418,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 13. 5-Хлор-2-циано-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид



(i) трет-Бутиловый эфир [4-(5-ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты.

1-(3,5-Дихлорпиразин-2-ил)этанон (2,2 г), полученный, как описано в примере 10, и (4-трет-бутоксикарбониламинофенил)бороновую кислоту (2,7 г) добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид (674 мг), и карбонат цезия (11,2 г), затем добавляли 100 мл диоксана и 10 мл воды и смесь при перемешивании нагревали при 100°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде темно-коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении давала трет-бутиловый эфир [4-(5-ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 2,44 г (61%).

(ii) трет-Бутиловый эфир [4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир [4-(5-ацетил-6-хлорпиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты (2,18 г) суспендировали в смеси 21 мл iPrOH и 21 мл 35% гидразина в воде при комнатной температуре и при перемешивании в герметичном сосуде нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, реакцию останавливали

насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт. Очистка путем растирания с кипящим EtOAc и последующее фильтрование давала трет-бутиловый эфир [4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,42 г (70%).

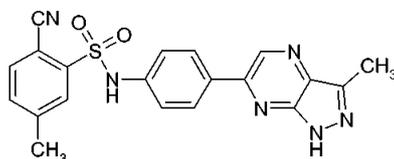
(iii) 5-Хлор-2-циано-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид.

В сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 179 мг трет-бутилового эфира [4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты, добавляли 3 мл 4н раствора хлорида водорода в диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в 3 мл пиридина и добавляли 131 мг 5-хлор-2-цианобензолсульфонилхлорида и смесь нагревали при 100°C в герметичном сосуде. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали и выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Выход: 24 мг (10%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 2,55 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,97 (дд, J=2,2, 8,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 9,10 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 13,58 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 425,2(M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 14. 2-Циано-5-метил-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид

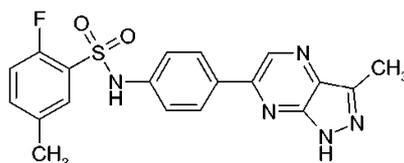


Искомое соединение получали с выходом 21% по методике, описанной в примере 13, с использованием 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида вместо 5-хлор-2-цианобензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 2,47 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,72 (дд, J=2,1, 7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 13,55 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 405,3 (M+H).

Пример 15. 2-Фтор-5-метил-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид

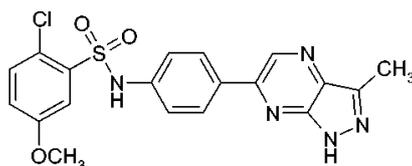


Искомое соединение получали с выходом 14% по методике, описанной в примере 13, с использованием 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида вместо 5-хлор-2-цианобензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 2,34 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (дд, J=8,6, 9,2 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,89 (дд, J=2,7, 6,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,6 Гц, 2H), 9,09 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 13,58 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 398,2 (M+H).

Пример 16. 2-Хлор-5-метокси-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид



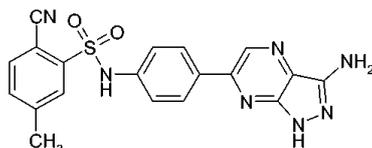
Искомое соединение получали с выходом 14% по методике, описанной в примере 13, с использованием 2-хлор-5-метоксибензолсульфонилхлорида вместо 5-хлор-2-цианобензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 2,54 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 7,21 (дд, J=3,1, 8,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 13,55

(шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 430,2 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 17. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метилбензолсульфонамид



(i) трет-Бутиловый эфир [4-(6-хлор-5-циано-пиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты.

Пианаколиновый эфир (4-трет-бутоксикарбониламинофенил)бороновой кислоты (8,26 г) добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 3,5-дихлорпирозин-2-карбонитрил (5,0 г), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид (1,68 г) и карбонат цезия (28,1 г), добавляли затем 100 мл диоксана и 10 мл воды и смесь при перемешивании нагревали при 100°C. Через 1 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде коричневого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента. Полученный продукт перекристаллизовали из метил-трет-бутилового эфира и после сушки в вакууме получали трет-бутиловый эфир [4-(6-хлор-5-циано-пиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 6,92 г (73%).

(ii) трет-Бутиловый эфир [4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты.

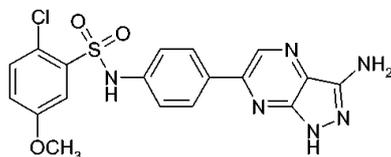
трет-Бутиловый эфир [4-(6-хлор-5-циано-пиразин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты (1,0 г) суспендировали в смеси 10 мл iPrOH и 10 мл 35% гидразина в воде при комнатной температуре и при перемешивании в герметичном сосуде нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения в течение 70 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и осадок отфильтровывали и промывали водой и после сушки в вакууме получали трет-бутиловый эфир [4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты в виде желтого твердого вещества. Выход: 815 мг (83%).

(iii) N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метилбензолсульфонамид.

В сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 180 мг трет-бутилового эфира [4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]карбаминовой кислоты добавляли 3 мл 4н раствора хлорида водорода в диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в 3 мл пиридина и добавляли 131 мг 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорид и смесь нагревали при 100°C в герметичном сосуде. Через 1 ч реакцию смесь охлаждали и выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Выход: 58 мг (20%).

МС (ES+): m/e = 406,2 (M+H).

Пример 18. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-6-ил)фенил]-2-хлор-5-метоксибензолсульфонамид

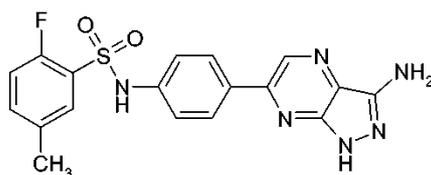


Искомое соединение получали с выходом 22% по методике, описанной в примере 17, с использованием 2-хлор-5-метоксибензолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.д.) = 3,82 (с, 3H), 7,22 (дд, J=3,0, 8,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,87 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 13,52 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 431,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

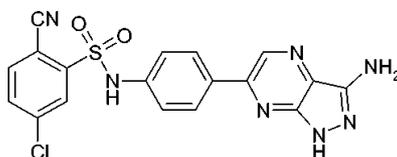
Пример 19. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензол-сульфонамид



К раствору 500 мг 6-(4-аминофенил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-иламингидрохлорида и 397 мг 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида в 4 мл ДХМ добавляли 0,16 мл пиридина и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью н-гептан/ЕtОAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 220 мг.

МС (ES+): m/e = 399,2 (M+H).

