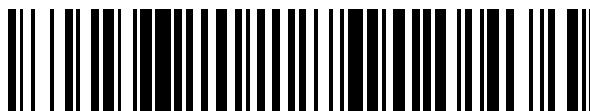


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 101**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/635	(2006.01)	
A61K 31/5025	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	
A61K 31/444	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2014** **PCT/CN2014/000600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014** **WO14201857**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2014** **E 14813825 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 3012259**

54 Título: **Compuestos de piridina heterocíclicos de cinco miembros y método de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

19.06.2013 CN 201310245354

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2021

73 Titular/es:

**SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (50.0%)
555 Zu Chong Zhi Road, Zhangjiang, Pudong
Shanghai, 201203, CN y
SHANGHAI HAIHE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**SHEN, JINGKANG;
GENG, MEIYU;
DING, JIAN;
XIONG, BING;
AI, JING;
MA, YUCHI;
WANG, XIN;
PENG, XIA;
CHEN, YUELEI;
CHEN, DANQI;
MENG, TAO;
MA, LANPING y
JI, YINCHUN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 802 101 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridina heterocíclicos de cinco miembros y método de preparación y uso de los mismos

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a una clase de compuestos de piridina fusionados con heterociclos de cinco miembros que tienen actividad inhibidora contra la proteína tirosina quinasa, particularmente c-Met, así como a sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, proceso para producir los mismos, composiciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos y el uso de dichos compuestos como inhibidores contra la proteína tirosina quinasa, particularmente como inhibidores contra c-Met, así como el uso de los mismos en la preparación de medicamentos para prevenir y/o tratar enfermedades proteicas y tumores asociados con proteína tirosina quinasa anormal.

15 Antecedentes

Según los datos publicados por el Ministerio de Salud sobre las principales causas de muerte entre los residentes urbanos y rurales chinos durante 2007–2012, las tres principales causas de muerte entre los residentes urbanos son el cáncer maligno, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades cardíacas, mientras que las tres principales causas de muerte entre los residentes rurales se encuentran tumores malignos, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades respiratorias, en las que la mortalidad por cáncer maligno aumenta constantemente. En consecuencia, el cáncer maligno se ha convertido en la principal causa de muerte de los residentes chinos, y su desarrollo se está acelerando.

En los últimos años, junto con la profundización de la investigación en ciencias de la vida y el rápido progreso, el receptor de tirosina quinasa, que exhibe una activación aberrante en el cáncer, se ha convertido en un objetivo importante en la investigación y el desarrollo de medicamentos contra el cáncer debido a los papeles críticos que desempeñan en la tumorigénesis, la invasión y metástasis, farmacorresistencia, etc.

Las proteínas tirosina quinasas (PTK) están estrechamente relacionadas con el desarrollo y progresión tumoral. La hiperactividad de la proteína tirosina quinasa puede provocar la activación de las vías de señalización aguas abajo, a su vez, conducir a la diferenciación celular, la proliferación, la migración y la inhibición de la apoptosis y, eventualmente, dar lugar a la formación de tumores y metástasis. [Top Med Chem, 2007 (1): 83– 132]. En consecuencia, el inhibidor de la proteína tirosina quinasa se ha convertido en uno de los fármacos anticancerígenos de más rápido crecimiento, con una serie de inhibidores de proteínas de tirosina quinasa de molécula pequeña que incluyen lapatinib, sunitinib, crizotinib y similares comercializados a fines de 2012. En comparación con los fármacos anticancerígenos citotóxicos convencionales, estos fármacos exhiben una selectividad mejorada, mayor eficacia, menos efectos secundarios y se han convertido en el punto de acceso en la investigación de fármacos anticancerígenos.

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) c-Met es un miembro importante de la familia de receptores de tirosina quinasa. El HGF se sobreexpresa y se activa de manera anormal en la mayoría de los cánceres y algunos sarcomas, estrechamente asociado con un mal pronóstico en pacientes con cáncer, como cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de riñón, glioma, cáncer de tiroides, melanoma, etc. Tras la activación a través de la interacción con HGF o de otro modo, c-Met induce la proliferación de células tumorales y la resistencia a la apoptosis, promueve la migración, invasión y angiogénesis de las células tumorales (Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 504–516; Nat Rev Cáncer. 2012; 12 (2): 89–103). A diferencia de otras quinasas, c-Met, un nodo crítico en las vías de señalización del tumor, puede interactuar con otras moléculas asociadas al tumor en la superficie celular para activar y aumentar los efectos relacionados con el tumor a través de la reticulación y promover el desarrollo del tumor y la metástasis (Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 504–516.). Además, la activación anormal de HGF/c-Met está estrechamente asociada con la resistencia a los inhibidores contra EGFR, HER2 y B-Raf, así como con algunos fármacos quimioterapéuticos. (Science 2007, 316, 1039–1043; Clinical Cancer Research 2011, 17, 2260–2269; Nature 26 de julio de 2012; 487(7408): 500–4; British Journal of Cancer 2012, 107, 793–799). En consecuencia, la investigación dirigida a los inhibidores de c-Met se ha convertido en una frontera candente en las investigaciones de fármacos contra el cáncer.

Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de desarrollar un nuevo inhibidor de la proteína tirosina quinasa que tenga una nueva estructura, alta actividad y bajos efectos secundarios tóxicos. Como una proteína tirosina quinasa de tipo receptor, c-Met se expresa tanto en células normales como en células tumorales. La transducción normal de la señal de HGF/c-Met desempeña un papel importante en el desarrollo embrionario y la reparación de los tejidos, mientras que la transducción anormal de la señal de HGF/c-Met está estrechamente asociada con la tumorigénesis, especialmente con invasión y metástasis (Gao GF, Vande Woude GF. HGF/SR-Met signaling in tumor progression, Cell Res, 2005, 15(1): 49–51). La sobreexpresión de c-Met se encuentra en el carcinoma hepatocelular humano, colangiocarcinoma, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, mesotelioma pleural, etc., especialmente en tumores metastásicos. Su papel puede incluir impactar la adhesión de las células tumorales, promover la degradación de la matriz extracelular, inducir la angiogénesis y promover la proliferación celular. Todo esto indica que c-Met es un objetivo importante para la terapéutica del cáncer. Actualmente, el bloqueo de la transducción de señales HGF/c-Met es una estrategia importante para la terapia antitumoral. Dado que los inhibidores de c-Met, especialmente los inhibidores de moléculas pequeñas

- como fármacos contra el cáncer, se encuentran principalmente en estudios clínicos y aún no se han comercializado, y los fármacos de anticuerpos a menudo son más caros, hay un amplio espacio disponible para el desarrollo de estos inhibidores. En consecuencia, la quinasa c-Met es un objetivo prometedor para la investigación de fármacos contra el cáncer. Aunque muchos inhibidores se desarrollan contra esta vía de señalización, sus estructuras son bastante limitadas.
- 5 Esta solicitud diseña una nueva clase de compuestos de piridina fusionados con heterociclos de 5 miembros y descubre que poseen una actividad inhibidora de c-Met deseable.