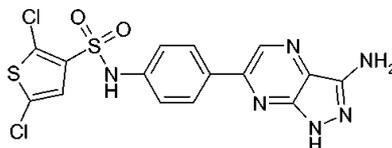
Пример 20. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-цианобензол-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике, описанной в примере 17, с использованием 5-хлор-2-цианобензолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

МС (ES+): m/e = 426,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 21. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлортиофен-3-сульфонамид

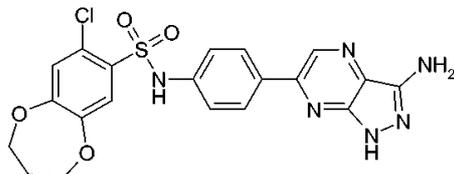


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,5-дихлортиофен-3-сульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.д.) = 7,30 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,91 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 12,3 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 441,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 22. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-8-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]диоксепин-7-сульфонамид

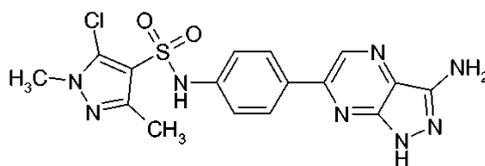


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 8-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]диоксепин-7-сульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.д.) = 2,13 (т, J=5, 6 Гц, 2H), 4,20 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,25 (т, J=5, 6 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,87 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,33 (шир., 1H).

МС (ES+): m/e = 473,2 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 23. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид

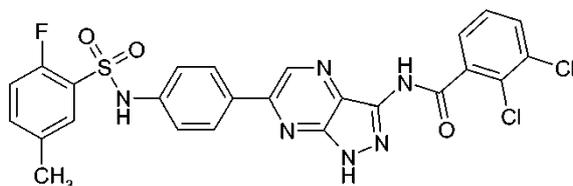


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-сульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 2,30 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 7,25 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,90 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 12,30 (шир., 1H).

МС (ES+): $m/e = 419,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 24. 2,3-Дихлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил]бензамид



(i) N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензолсульфонамид.

К раствору 500 мг 6-(4-аминофенил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-иламингидрохлорида и 397 мг 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида в 4 мл ДХМ добавляли 0,16 мл пиридина и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью *n*-гептан/ЕтОАс. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выход: 220 мг.

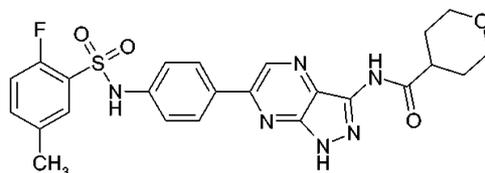
(ii) 2,3-Дихлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил]бензамид.

К раствору 70 мг N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензолсульфонамида в 0,5 мл пиридина добавляли 13 мг 2,3-дихлорбензоилхлорида и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через картридж chem elut® при элюировании с помощью ЕтОАс. После удаления растворителей при пониженном давлении неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Выход: 5 мг.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 2,33 (с, 3H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,80 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 9,29 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 12,40 (шир., 1H).

МС (ES+): $m/e = 571,3$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

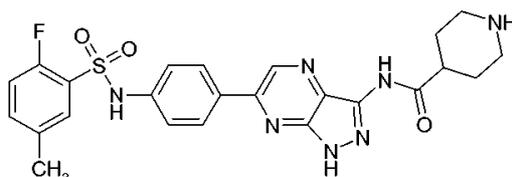
Пример 25. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил]тетрагидропиран-4-карбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием тетрагидропиран-4-карбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 511,2$ (M+H).

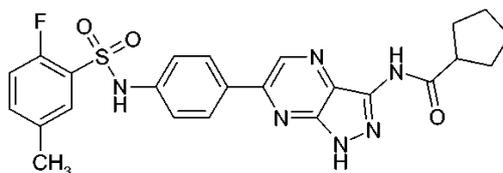
Пример 26. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием пиперидин-4-карбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 510,3$ (M+H).

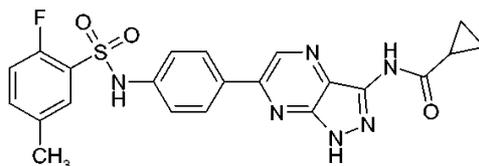
Пример 27. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]циклопентанкарбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием циклопентанкарбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES-): $m/e = 493,4$ (M-H).

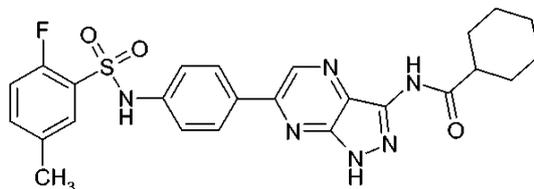
Пример 28. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]циклопропанкарбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием циклопропанкарбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 467,3$ (M+H).

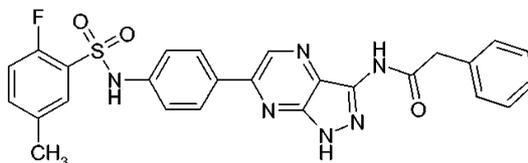
Пример 29. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]циклогексанкарбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием циклогексанкарбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 509,4$ (M+H).

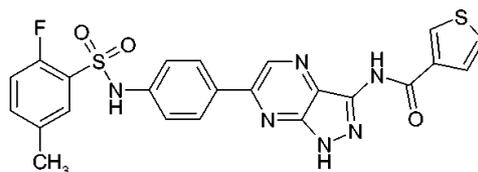
Пример 30. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]-2-фенилацетамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием 2-фенилацетилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 517,4$ (M+H).

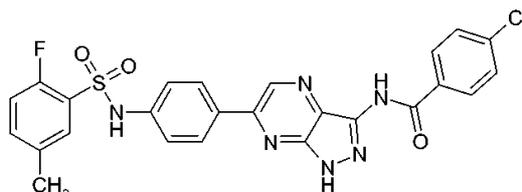
Пример 31. N-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]тиофен-3-карбоксамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием тиофен-3-карбонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 509,3$ (M+H).

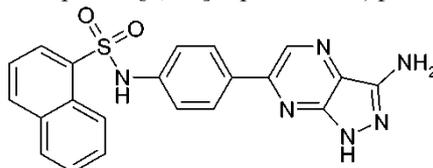
Пример 32. 4-Хлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-3-ил]бензамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 24, с использованием 4-хлорбензоилхлорида вместо 2,3-дихлорбензоилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 537,3$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

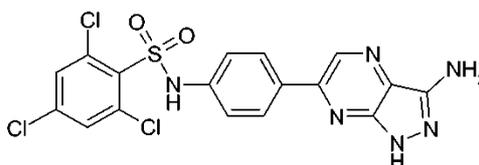
Пример 33. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]нафталин-1-сульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием нафталин-1-сульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 417,2$ (M+H).

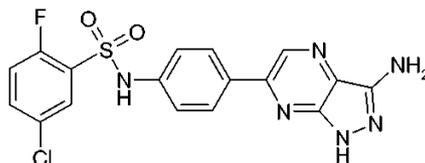
Пример 34. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-2,4,6-трихлорбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,4,6-трихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 470,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 35. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид

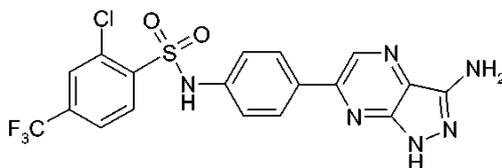


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 1, с использованием 5-хлор-2-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

^1H -ЯМР (ДМСO- d_6): δ (м.д.) = 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,91 (с, 1H), 11,10 (с, 1H).