Resumen de la invención

- 10 Un objetivo de esta solicitud es proporcionar una clase de compuestos de piridina fusionados con heterociclo de 5 miembros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Al tener las estructuras que se muestran en las fórmulas a continuación, dichos compuestos son inhibidores de la proteína tirosina quinasa, particularmente eficaces en la inhibición de c-Met.
- 15 Otro objetivo de esta solicitud es proporcionar un proceso para producir compuestos que tengan las estructuras mostradas en las fórmulas a continuación, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 Otro objetivo de esta solicitud es proporcionar un uso de compuestos que tienen las estructuras mostradas en las fórmulas a continuación, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de medicamentos que sirven como inhibidores de la proteína tirosina, particularmente, inhibidores de c-Met.
- 25 Otro objetivo adicional de esta solicitud es proporcionar un uso de compuestos que tienen las estructuras mostradas en las fórmulas a continuación, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de medicamentos para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, el cambio morfológico y la hiperquinesia relacionada a la proteína tirosina quinasa anormal in vivo, o enfermedades asociadas con la angiogénesis o metástasis de cáncer, particularmente, en la preparación de medicamentos para tratar o prevenir el crecimiento tumoral y la metástasis.
- 30 Aún otro objetivo de esta solicitud es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene las estructuras mostradas en la Fórmula II, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, como ingrediente activo, dicha composición farmacéutica puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 Aún otro objetivo de esta solicitud es proporcionar un uso de la composición farmacéutica anterior en la preparación de medicamentos para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, el cambio morfológico y la hiperquinesia relacionadas con la proteína tirosina quinasa anormal in vivo, o enfermedades asociadas con la angiogénesis o la metástasis del cáncer, particularmente, en la preparación de medicamentos para tratar o prevenir el crecimiento tumoral y la metástasis.
- 40 También se describe un método para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, el cambio morfológico y la hiperquinesia relacionadas con la proteína tirosina quinasa anormal in vivo y enfermedades relacionadas con la angiogénesis o metástasis de cáncer, en un sujeto que lo necesite. Dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura que se muestra en las
- 45 fórmulas a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura que se muestra en las fórmulas a continuación, un producto farmacéuticamente aceptable sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como ingrediente activo.

50 Breve descripción de los dibujos

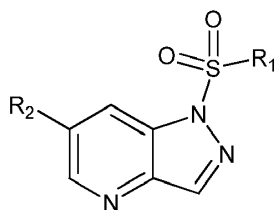
La Figura 1 muestra el efecto del compuesto según esta invención sobre el crecimiento de xenoinjerto EBC-1 de cáncer de pulmón humano en ratones desnudos.

- 55 La Figura 2 muestra el efecto del compuesto según esta invención sobre el crecimiento de xenoinjerto de células de glioblastoma maligno humano U87MG en ratones desnudos.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

- 60 En el primer aspecto, esta solicitud proporciona un compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros que tiene la estructura que se muestra a continuación en la Fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

65



(II)

en donde,

R₁ es C₆–C₂₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el sustituyente(s) en el grupo(s) sustituido(s) es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alquilcarbonilo, C₁–C₆ alcoxicarbonilo, –NR_aR_b, –C(O)(NR_aR_b), fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 4 de R₃, o heteroarilo de 4 a 7 miembros no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 4 a 7 miembros que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S sustituido con 1 a 4 de R₄;

R₂ es C₆–C₂₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el sustituyente(s) en el grupo(s) sustituido(s) es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o –NR_cR_d, C₁–C₆ sulfamido, –NR_aR_b, –C(O)R', morfolinilo, o piperidinilo no sustituido o sustituido con R";

R₃ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', o morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', o piperidinilo no sustituido o sustituido con C₁–C₆ alcoxicarbonilo;

R' es C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, o heterociclilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C₁–C₆ alquilo;

R" es C₁–C₆ alquilo, C₃–C₆ cicloalquilo, C₁–C₆ alquilcarbonilo, C₁–C₆ alcoxicarbonilo, C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo, o benzoilo no sustituido o sustituido donde el sustituyente se selecciona de halógeno, C₁–C₆ alquilo, y C₁–C₆ alquilo sustituido con halógeno;

R_a y R_b son cada uno independientemente H o C₁–C₆ alquilo;

R_c y R_d son cada uno independientemente H o C₁–C₆ alquilo; alternatively, R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterociclilo de 3 a 7 miembros