МС (ES+): $m/e = 419,0$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

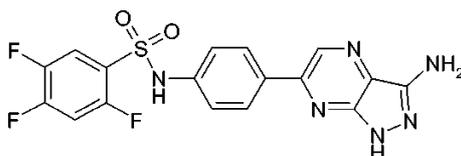
Пример 36. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 469,2$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

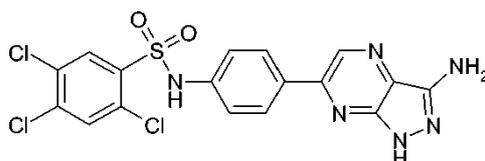
Пример 37. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-2,4,5-трифторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,4,5-трифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 421,1$ (M+H).

Пример 38. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид

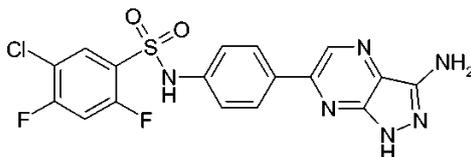


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,4,5-трихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 7,28 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,30 (шир., 1H).

МС (ES+): $m/e = 469,0$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 39. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонамид

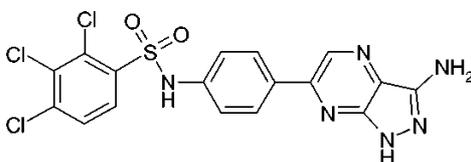


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,84 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,90 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 12,30 (шир., 1H).

МС (ES+): $m/e = 437,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 40. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-6-ил)фенил]-2,3,4-трихлорбензолсульфонамид

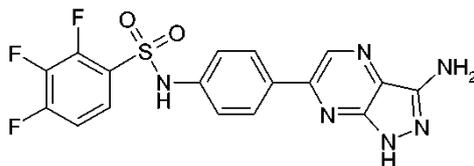


Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,3,4-трихлорбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-

метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 470,9$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

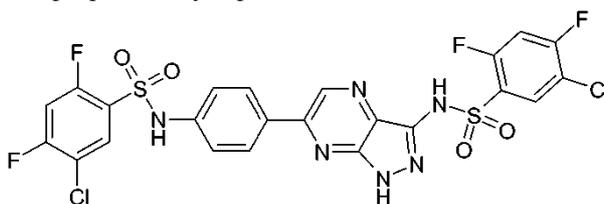
Пример 41. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трифторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,3,4-трифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES+): $m/e = 421,2$ (M+H).

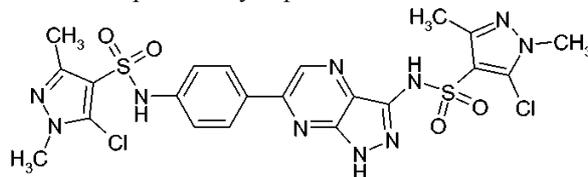
Пример 42. 5-Хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-2,4-дифторфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]фенил]-2,4-дифторбензолсульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 647,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

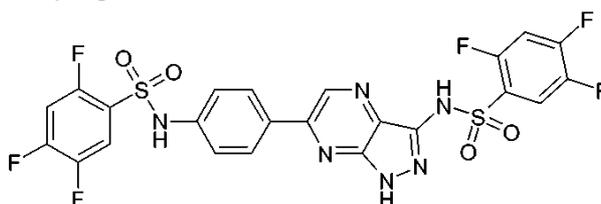
Пример 43. 5-Хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]фенил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]амида 5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфоновой кислоты.

МС (ES+): $m/e = 611,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

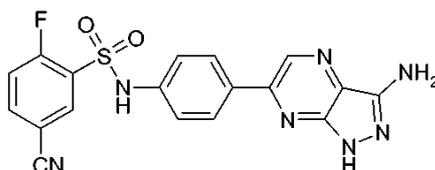
Пример 44. 2,4,5-Трифтор-N-[4-[3-[(2,4,5-трифторфенил)сульфониламино]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трифторбензолсульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 615,1$ (M+H).

Пример 45. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-циано-2-фторбензолсульфонамид



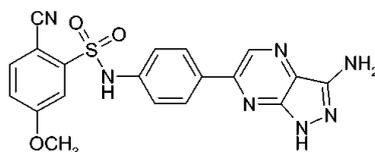
Искомое соединение получали с выходом 11% по методике, описанной в примере 17, с использованием 5-циано-2-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ (м.д.) = 5,70 (шир.с, 3H), 7,29 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,71 (м, 1H), 8,07 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,25 (м, 1H), 8,40 (дд, $J=1,9, 6,5$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 11,22 (с, 1H), 12,32 (с, 1H).

МС (ES+): m/e = 410,2 (M+H).

Пример 46.
метоксibenзолсульфонамид

N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-

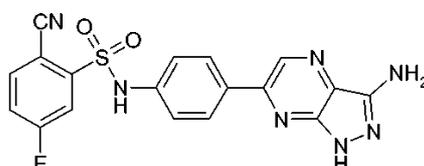


Искомое соединение получали с выходом 15% по методике, описанной в примере 17, с использованием 2-циано-5-метоксibenзолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.д.) = 3,89 (с, 3H), 5,70 (шир.с, 3H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=2,5, 8,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,88 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 12,32 (с, 1H).

МС (ES+): m/e = 422,3 (M+H).

Пример 47. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-фторбензолсульфонамид

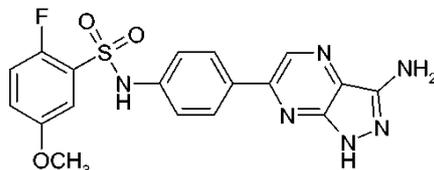


Искомое соединение получали с выходом 15% по методике, описанной в примере 17, с использованием 2-циано-5-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.д.) = 5,71 (шир.с, 3H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,96 (дд, J=2,6, 8,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,22 (дд, J=5,1, 8,6 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,27 (с, 1H), 12,33 (с, 1H).

МС (ES+): m/e = 410,2 (M+H).

Пример 48. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метоксibenзолсульфонамид

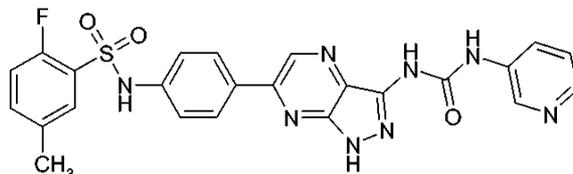


Искомое соединение получали с выходом 11% по методике, описанной в примере 17, с использованием 2-фтор-5-метоксibenзолсульфонилхлорида вместо 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.д.) = 3,79 (с, 3H), 5,68 (шир.с, 3H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,32-7,39 (м, 2H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,87 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 12,30 (с, 1H).

МС (ES+): m/e = 415,2 (M+H).

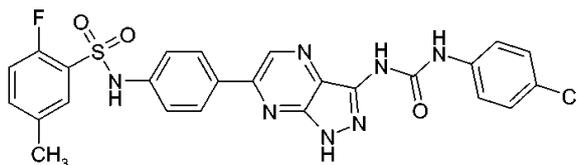
Пример 49. 1-[6-[4-[(2-Фтор-5-метилфенил)сульфонамино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]-3-(3-пиридил)мочевина



К раствору 25 мг N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензолсульфонамида в 0,5 мл диоксана добавляли 9 мг 3-изоцианатопиридина и 7 мг 1,3-диметилимидазолидин-2-она и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Выход: 2 мг.

МС (ES+): m/e = 519,3 (M+H).

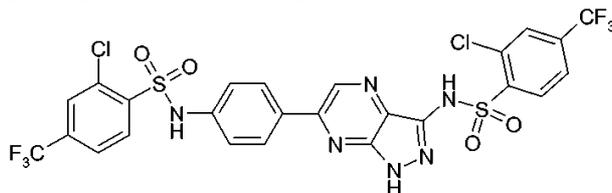
Пример 50. 1-(4-Хлорфенил)-3-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]мочевина



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 49, с использованием 1-хлор-4-изоцианатобензола вместо 3-изоцианатопиридина.

МС (ES+): $m/e = 552,2$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

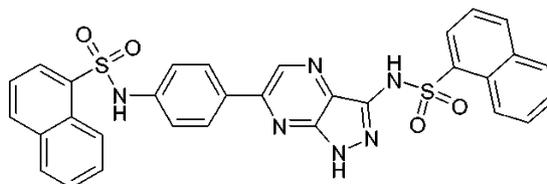
Пример 51. 2-Хлор-N-[4-[3-[[2-хлор-4-трифторметилфенил]сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 711,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

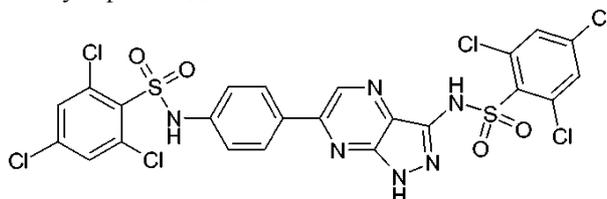
Пример 52. N-[6-[4-(1-Нафтилсульфониламино)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]нафталин-1-сульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]нафталин-1-сульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 607,3$ (M+H).

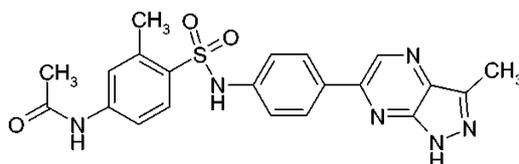
Пример 53. 2,4,6-Трихлор-N-[4-[3-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид



Искомый продукт выделяли в качестве побочного продукта при синтезе N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,6-трихлорбензолсульфонамида.

МС (ES+): $m/e = 710,1$ (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 54. N-[3-Метил-4-[[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]сульфамойл]-фенил]ацетамид

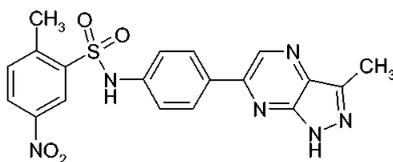


Искомое соединение получали с выходом 1% по методике, описанной в примере 10, с использованием 4-ацетиламино-2-метилбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества.

Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES+): $m/e = 437,2$ (M+H).

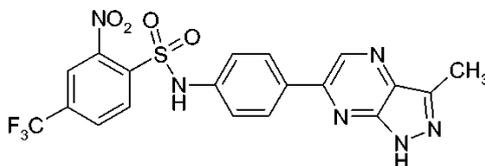
Пример 55. 2-Метил-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-нитробензолсульфонамид



Искомое соединение получали с выходом 18% по методике, описанной в примере 10, с использованием 2-метил-5-нитробензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующее изменение. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES+): $m/e = 425,2$ (M+H).

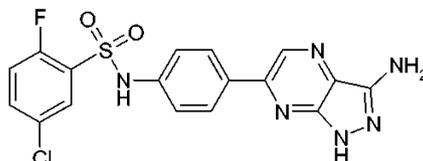
Пример 56. N-[4-(3-Метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-нитро-4-трифторметилбензолсульфонамид



Искомое соединение получали с выходом 5% по методике, описанной в примере 10, с использованием 2-нитро-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида вместо 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества. Вносили следующие изменения. Неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали искомое соединение в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

МС (ES+): $m/e = 479,1$ (M+H).

Пример 57. Гидрохлорид N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамида



(i) 5-Хлор-2-фтор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид.

5-Хлор-2-фторбензолсульфонилхлорид (10,5 г) и 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламин (10,0 г) добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки, затем добавляли 200 мл сухого ДХМ и 4,1 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем охлаждали в бане со льдом и реакцию останавливали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли и водную фазу подкисляли 2 М водным раствором хлористо-водородной кислоты и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия и выпаривали и получали неочищенный продукт. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после выпаривания растворителей при пониженном давлении давала искомое соединение в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 14,14 г (75%).

МС (ES-): $m/e = 410,2$ (M-H).

(ii) 5-Хлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид.

5-Хлор-2-фтор-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]бензолсульфонамид (709 мг) добавляли в сосуд для проведения реакции, содержащий стержень для магнитной мешалки и 3,5-дихлорпиразин-2-карбонитрил (300 мг), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид (Pd(dppf)₂Cl₂) (100 мг) и карбонат цезия (1,69 г), затем добавляли 6 мл диоксана и 1 мл воды и смесь при перемешивании нагревали при 100°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные водные фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный продукт в виде коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гептана в качестве элюента после

выпаривания растворителей при пониженном давлении давала 5-хлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид в виде коричневого вспененного вещества. Выход: 160 мг (22%).

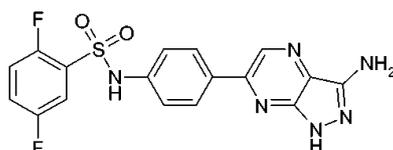
МС (ES⁻): m/e = 421,0 (M-H).

(iii) N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид.

5-Хлор-N-[4-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид (160 мг) суспендировали в смеси 1 мл iPrOH и 1 мл 35% гидразина в воде при комнатной температуре и при перемешивании в герметичном сосуде нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и неочищенную реакционную смесь выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18 колонка с обращенной фазой, элюирование смесью вода/MeCN в градиентном режиме с добавлением 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и после лиофилизации с водным раствором хлорида водорода получали 38 мг (22%) искомого соединения в виде гидрохлорида N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамида.

МС (ES⁺): m/e = 419,0 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

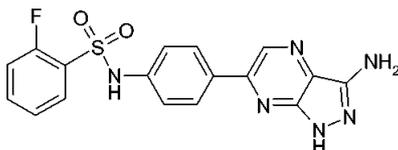
Пример 58. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2,5-дифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 403,2 (M+H).

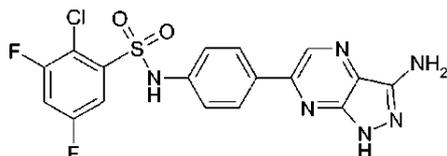
Пример 59. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 385,1 (M+H).