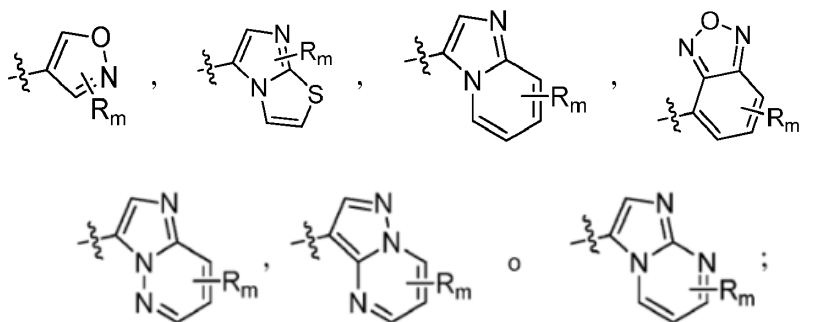
Para el propósito de esta invención, el término "alquilo" usado en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo saturado no sustituido o sustituido que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Preferiblemente, alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo sustituidos o no sustituidos. El término "arilo" usado en la presente se refiere al grupo cíclico de carbono aromático. Preferiblemente, arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, toliilo, xililo, cumenilo, naftilo, bifenilo y fluorenilo. Estos grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos. El término "heteroarilo" usado en la presente se refiere a heterociclilo aromático, que puede ser un grupo monocíclico o bicíclico. Preferiblemente, heteroarilo incluye, pero no se limita a, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indol, indolilo, isoindolilo, y similares. El término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o insaturado que contiene átomo(s) de carbono y 1 a 5 heteroátomo(s). Preferiblemente, heterociclilo en esta invención incluye, pero no se limita a, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo y piperidinilo. El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I. Preferiblemente, el halógeno es F, Cl y Br, y más preferiblemente, Cl y F. El término "sustituido" significa reemplazar uno o más, como 2 o 3, átomos de hidrógeno de un grupo con sustituyentes, por ejemplo, sustitución simple, sustitución doble o sustitución triple. Un experto en la técnica apreciará que, cuando se usa este término en la presente descripción, significa que cualquier medio específico de sustitución se describe explícita y específicamente, a menos que se indique lo contrario. En esta descripción, los sustituyentes expresados con la misma notación comparten la misma definición, a menos que se indique lo contrario.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R₁ es preferiblemente C₆–C₁₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, isoxazolilo, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que comprende de 2 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S (como imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, y similares). El sustituyente(s) en R₁ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₅ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, hidroxilo, C₁–C₅ alcoxi, C₁–C₅ alquilcarbonilo, C₁–C₅ alcoxicarbonilo, –NR_aR_b, –C(O)(NR_aR_b), fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 3 de R₃, o heteroarilo de 5 a 7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 5 a 7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S sustituido con 1 a 3 de R₄; en donde el heteroarilo es preferiblemente furanilo, tienilo, pirrolilo,

pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo (en donde R_a , R_b , R_f , R_3 , R_4 se definen como en cualquiera de las realizaciones anteriores o las realizaciones preferidas). Dichos sustituyentes pueden reemplazar cualquier hidrógeno en el grupo R_1 .

- 5 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R_2 es preferiblemente C_6 – C_{10} arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Específicamente, R_2 se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, cis(s)-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxapinanilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzooxazolilo, 2H-1-benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzooxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tienilo, benzoimidazolilo. Más preferiblemente, R_2 se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, piridinilo, furanilo, tetrahidropiridina, 1,4-benzodioxanilo, isoquinolinilo. El sustituyente dentro del grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilenodioxo, C_1 – C_5 alquilo no sustituido o C_1 – C_5 alquilo sustituido con halógeno o $-NR_cR_d$, C_1 – C_5 sulfamido, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, morfolinilo, o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' (en donde R_c , R_d , R_e , R' , R'' son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores o realizaciones preferidas). Dicho sustituyente puede sustituir cualquier hidrógeno del grupo R_2 .
- 20 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R_3 es preferiblemente halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilenodioxo, C_1 – C_5 alquilo no sustituido o C_1 – C_5 alquilo sustituido con halógeno o morfolinilo, C_1 – C_5 alcoxi, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, o morfolinilo. R_4 es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_5 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, C_1 – C_5 alcoxi, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, o piperidinilo no sustituido o sustituido con C_1 – C_5 alcocarbonilo. R' es C_1 – C_5 alquilo, C_1 – C_5 alcoxi, $-NR_aR_b$, o heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido con halógeno o C_1 – C_5 alquilo. R'' es C_1 – C_5 alquilo, C_3 – C_6 cicloalquilo, C_1 – C_5 alquilcarbonilo, C_1 – C_5 alcocarbonilo, C_3 – C_6 cicloalquilcarbonilo, o benzoilo no sustituido o benzoilo sustituido con sustituyente(s) seleccionados de halógeno, C_1 – C_5 alquilo, y C_1 – C_5 alquilo sustituido con halógeno. R_a y R_b son cada uno independientemente H o C_1 – C_5 alquilo; R_c y R_d son cada uno independientemente H o C_1 – C_5 alquilo; alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterociclilo de 3–7 miembros.

R_1 es



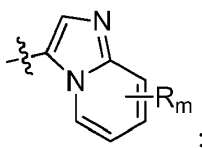
- 45 En donde, R_m es H, halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C_1 – C_4 alcoxi, C_1 – C_4 alquilcarbonilo, C_1 – C_4 alcocarbonilo, $-NR_aR_b$, $-C(O)(NR_aR_b)$, $-OC(O)-R_f$, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R_3 , o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 5–7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S que está sustituido con 1–3 de R_4 ; en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;
- 50 R_2 es C_6 – C_{20} arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 4–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el sustituyente(s) en dicho grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilenodioxo, C_1 – C_6 alquilo no sustituido o C_3 – C_6 cicloalquilo o C_1 – C_6 alquilo o C_1 – C_6 sulfamido, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, morfolinilo, o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' ;
- 55 R_3 es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_2 alquilenodioxo, C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C_1 – C_4 alcoxi, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, o 4-morfolinilo;
- R_4 es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, C_1 – C_4 alcoxi, $-NR_aR_b$, $-C(O)R'$, 4-piperidinilo, o 1-t-butoxicarbonilo-4-piperidinilo;
- 60 R' es C_1 – C_4 alquilo, C_1 – C_4 alcoxi, $-NR_aR_b$, o 4-metilpiperazinilo;
- R'' es C_1 – C_4 alquilo, C_3 – C_6 cicloalquilo, C_1 – C_4 alquilcarbonilo, C_1 – C_4 alcocarbonilo, C_3 – C_6 cicloalquilcarbonilo, o p-trifluorometilbenzoilo;
- R_a y R_b son cada uno independientemente H o C_1 – C_4 alquilo;
- 65 R_f es C_1 – C_6 alquilo o heteroarilo de 4–7 miembros no sustituido o heteroarilo de 4–7 miembros sustituido por halógeno o C_1 – C_6 alquilo, dicho heteroarilode 4–7 miembros se selecciona de furanilo, pirrolilo, tienilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, Preferiblemente, dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros tiene una estructura como se muestra arriba en la Fórmula II, en donde:

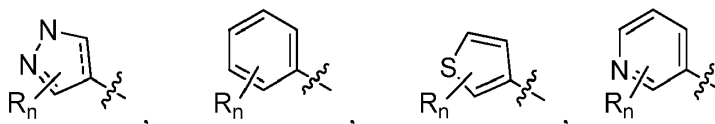
R_1 se selecciona de fenilo, naftilo, isoxazolilo, heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que comprende 2–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S (como imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, etc.). El sustituyente en el grupo sustituido es halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; no sustituido o C_1-C_5 alquilo no sustituido o sustituido por halógeno o morfolinilo; C_1-C_5 alcoxi; C_1-C_5 alquilcarbonilo; C_1-C_5 alcocarbonilo; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R_3 ; o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 5–7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S sustituido con 1–3 de R_4 , en donde dicho heteroarilo es preferiblemente furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo; R_2 es C_6-C_{10} arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o heterociclilo de 5–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde, el sustituyente en el grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4 alquilenodioxo; C_1-C_5 alquilo no sustituido o C_1-C_5 alquilo sustituido con halógeno o $-NR_cR_d$; C_1-C_5 sulfamido; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' ; R_3 es halógeno; nitro; ciano; C_1-C_4 alquilenodioxo; C_1-C_5 alquilo no sustituido o sustituido con nitrógeno o morfolinilo; C_1-C_5 alcoxi; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; o morfolinilo; R_4 es halógeno, nitro, ciano, C_1-C_5 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno; C_1-C_5 alcoxi; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; o piperidinilo no sustituido o sustituido con C_1-C_5 alcocarbonilo; R' es C_1-C_5 alquilo; C_1-C_5 alcoxi; $-NR_aR_b$; o heterociclilo de 5–6 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C_1-C_5 alquilo; R'' es C_1-C_5 alquilo; C_3-C_6 cicloalquilo; C_1-C_5 alquilcarbonilo; C_1-C_5 alcocarbonilo; C_3-C_6 cicloalquilcarbonilo; o benzoilo no sustituido o benzoilo sustituido con sustituyente(s) seleccionados de halógeno, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alquilo sustituido con halógeno; R_a y R_b son independientemente H o C_1-C_5 alquilo; R_c y R_d son independientemente H o C_1-C_5 alquilo; o, R_c y R_d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterociclilo de 3–7 miembros.

En otra realización de esta invención, dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros tiene una estructura como se muestra en la Fórmula II, en la que:

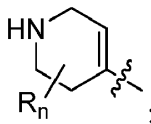
R_1 es



R_2 es



o



en donde, R_m es H, halógeno; nitro; hidroxilo; C_1-C_4 alcoxi; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R_3 ; o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 5–7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S sustituido con 1–3 de R_4 , en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;

R_n es H, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, dimetilamino, 4-morfolinilo, 1-aziridinilo, 1-azetidínilo, 1-tetrahidropirrolilo, 1-piperidinilo o 1-homopiperidinilo; C_1-C_4 alcoxi; C_1-C_4 sulfamido; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; 4-morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' ;

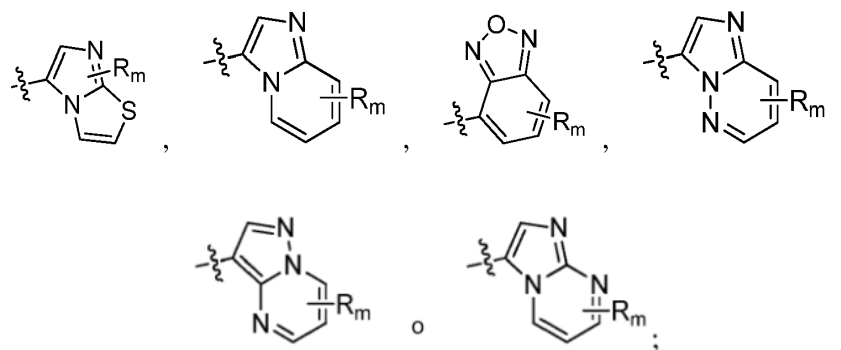
R' es C_1-C_4 alquilo; C_1-C_4 alcoxi; $-NR_aR_b$; o 4-metilpiperazinilo;

R'' es C_1-C_4 alquilo; C_3-C_6 cicloalquilo; C_1-C_4 alquilcarbonilo; C_1-C_4 alcocarbonilo; C_3-C_6 cicloalquilcarbonilo; o p-trifluorometilbenzoilo;

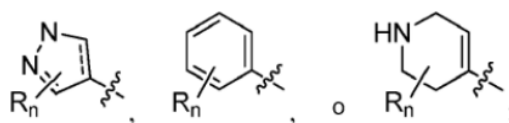
R_a y R_b son independientemente H, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 alquilcarbonilo.

En otra realización de esta invención, dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros tiene una estructura como se muestra en la Fórmula II, en la que:

R₁ es



R₂ es



en donde, R_m es H, halógeno; nitro; ciano; C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C₁–C₄ alcoxi; C₁–C₄ alquilcarbonilo; C₁–C₄ alcoxycarbonilo; –NR_aR_b; –C(O)(NR_aR_b); –OC(O)–R_f; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R₃; o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heteroarilo de 5–7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S sustituido con 1–3 de R₄, en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;

R_n es H, halógeno; C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, dimetilamino, 4–morfolinilo, 1–aziridinilo, 1–azetidino, 1–tetrahidropirrolilo, 1–piperidinilo o 1–homopiperidinilo; C₁–C₄ alcoxi; C₁–C₄ sulfamido; –C(O)R'; 4–morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'';

R₃ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₂ alquilenodioxo; C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C₁–C₄ alcoxi; –NR_aR_b; –C(O)R'; o 4–morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno; C₁–C₄ alcoxi; –NR_aR_b; –C(O)R'; 4–piperidinilo; o 1–t–butoxycarbonilo–4–piperidinilo;

R' es C₁–C₄ alquilo; C₁–C₄ alcoxi; –NR_aR_b; o 4–metilpiperazinilo;

R'' es C₁–C₄ alquilo; C₃–C₆ cicloalquilo; C₁–C₄ alquilcarbonilo; C₁–C₄ alcoxycarbonilo; C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo; o p–trifluorometilbenzoilo;

R_a y R_b son independientemente H, C₁–C₄ alquilo o C₁–C₄ alquilcarbonilo;

R_f es C₁–C₆ alquilo, o heteroarilo de 4–7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C₁–C₆ alquilo, dicho heteroarilo de 4–7 miembros se selecciona de furanilo, pirrolilo, tienilo.

Un experto en la técnica apreciará que cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, incluidas las realizaciones preferidas o las realizaciones más preferidas, pueden combinarse entre sí de cualquier manera para formar nuevas soluciones técnicas, tales soluciones técnicas se considerarán dentro del alcance de descripción explícita proporcionada en la presente descripción.