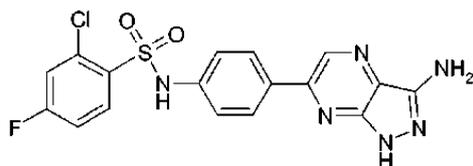
Пример 60. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3,5-дифторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлор-3,5-дифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 437,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

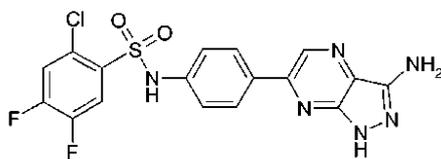
Пример 61. N-[4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-фторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 419,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

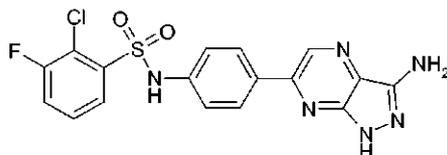
Пример 62. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 437,0 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

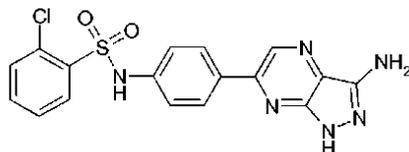
Пример 63. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3-фторбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлор-3-фторбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 419,0 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Пример 64. N-[4-(3-Амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлорбензолсульфонамид



Искомое соединение получали по методикам, измененным по сравнению с описанными в примере 19, с использованием 2-хлорбензолсульфонилхлорида вместо 2-фтор-5-метилбензолсульфонилхлорида.

МС (ES⁺): m/e = 401,1 (M+H), данные для содержащего хлор фрагмента.

Фармакологические исследования

Способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, ингибировать SGK-1 определяли путем исследования ферментативной активности путем влияния на способность изолированного фермента SGK катализировать перенос фосфата от АТФ к серин/треониновым остаткам меченого субстратного пептида и путем исследования с использованием клеток для изучения их влияния на функцию клеток. В одном из исследований с использованием клеток изучали зависимое от SGK-1 фосфорилирование гликогенсинтазы киназы 3beta (GSK3beta) в клетках U2OS, в другом, функциональном электрофизиологическом исследовании, изучали зависимую от SGK-1 активацию токов эпителиального Na⁺ канала (ENaC) в монослоях клеток А6 и в еще одном изучали гипертрофическую дифференциацию хондроцитов в хондрогенных клетках АТDC5 мышей.

А) Исследование ферментативной активности.

Ингибирующую активность соединений по отношению к сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназе 1 (SGK-1) изучали путем исследования фосфорилирования субстрата, предназначенного для определения способности изолированного фермента катализировать перенос фосфата от АТФ к серин/треониновым остаткам меченого флуоресцеином субстратного пептида с использованием рекомбинантного фермента SGK-1 человека, полученного в бакуловирусной системе (Biomol, Hamburg, Germany, Cat. No. 4-331). Синтезированный меченый флуоресцеином субстратный пептид содержал (5(6)-карбоксийфлуоресцеин)-RPRAAATF-NH₂. Фосфорилированный субстратный пептид и нефосфорилированный субстратный пептид разделяли с помощью использующей чипы технологии фирмы Caliper life science, основанной на микропотоках жидкостей. Все потоки жидкостей вводили в чипы с помощью вакуума порядка нескольких фунт/дюйм², действующего на канал, подающий жидкость из различных источников через взаимосвязанные каналы. Поскольку фосфорильные группы обладают зарядом, равным -2, под действием приводимого в действие давлением гидродинамического потока и приводимого в действие напряжением потока в электрическом поле пептидный субстрат, содержащий флуоресцентную метку, и продукт его фосфорилирования в период регистрации появляются в положении регистрации в разные моменты времени. Таким образом, метаболизм субстрата можно определить, как отношение площади пика продукта к сумме площади пика субстрата и площади пика продукта.

Реакцию фермента проводили в буфере, содержащем 25 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 2 mM ДТТ (дитиотреитол) и 0,03% бычьего сывороточного альбумина. Фермент предварительно

инкубировали с исследуемым соединением в течение 30 мин при 24°C. Реакцию киназы инициировали путем добавления смеси субстрата, содержащей субстратный пептид (конечная концентрация 1 мкМ) и АТФ (конечная концентрация 10 мкМ). После инкубирования в течение 60 мин при 37°C реакцию фермента останавливали путем добавления буфера, содержащего 100 мМ HEPES (pH 7,4) и 35 мМ ЭДТУ (этилендиаминтетрауксусная кислота).

Для определения ответа на дозу соединения 10 мМ исходный раствор ДМСО разводили и исследовали с помощью проводимой дважды группы исследований при 10 значениях с трехкратным разведением, начиная с конечной концентрации, равной 30 мкМ. Данные анализировали путем четырехпараметрической аппроксимации зависимости с фиксированным минимумом и максимумом, экспериментально определенным, как среднее значение для положительного и отрицательного контролей для каждого планшета. Значения IC₅₀ (в мкМ (микромоль/л)) для ингибирования SGK-1, полученные в этом исследовании, приведены в табл. 1.

Таблица 1
Значения IC₅₀ для ингибирования ферментативной активности SGK-1
приведенными в качестве примеров соединениями

Пример №	IC ₅₀ [мкМ]		Пример №	IC ₅₀ [мкМ]
1	0,003		15	0,002
2	0,439		16	0,002
3	0,496		35	0,001
4	0,419		42	0,413
5	0,005		43	1,050
6	0,002		45	0,047
7	0,002		46	0,002
8	0,196		58	0,015
9	0,003		59	0,022
10	0,013		60	0,031
11	0,002		61	0,018
12	0,004		63	0,021
13	0,003		64	0,014
14	0,003			

В) Исследование влияния на зависимое от SGK-1 фосфорилирование GSK3beta в клетках U2OS

Показано, что гликогенсинтаза киназа 3beta (GSK3beta) является мишенью фосфорилирования для SGK-1 (Sakoda, H., Gotoh, Y., Katagiri, H., Kurokawa, M., Ono, H., Onishi, Y., Anai, M., Ogihara, T., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Abe, M., Shojima, N., Kikuchi, M., Oka, Y., Hirai, H., Asano, T.; Differing roles of Akt and serum- and glucocorticoid-regulated kinase in glucose metabolism, DNA synthesis, and oncogenic activity. *J. Biol. Chem.* 278 (2003), 25802-25807). Способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, ингибировать ферментативную активность сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы 1 (SGK-1) определяли путем исследования с использованием клеток, в котором изучали зависимое от SGK-1 фосфорилирование GSK3beta в клетках U₂OS (ATCC HTB-96), сверхэкспрессирующих рекомбинантную SGK-1 и GSK3beta после трансфекции рекомбинантными вирусами VasMat.

Клетки U2OS выращивали в смеси 1:1 модифицированная по методике Дульбекко среда Игла/Ham's F12 и с добавлением 10% термически инактивированной фетальной телячьей сыворотки (FCS Gold) при 37°C, 7% CO₂ и относительной влажности, равной 95%. Клетки собирали и смешивали с вирусами VasMat, содержащими конструкции экспрессирования для SGK-1 человека (аминокислоты S61-L431 с заменой серина 422 на аспаргат) при MOI (множественность заражения), равной 50, и вирусы VasMat содержали конструкции экспрессирования для GSK3beta человека при MOI, равной 125. Суспензию клеток, смешанную с вирусами VasMat, высевали в 96-луночные планшеты μ CLEAR (Greiner) по 3×10⁴ клеток/луночка в 250 мкл среды. Для уменьшения фонового фосфорилирования GSK3beta с помощью АКТ добавляли 1 мкл селективного ингибитора Akt (конечная концентрация 2 мкМ). Добавляли 1 мкл раствора исследуемого соединения при 250× конечная концентрация. Клетки инкубировали при 37°C, 7% CO₂ и относительной влажности, равной 95%. Через 6 ч среду отсасывали и в течение 10 мин добавляли 50 мкл фиксирующего раствора (3,7% параформальдегида в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS)). После удаления фиксирующего раствора клетки делали проницаемыми путем добавления 200 мкл ПВТ (0,2% Triton X-100 в PBS) на лунку с выдерживанием в течение 5 мин. После удаления ПВТ клетки блокировали путем добавления 200 мкл блокирующего раствора (1% бычьего сывороточного

альбумина в PBS) на лунку. Блокирующий раствор удаляли и в течение 1 ч добавляли 50 мкл первичных антител (мышинные анти-phospho-GSK-3beta (Ser9) и мышинные анти-GSK-3beta). После трехкратной промывки клеток с помощью PBS добавляли 50 мкл вторичных антител (Alexa Fluor 594 козий антикроличий IgG и Alexa Fluor 488 козий антимышинный IgG) и инкубировали в течение 1 ч в темноте. После трехкратной промывки клеток с помощью PBS добавляли 200 мкл PBS. Сигналы флуоресценции измеряли с помощью ImageXpress MICRO (Molecular Devices). Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием отношения количества фосфорилированного GSK3beta к полному количеству GSK3beta для компенсации неспецифических эффектов и они приведены в табл. 2.

Таблица 2

Значения IC₅₀ для ингибирования зависящего от SGK-1 фосфорилирования GSK3beta в клетках U2OS приведенными в качестве примеров соединениями

Пример №	IC ₅₀ [мкМ]		Пример №	IC ₅₀ [мкМ]
1	1,4		14	2,9
5	0,63		15	2,4
6	2,1		16	1,5
7	2,6		35	0,69
12	1,5			

С) Функциональное электрофизиологическое исследование для изучения зависимой от SGK-1 активации токов ENaC в монослоях клеток А6.

SGK-1 подвергается повышающей регуляции в клетках А6 в ответ на индуцирование гипоосмотического шока (Alvarez de la Rosa et al.; J. Gen. Physiol. 124 (2004), 395-407). Вследствие индукции SGK-1 функция ENaC в плазме мембраны подвергнута повышающей регуляции и влияние ингибиторов SGK-1 на функциональную экспрессию ENaC на поверхности можно исследовать по технологии камеры Уссинга.

Материалы и методики для исследования клеток А6 в камере Уссинга.

Для экспериментов использовали линию клеток почек *Xenopus laevis* А6 (Rafferty, K. A.; Mass culture of amphibia cells: methods and observations concerning stability of cell type. In: Biology of Amphibian Tumors, edited by M. Mizell. New York: Springer-Verlag, 1969, p. 52-81). Клетки выращивали в матрасах для клеточных культур (Nunc) при 28°C в увлажненной атмосфере, содержащей 4% CO₂. Культуральная среда содержала смесь 7:3 среда Leibovitz's L-15 (Sigma-Aldrich)/Coon's (Sigma-Aldrich) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (РАА), 20% стерильной воды, 25 мМ NaHCO₃ (Sigma-Aldrich), 100 Ед./мл пенициллина (РАА) и 100 мкг/мл стрептомицина (РАА). Осмоляльность среды составляла 270 мосм/кг H₂O. Клетки отделяли с помощью аккутазы (РАА) и для проведения электрофизиологических исследований высевали в фильтрующие вставки Transwell® (сложный полиэфир с порами размером 0,4 мкм, Corning) при плотности, равной 0,4×10⁶ клеток/фильтр. Клетки выращивали в течение 7-10 дней и слитые монослои клеток А6 идентифицировали с помощью повторяющихся измерений сопротивления в клеточной культуральной среде с помощью омметра EVOM² (World Precision Instruments). Монослои, обладающие сопротивлением, равным >10 кОм, считали слитыми. Фильтры со слитыми клетками А6 переносили в непрерывно перфузируемую камеру Уссинга и электрофизиологические параметры измеряли в разомкнутом контуре с помощью трансэпителиального усилителя с фиксацией уровня (EP Design). Ток короткого замыкания (I_{sc}) рассчитывали по закону Ома. Раствор Рингера для исследований с помощью камеры Уссинга содержал: 122 ммоль/л (изоосмотический = 260 мОсм/кг H₂O) или 82 ммоль/л (гипоосмотический = 180 мОсм/кг H₂O); KHCO₃: 2,5 ммоль/л; CaCl₂: 1 ммоль/л; MgCl₂: 1 ммоль/л; глюкозу: 5 ммоль/л. Значение pH доводили до 8,2. Все измерения проводили при комнатной температуре. Амилорид, ингибитор (ENaC)-зависимого переноса ионов эпителиального Na⁺ канала использовали при концентрации, равной 25 мкМ.

Для изучения влияния ингибиторов SGK на опосредуемые с помощью ENaC трансэпителиальные токи монослои А9 сначала в течение 5 мин приводили в равновесие с изоосмотическим раствором Рингера и с люминальной, и с базилатеральной стороной слоя клеток. Амилорид наносили на люминальную сторону для определения базального зависимого от ENaC тока (I_{sc}^{basal}). Затем слой клеток с базилатеральной стороны в течение 10 мин перфузировали соединениями в изотоническом буфере или контрольным изотоническим буфером. Передачу сигналов SGK, приводящую у повышенной активности ENaC и последующему увеличению I_{sc}, стимулировали с помощью гипоосмотического раствора Рингера, в течение 45 мин воздействующего на обе стороны слоя клеток А6. Зависимые от ENaC I_{sc} после гипоосмотического шока (I_{sc}^{hypo}) определяли путем воздействия амилорида в конце эксперимента. Полные изменения чувствительного к амилориду I_{sc} рассчитывали по формуле ΔI_{sc} = I_{sc}^{hypo} - I_{sc}^{basal}. Экспериментальный протокол позволял выявлять и исключать соединения, оказывающие собственное влияние на ENaC, однако исследуемые соединения не оказывали прямое влияние на ENaC. Подавление ΔI_{sc} исследуемыми соединениями определяли относительно ΔI_{sc}, измеренного с контрольными монослоями, кото-

рые не обрабатывали исследуемым соединением. Значения IC_{50} определяли путем аппроксимации данных общим уравнением доза-ответ.

Для соединения примера 1 в этом исследовании значение IC_{50} найдено равным 2,1 мкМ.

Д) Исследование влияния на гипертрофическую дифференциацию хондроцитов в хондрогенных клетках ATDC5 мышей.

Исследование клеток ATDC5 использовали в качестве модели *in vitro* для изучения влияния соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, на гипертрофическую дифференциацию хондроцитов путем мониторинга степени экспрессии коллагена типа X (Col10a1) в качестве специфического маркера гипертрофии хондроцитов.

Основные положения.