En una realización preferida de esta invención, dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros es un compuesto seleccionado del siguiente compuesto:

No.	Compuesto	Estructura
01 (compuesto de referencia)	1–(2–nitrobenenosulfonilo)–6–[(1–metil)–4–pirazolil]–1–H–pirrolo[3,2–b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
02 (compuesto de referencia)	3-(2-nitrobenzenosulfonilo)-5-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina	
03	1-(2-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
04	1-benzenosulfonilo-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
05	1-(3-fluorobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
06	1-(2-fluorobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
07	1-(4-fluorobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
08	1-(2-cianobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
09	1-(4-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
10	1-(3,4-dimetoxibencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
11	1-(3,5-dimetilisoxazolsulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
12	1-(2,4-difluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
13	1-(4-acetilbencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
14	1-(2-trifluorometilbencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
15	1-(4-trifluorometilbencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
16	1-(3-trifluorometilbencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
17	1-(4-metoxibencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
18	1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

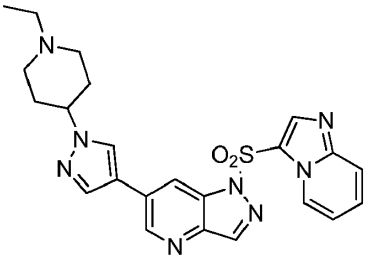
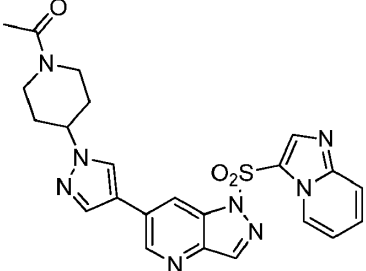
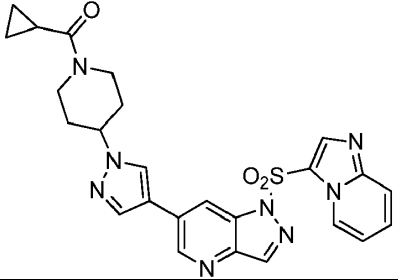
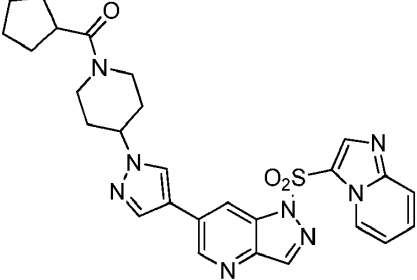
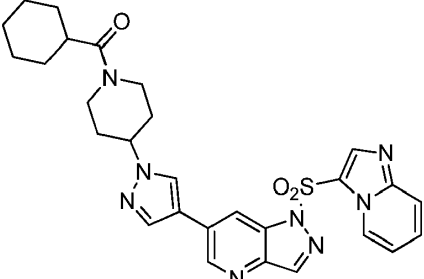
No.	Compuesto	Estructura
19	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
20	1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
21	1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
22	1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
23	1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
24	1-[(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
25	1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
26	1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
27	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
28	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
29	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-tienilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
30	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-piridinil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
31	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-furanil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
32	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
33	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2-naftil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

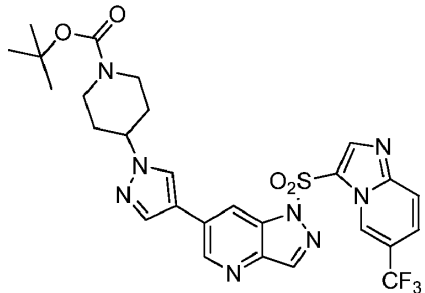
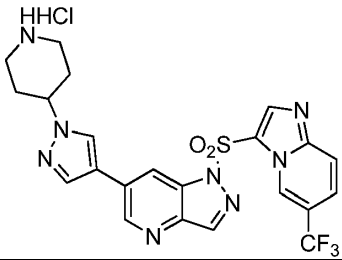
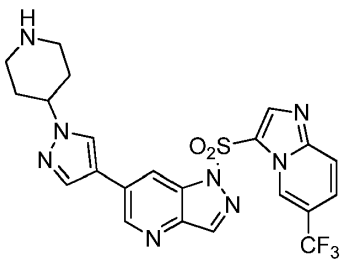
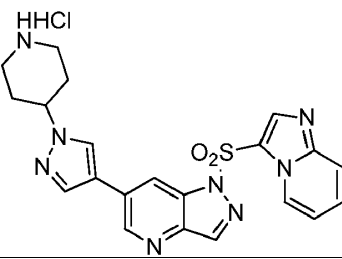
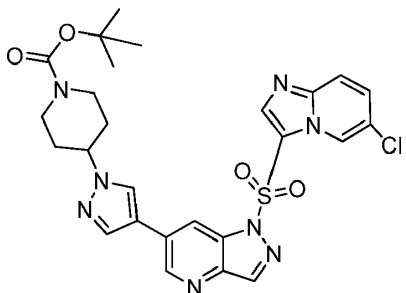
No.	Compuesto	Estructura
34	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-metilsulfamidofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
35	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
36	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[6-(1,4-benzodioxanilo)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
37	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
38	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
39	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-morfolinifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
40	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-acetilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
41	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
42	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-dimetilaminofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
43	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2,5-dimetoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
44	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
45	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
46	1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
47	1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
48 (compuesto de referencia)	1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirrol[4,3-b]piridina	
49	1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[[1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
50	cloruro de 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
51	1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
52	1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[[1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
53	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-etil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
54	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-acetil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
55	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
56	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclopentilcarbonil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
57	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclohexilcarbonil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
58	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-p-trifluorometil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
59	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-isopropil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
60	1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
61	1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
62	1-((6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
63	1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
64	cloruro de 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-(4-piperidinil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
65	1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-(4-piperidinil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
66	cloruro de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
67	1-[(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
68	1-[(6-[(1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil)]-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil]-6-[(1-(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil)]-4-pirazolil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
69	1-[(6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-(1-isopropil)-4-piperidinil)]-4-pirazolil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
70	1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
71	1-[(6-fenil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
72	1-[(6-(3-tiofeno)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
73	1-[(6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
74	1-[[6-(5-pirimidina)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
75	1-[[6-(4-morfolinilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
76	1-[[6-({1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
77	1-[[6-(4-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
78	1-[[6-(3-fluoro-4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
79	1-[[6-(4-isopropoxilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
80	1-[[6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
81	1-[[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
82	cloruro de 1-[[6-[(1-(4-piperidinil))-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
83	1-[[6-(3-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
84	1-[[6-(2-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
85	1-[[6-(4-dimetilaminofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
86	1-[[6-(3-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
87	1-[[6-(2,4-difluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
88	1-[[6-(3,4,5-trifluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
89	1-[[6-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
90	1-[[6-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
91	1-[[6-(4-morfolinometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
92	1-[[6-(4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
93	1-[[6-[6-(1,4-benzodioxanilo)]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
94	1-[[6-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	