Клетки ATDC5 представляют собой клональную линию клеток эмбрионов мышей, полученную из мультипотентных клеток тератокарциномы AT805 (Atsumi T., Miwa Y., Kimata K., Ikawa Y.; A chondrogenic cell line derived from a differentiating culture of AT805 teratocarcinoma cells. *Cell Differ. Dev.* 30 (1990), 109-116). Клетки могут подвергаться инсулин-зависимой дифференциации хондрогенных клеток, в культуре *in vitro* приводящей в течение 45 дней к выраженным стадиям дифференциации, начинающихся от недифференцированной субконфлюэнтной стадии и включающих последующие стадию конденсации, стадию образования узелков хряща и стадию кальцификации. Хондрогенную дифференциацию можно продемонстрировать путем определения экспрессии главного коллагена (Col2a1) и агрекана (AGC1) хряща и окрашивания глюкозаминогликана альциановым синим не позже, чем через 2 недели после иницированной инсулином дифференциации и за гипертрофической дифференциацией можно следить по экспрессии коллагена типа X (Col10a1), специфического маркера гипертрофии хондроцитов в течение 21 дней в культуре *in vitro*. (Shukunami C., Shigeno C., Atsumi T., Ishizeki K., Suzuki F., Hiraki Y.; Chondrogenic differentiation of clonal mouse embryonic cell line ATDC5 *in vitro*: differentiation-dependent gene expression of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor. *J. Cell. Biol.* 133 (1996):457-468). Известно, что фактор роста BMP-2 стимулирует дифференциацию клеток и может стимулировать раннюю и позднюю фазу дифференциации ATDC5 (Shukunami C., Ohta Y., Sakuda M., Hiraki Y.; Sequential progression of the differentiation program by bone morphogenetic protein-2 in chondrogenic cell line ATDC5. *Exp. Cell Res.* 241 (1998), 1-11). Тиреоидный гормон трийодтиронин (Т3) стимулирует гипертрофическую дифференциацию хондроцитов ростковой пластинки (Robson H, Siebler T, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR; Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology.* 141 (2000):3887-3897). Добавление BMP2 и Т3 может ускорять гипертрофическую дифференциацию ATDC5, что приводит к сильной индукции экспрессии Col10a1 в период 10-14 дней. Ингибиторы SGK, добавленные к дифференцирующимся клеткам ATDC5 в течение 14, и экспрессию гена Col10a1 исследовали количественно для изучения влияния на гипертрофическую дифференциацию хондроцитов.

Описание исследования с помощью клеток.

Клетки ATDC5 помещали в матрицы для клеточных культур площадью 300 см² в среду DMEM/Ham's F12 + 5% ФТС с добавлением 10 мкг/мл трансферрина человека, 30 нМ селенита натрия, 50 мкг/мл канамицина и выращивали при 37°C в среде, содержащей 5% CO₂ и 95% воздуха. Для иницирования дифференциации клеток 9,9×10⁴ клеток помещали в 24-луночные планшеты и выращивали в течение 2 дней. Среду заменяли на DMEM/Ham's F12 + 5% ФТС с добавлением 10 мкг/мл трансферрина человека, 30 нМ селенита натрия, 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты и 1 мкг/мл BMP2. Исследования повторяли трижды, соединения добавляли в 10% ДМСО и среду заменяли каждые 2-3 дня, включая добавляемые соединения. В день 7 после иницирования дифференциации клеток в качестве дополнительной добавки к культуре клеток использовали 1 мкМ Т3. Через 2 недели из культуры клеток выделяли РНК и превращали в кДНК (комплементарная ДНК) для изучения экспрессии генов с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном масштабе времени. Клетки подвергали лизису в 600 мкл буфера RLT (Qiagen) и полную РНК выделяли с помощью набора для выделения RNA-easy Mini RNA (Qiagen), который использовали в системе Qiascube (Qiagen) в соответствии с инструкциями поставщика. РНК выделяли в 30 мкл чистой воды и содержание РНК определяли с помощью УФ-спектроскопии (Nanodrop, Peqlab). Для синтеза кДНК 50 нг полной РНК подвергали обратной транскрипции с помощью набора для высокопроизводительной обратной транскрипции кДНК (Applied Biosystems, Product Number 4368813) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, методика заключалась в следующем: готовили 20 мкл реакционной смеси, содержащей 4 мМ dNTPs, случайные праймеры, ингибитор РНКазы и 1 мкл обратной транскриптазы MultiScribe, и инкубировали в течение 10 мин при 25°C, 120 мин при 37°C, 5 мин при 85°C.

Количественная ПЦР в реальном масштабе времени.

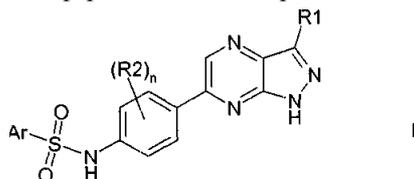
Реакцию Taqman Fast PCR проводили в объеме, равном 20 мкл, с использованием Taqman Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems, product number 4444965) и Taqman Gene expression assays для RPL37a (Applied Biosystems, product number Mm01253851_g1) в качестве гена "домашнего хозяйства" и Col10a1 (Applied Biosystems, product number Mm00487041_m1) для экспрессии коллагена типа X. Вкрат-

це, методика заключалась в следующем: 2 мкл продукта реакции кДНК объединяли с 10 мкл 2× Taqman Fast Advanced Master Mix, 1 мкл Taqman Gene Expression Assay, содержащего праймеры и меченого с помощью 5'-Fam зонда Taqman для малой бороздки в соответствии с инструкциями изготовителя в 96-луночных планшетах с быстрым циклическим изменением температуры. 40 Циклов амплификации проводили в системе Vii7 Real Time PCR System (Applied Biosystems) в течение 1 с при 95°C для денатурации и 20 с при 60°C для ренатурации/удлинения. Данные по флуоресценции собирали и преобразовывали в значения Ct характеристики экспрессии рассчитывали на основе сравнительной методики Ct (Nat. Protoc. 3 (2008), 1101-1108; Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method).

Для соединения примера 6 в этом исследовании ингибирования экспрессии коллагена типа X значение IC₅₀ найдено равным 0,559 мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



где Ag выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, -C(O)-N(R16)-R17, -CN, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R18;

R2 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -O-(C₃-C₇)циклоалкил, -O-(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил-, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ag, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-8-членное ненасыщенное кольцо, которое необязательно содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, необязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R16 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R17 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или

R16 и R17 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R16 и R17, необязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R18 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R19 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R20 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, необязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил;

R23 и R24 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил и -CN;

Het означает моноциклический 4-7-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

2. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

Ar выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14, (C₁-C₄)алкил и -(C₁-C₄)алкил-O-R18;

R2 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂, -C(O)-N(R23)-R24 и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое необязательно содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, необязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R18 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил и -(C₁-C₄)алкил(C₃-C₇)циклоалкил, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, необязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил и (C₃-C₇)циклоалкил;

R23 и R24 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

Het означает моноциклический 4-7-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

3. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1 и 2, где

Ar выбран из группы, включающей фенил и 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и присоединенный через кольцевой атом углерода, которые все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое обязательно содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R11 и R12, обязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, -(C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил, или