No.	Compuesto	Estructura
95	1-[[6-(3-fluoro-4-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
96	1-[[6-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
97	1-[[6-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
98	1-[[6-[5-(1,2-metilenodioxifenil)]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
99	1-[[6-(2-fluoro-5-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
100	1-[[6-(3-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
101	1-[[6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	
102	1-[[6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(2-dimetilaminoetil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina]	

No.	Compuesto	Estructura
118	1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-fluorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
119	1-[(6-n-butilamino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
120	1-[(6-acetilamino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
121	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
122	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-isoquinolinilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
123	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(6-metoxi-2-naftil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
124	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-morfolinilofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
125	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
126	1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-metoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
127	1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
128	1-[(6-isobutiriloxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
129	1-[(6-furan-2-aciloxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
130	1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-etoxicarbonil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
131	1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-benzamido-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
132	1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-propionamido-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
133	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-benzamido-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
134	1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-metoxibenzamido)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
135	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-ciclopentil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
136	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
137	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-isopropil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
138	1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-etil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
139	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil))-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
140	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-([1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
141	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-([1-((1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil)]-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
142	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
143	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	
144	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina	

No.	Compuesto	Estructura
145	1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-((1-((1-isopropil)-4-piperidinil))-4-pirazolil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina	

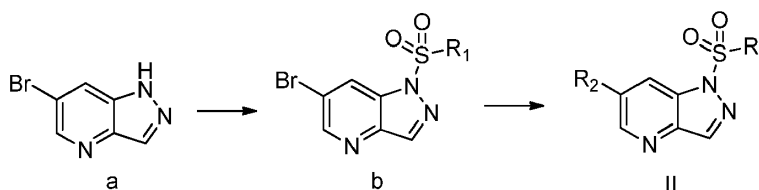
La sal farmacéutica de dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros según la presente invención se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (X) con ácido inorgánico o ácido orgánico, en donde dicho ácido inorgánico incluye hidrocloreto, hidrobromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y otros, dicho ácido orgánico incluye ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y otros.

La sal farmacéutica de dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros según la presente invención se puede producir disolviendo dicho compuesto en una solución de alcohol saturada por el ácido correspondiente y llevando a cabo la reacción, por ejemplo, el compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros de esta invención se puede disolver mediante una solución saturada de HCl en dioxano, agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente, filtrando para obtener la sal de hidrocloreto resultante.

Además, el compuesto de esta invención puede tener uno o más centros quirales. En esta circunstancia, el compuesto de esta invención también cubre diastereómero individual, racemato, así como enantiómero R y S individual. En esta descripción, cuando se divulga una mezcla de racemato, dos isómeros ópticos (incluyendo diastereómero y enantiómero) o estereoisómeros, cada uno sustancialmente libre del otro isómero, se divulgan explícitamente y se reivindican al mismo tiempo.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar un proceso para la producción de dicho compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, dicho proceso produce el compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros mediante rutas de reacción que se muestran en los esquemas a continuación, que pueden comprender las etapas como sigue;

Ruta de reacción I:



1) Hacer reaccionar un compuesto de partida a, sintetizado en referencia a solicitudes de patentes anteriores (WO2012056372; WO2010056999; WO201208778), con el cloruro de sulfonilo correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula b.

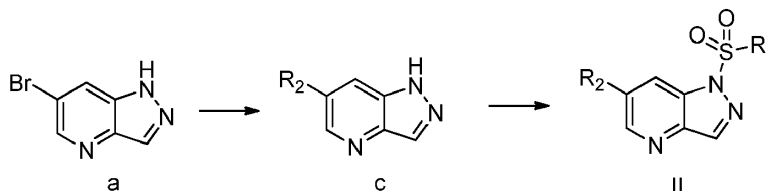
2) Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula b con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente en una reacción de acoplamiento catalizada por un catalizador metálico y bajo la acción de una base, de modo que se produce un compuesto de Fórmula II.

en donde, R₁ y R₂ se definen como anteriormente;

En la etapa 1) descrita anteriormente, la condición de reacción adecuada, para la reacción de condensación de sulfonamida entre dicho cloruro de sulfonilo correspondiente y el compuesto de partida a, es una elección de rutina para una persona experta en la técnica. Generalmente, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y otros pueden elegirse como el disolvente. La base es bien conocida por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen trietilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, t-butoxido de potasio y otros. En la etapa 2) descrita anteriormente, la condición adecuada para la reacción de acoplamiento que implica

el compuesto de Fórmula b es una elección de rutina para un experto en la técnica. El catalizador metálico es bien conocido por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen dicloruro de 1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno paladio (II), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de bis (acetonitrilo) paladio (II), y otros. La base es una base bien conocida por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , NaHCO_3 y otros.

Ruta de reacción II:

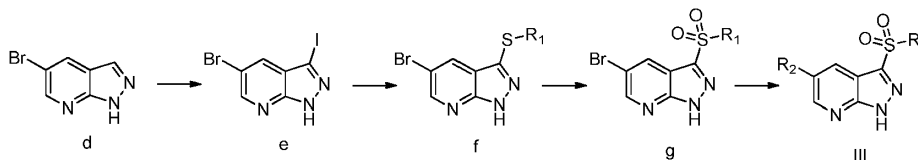


1) Hacer reaccionar un compuesto de partida a, sintetizado en referencia a solicitudes de patentes anteriores (WO2012056372; WO2010056999; WO201208778), con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente en una reacción de acoplamiento catalizada por catalizador metálico y bajo la acción de una base, de modo que se produce un compuesto de Fórmula c.

2) Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula c con el cloruro de sulfonilo correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula II.