R19 и R20 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моноциклический 4-6-членный насыщенный гетероцикл, который в дополнение к атому азота, с которым связаны R19 и R20, обязательно содержит дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил и -CN;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 или 2 одинаковых или разных кольцевых гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

4. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где

Ar означает фенил, который является незамещенным или замещен одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R10;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R10 выбран из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, -O-(C₁-C₄)алкил, -N(R19)-R20, -N(R21)-N(R19)-R20, -N(R21)-C(O)-R22, -NO₂ и -CN, и

две группы R10, связанные с соседними кольцевыми атомами углерода в Ar, вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, могут образовать 5-7-членное ненасыщенное кольцо, которое необязательно содержит 1 или 2 атома кислорода в качестве кольцевых гетероатомов и которое является незамещенным или замещено одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, (C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R19 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R20 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R21 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R22 выбран из группы, включающей (C₁-C₄)алкил;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

5. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где

Ar выбран из группы, включающей 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразинофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 2,4,6-трихлорфенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,4,5-трихлорфенил, 5-хлор-2,4-дифторфенил, 2,3,4-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2-хлор-4-трифторметилфенил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил и 2-нитро-4-трифторметилфенил;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, (C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Het означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

6. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где

Ar выбран из группы, включающей 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 5-хлор-2-гидразинофенил, 5-хлор-2-цианофенил, 2-циано-5-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил, 5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил, нафталин-1-ил, 5-циано-2-фторфенил, 2-циано-5-метоксифенил, 2-циано-5-фторфенил, 2-фтор-5-метоксифенил, 4-ацетиламино-2-метилфенил, 2-метил-5-нитрофенил и 2-нитро-4-трифторметилфенил;

n выбран из группы, включающей 0 и 1;

R1 выбран из группы, включающей водород, -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15, -N(R13)-C(O)-NH-R14 и (C₁-C₄)алкил;

R2 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

R11 и R12 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R13 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил;

R14 и R15 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей (C₃-C₇)циклоалкил, фенил, (C₁-C₄)алкилфенил, Het и -(C₁-C₄)алкил-Het, где фенил и Het все являются незамещенными или замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей R30;

R30 выбран из группы, включающей галоген и (C₁-C₄)алкил;

Net означает моноциклический 5- или 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и который присоединен через кольцевой атом углерода;

где все циклоалкильные группы могут быть замещены одним или большим количеством одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, включающей фтор и (C₁-C₄)алкил;

все алкильные группы независимо от любых других заместителей, которые могут содержаться в алкильной группе, могут быть замещены один раз или более атомом фтора.

7. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где R1 выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₄)алкил.

8. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где R1 выбран из группы, включающей -N(R11)-R12, -N(R13)-C(O)-R14, -N(R13)-S(O)₂-R15 и -N(R13)-C(O)-NH-R14.

9. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-8, которое выбрано из группы, включающей

N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2,5-дихлор-N-[4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2,5-дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2,3-дихлор-N-[2-фтор-4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-гидразинобензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-2,5-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)-2-фторфенил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2,5-дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2,3-дихлор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 5-хлор-2-фтор-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 5-хлор-2-циано-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-циано-5-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-фтор-5-метил-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 2-хлор-5-метокси-N-[4-(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метилбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-5-метоксибензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метилбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-цианобензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дихлортиофен-3-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклопропанкарбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]тетрагидропиран-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклопентанкарбоксамид,
 2,3-дихлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]бензамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]циклогексанкарбоксамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]-2-фенилацетамид,
 N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]тиофен-3-карбоксамид,
 4-хлор-N-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил]бензамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]нафталин-1-сульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,6-трихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид,

N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид,
 5-хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-2,4-дифторфенил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]-2,4-дифторбензолсульфонамид,
 5-хлор-N-[4-[3-[(5-хлор-1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид,
 2,4,5-трифтор-N-[4-[3-[(2,4,5-трифторфенил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-циано-2-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-метоксибензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-циано-5-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-фтор-5-метоксибензолсульфонамид,
 1-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]-3-(3-пиридил)мочевина,
 1-(4-хлорфенил)-3-[6-[4-[(2-фтор-5-метилфенил)сульфониламино]фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]мочевина,
 2-хлор-N-[4-[3-[[2-хлор-4-трифторметилфенил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид,
 N-[6-[4-(1-нафтилсульфониламино)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-3-ил]нафталин-1-сульфонамид,
 2,4,6-трихлор-N-[4-[3-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфониламино]-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил]фенил]бензолсульфонамид,
 N-[3-метил-4-[[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]сульфамоил]фенил]ацетамид,
 2-метил-N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-нитробензолсульфонамид и
 N-[4-(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-нитро-4-трифторметилбензолсульфонамид.

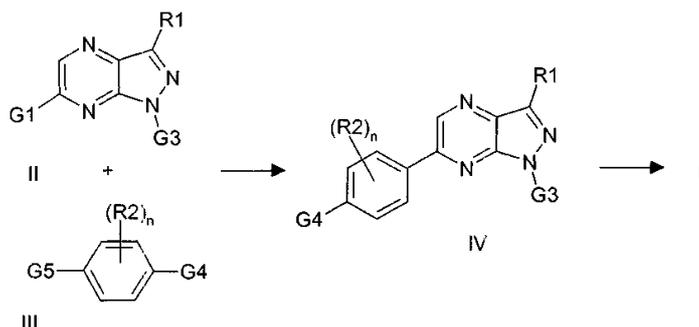
10. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, 7 и 8, которое выбрано из группы, включающей

N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3,5-дифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-3-фторбензолсульфонамид и
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлорбензолсульфонамид.

11. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9 при условии, что соединение формулы I не является одним из следующих соединений:

N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,6-трихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2-фторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трихлорбензолсульфонамид,
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2,3,4-трифторбензолсульфонамид и
 N-[4-(3-амино-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-6-ил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид,
 где исключенные соединения исключены в виде свободных соединений.

12. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-11



который включает реакцию соединения формулы II и соединения формулы III с получением соеди-

нения формулы IV и превращение соединения формулы IV в соединение формулы I, где R1, R2 и n в соединениях формул II, III и IV определены, как в соединении формулы I, или функциональные группы находятся в защищенной форме, группа G1 в соединении формулы II означает галоген или сульфонилоксигруппу, группа G3 в соединениях формул II и IV означает водород или защитную группу, группа G4 в соединениях формул III и IV означает группу формулы Ar-S(O)₂-NH-, в которой Ar определен, как в соединении формулы I, или функциональные группы находятся в защищенной форме, или G4 означает аминогруппу, защищенную аминогруппу, и группа G5 в соединении формулы III означает триалкилстанильную группу или группу бороновой кислоты, группу эфира бороновой кислоты или группу циклического эфира бороновой кислоты.

13. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства для ингибирования сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK).

14. Фармацевтическая композиция для ингибирования сывороточной и регулируемой глюкокортикоидами киназы (SGK), содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для лечения дегенеративных нарушений составов, дегенеративных изменений хряща, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза, воспалительных процессов, боли, опухолей или инфарктов головного мозга.

16. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хряща, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза, воспалительных процессов, боли, опухолей или инфарктов головного мозга.