En la etapa 1) descrita anteriormente, la condición adecuada para la reacción de acoplamiento que implica el compuesto de Fórmula a y el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente es una elección de rutina para una persona experta en la técnica. El catalizador metálico es bien conocido por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen dicloruro de 1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno paladio (II), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), dicloruro de bis (acetonitrilo) paladio (II), y otros. La base es una base bien conocida por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , NaHCO_3 y otros. En la etapa 2) descrita anteriormente, la condición de reacción adecuada, para la reacción de condensación de sulfonamida entre dicho cloruro de sulfonil correspondiente y el compuesto de Fórmula c, es una opción de rutina para un experto en la técnica. Generalmente, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y otros pueden elegirse como el disolvente. La base es bien conocida por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen trietilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, t-butoxido de potasio y otros.

Ruta de reacción III:



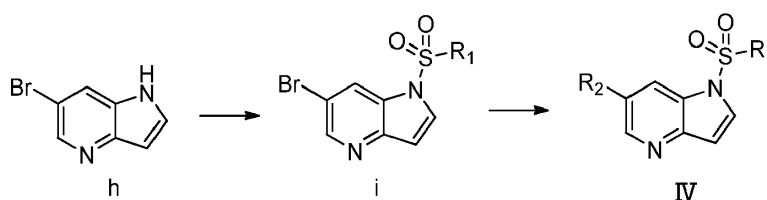
1) Someter el compuesto de partida d a una reacción de halogenación con yodo bajo la acción de una base para producir un compuesto e;

2) Someter el compuesto e a una reacción de acoplamiento catalizada por metal con el compuesto tiol correspondiente para producir el compuesto de Fórmula f;

3) Someter el compuesto de Fórmula f a la oxidación bajo la acción de un oxidante para producir un compuesto de Fórmula g;

4) Someter el compuesto de Fórmula g a una reacción de acoplamiento catalizada por metal con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente para producir el compuesto de Fórmula III; en donde, R_1 y R_2 se definen como anteriormente;

Ruta de reacción IV:

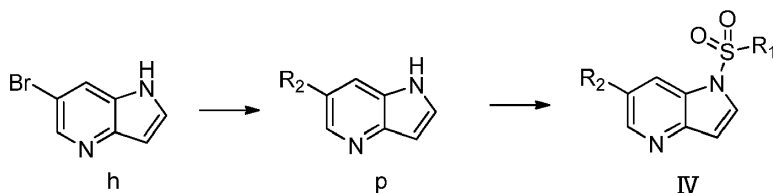


1) Hacer reaccionar un compuesto de partida h con el cloruro de sulfonilo correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula i.

2) Someter el compuesto de Fórmula i a una reacción de acoplamiento catalizada por metal con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula IV;

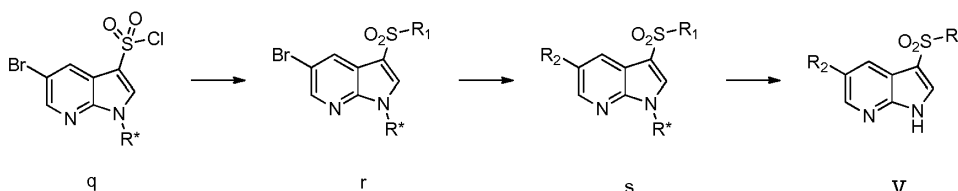
en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

Ruta de reacción V:



- 1) Someter un compuesto de partida h a una reacción de acoplamiento catalizada por metal con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula p;
 - 2) Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula p con el cloruro de sulfonilo correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula IV;
- en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

Ruta de reacción VI:



- 1) Hacer reaccionar un compuesto de partida q que tiene un grupo de protección R^* con la amina correspondiente bajo la acción de una base para producir el compuesto r.
- 2) Someter el compuesto de Fórmula r a una reacción de acoplamiento catalizada por metal con el ácido bórico o éster de ácido bórico correspondiente bajo la acción de una base para producir un compuesto de Fórmula s;
- 3) Eliminar el grupo de protección del compuesto de Fórmula s para producir un compuesto de Fórmula V.

en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente. El R^* es un grupo de protección para el átomo de N que es bien conocido por una persona experta en la técnica, los ejemplos no limitantes incluyen t-butoxicarbonilo, 2-nitrobenenosulfonilo, bencilo, y otros.

El alcance de esta invención cubre también cualquier producto intermedio nuevo descrito en la presente.

En un tercer aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de cualquier compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros descrito anteriormente, una o más sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es suficiente para inducir el efecto profiláctico o terapéutico deseado, tal como inhibir la proteína lisina quinasa y/o la actividad antitumoral, mientras que la cantidad particular variará con los factores conocidos por un experto en la técnica, como las propiedades físicas y químicas del compuesto y las características del vehículo, así como el régimen de dosificación a aplicar. Además, la composición farmacéutica de esta invención puede comprender además otros agentes activos, tales como otro inhibidor de lisina quinasa y / o sustancia antitumoral, para un efecto mejorado.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para esta invención incluyen, por ejemplo, sacáridos, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de grano de cacao; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como Tween; agentes humectantes, tales como dodecil sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agente para formación de comprimidos; estabilizadores; antioxidantes conservantes agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y solución tampón de fosfato.

La composición farmacéutica de esta invención se puede administrar en cualquier dosificación y modo convencionales.

El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o composición farmacéutica como se describió anteriormente pueden usarse para prevenir o tratar trastornos asociados con proliferación celular anormal, cambio morfológico e hiperquinesia relacionada con la proteína tirosina quinasa *in vivo* anormal, o enfermedades asociadas con angiogénesis o metástasis

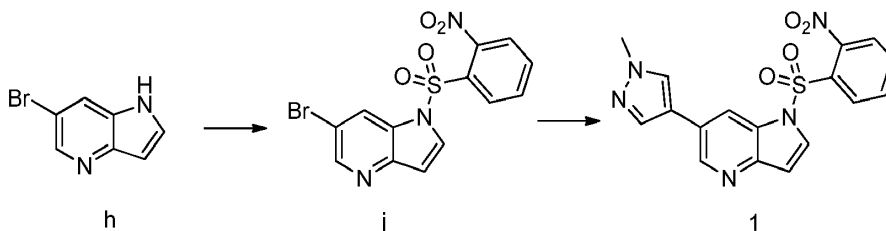
de cáncer, particularmente, enfermedades asociadas con la sobreexpresión o sobreactivación del receptor de la proteína tirosina quinasa c-Met, como cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, mesotelioma pleural, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer esofágico, cáncer de ovarios, cáncer renal, glioma, melanoma, etc.

Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se relaciona además con un método para prevenir o tratar trastornos asociados con la proliferación celular anormal, cambio morfológico e hiperquinesia relacionada con la proteína tirosina quinasa *in vivo* anormal, y enfermedades relacionadas con la angiogénesis o metástasis en un individuo que lo necesite, dicho método comprende administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del compuesto o composición farmacéutica de esta invención a dicho individuo. En una realización preferida, las enfermedades están asociadas con la sobreexpresión o sobreactivación del receptor de la proteína tirosina quinasa c-Met. Más preferiblemente, dicha enfermedad se selecciona de cánceres asociados con la sobreexpresión o sobreactivación del receptor de la proteína tirosina quinasa c-Met, como cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, mesotelioma pleural, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer esofágico, cáncer de ovarios, cáncer renal, glioma, y melanoma.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir específicamente la preparación de los compuestos de esta invención, y su actividad biológica como inhibidor contra la tirosina quinasa, particularmente c-Met, pero esta invención no se limita a estos ejemplos.

Las mediciones H-NMR se realizaron en Bruker AMX-300 o 400. La irradiación de microondas se llevó a cabo utilizando el reactor de microondas Biotage Initiator. Todos los disolventes para reacciones se purifican de acuerdo con métodos de rutina. El gel de sílice (malla 200-300 o malla 300-400) para cromatografía en columna fue fabricado por la sucursal de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. La cromatografía preparativa instantánea se realizó en Parallel Frac FR-260 de YAMAZEN, Japón. La placa de cromatografía de capa fina y la placa preparativa HSGF-254 son fabricadas por Jiangyou Silica Development Co., Ltd. de Yantai. Todos los disolventes eran de disolventes de grado analítico. Todos los reactivos fueron comprados de Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. El desarrollo del color se realizó mediante yodo, fluorescencia ultravioleta, y otros. La eliminación del disolvente orgánico por evaporación a presión reducida se realizó en un evaporador rotativo.

Ejemplo 1: Preparación de 1-(2-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirroló[3,2-b]piridina



Etapla 1: Preparación del compuesto j

Se disolvieron sesenta y cinco miligramos de anhídrido de sodio en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Ciento sesenta miligramos de compuesto h se disolvieron en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota a una solución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de que se completó la adición. Ciento noventa y ocho miligramos de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo se disolvieron en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota a la solución de reacción, se agitaron durante la noche a temperatura ambiente después de que se completara la adición, luego se completó la reacción. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo j (m = 256 mg, rendimiento: 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 3H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 6,93 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

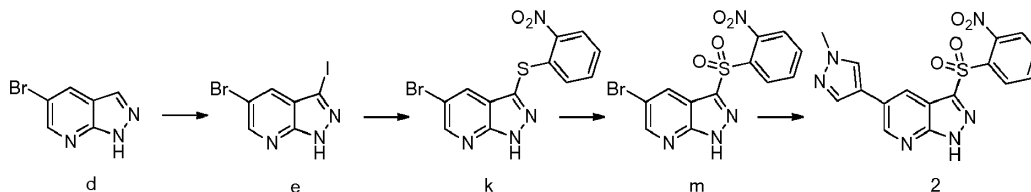
Etapla 2: Preparación de 1-(2-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirroló[3,2-b]piridina

En un tubo de reacción de microondas se colocaron 80 mg de compuesto j, 65 mg de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 87 mg de carbonato de potasio, en el tubo de reacción de microondas se añadieron 5 ml dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 8,5 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en dicho tubo de microondas, luego el tubo de microondas se selló y se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, hasta que se completó la reacción. El líquido reactivo se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces

con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 1 (m=62 mg, rendimiento: 77 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de 3-(2-nitrobenzenosulfonilo)-5-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina



Etapa 1: Preparación del compuesto e

Se disolvieron cuatro gramos de compuesto d y 10,25 g de yodo en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Lentamente, 2,83 g de hidróxido de potasio se añaden directamente en la solución anterior y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se completó. El líquido reactivo se vertió en 1000 ml de agua, el sólido se precipitó, se filtró, la torta del filtro se lavó tres veces por inmersión en agua, se secó al vacío para obtener el compuesto e (m=1,35 g, rendimiento: 41,3 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del compuesto k

En 30 ml de isopropanol, 1,5 g del compuesto e, 1,44 g de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, 88 mg de yoduro cuproso y 516 ml de glicol se disolvieron, el aire se desplazó tres veces, se calentó a 140 ° C para reaccionar durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, el líquido reactivo se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 250 ml de diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo k (m=832 mg, rendimiento: 51,2 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación del compuesto m

En 20 ml de triclorometano, 612 mg del compuesto k y 601 mg de ácido m-cloroperbenzoico se disolvió, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se completó la reacción. El líquido reactivo se diluyó con 30 ml de diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló mediante cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo m (m=268 mg, rendimiento: 40,1 %).

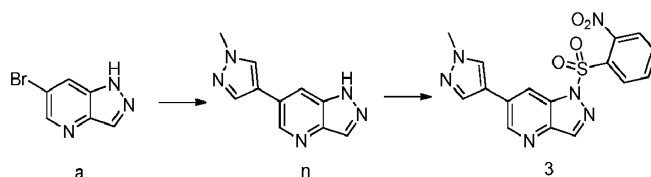
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 – 8,42 (m, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 3-(2-nitrobenzenosulfonilo)-5-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina

En un tubo de reacción de microondas se colocaron, 70 mg del compuesto 15, 57 mg 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 76 mg de carbonato de potasio, se añadieron 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 7,5 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 ° C durante 30 minutos, hasta que se completó la reacción. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 2 (m=58 mg, rendimiento: 83 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 – 8,44 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 – 8,05 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de 1-(2-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina:



Etapa 1: Preparación del compuesto n

En un tubo de reacción de microondas se colocaron 300 mg del compuesto a, 473 mg 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 628 mg carbonato de potasio, se añadieron 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 62 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y en el tubo de microondas se añadió diclorometano, y luego el tubo de microondas se selló, el tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, hasta que se completó la reacción. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener compuesto n (m=275 mg, rendimiento: 91 %).

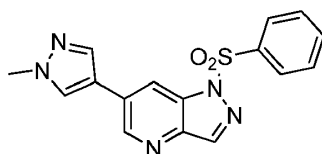
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-nitrobenzenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

Se disolvieron sesenta y cinco mg de hidruro de sodio en 15 ml de DMF anhidro, se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Ciento sesenta mg del compuesto se disolvieron en 15 ml de DMF anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota en solución de hidruro de sodio en DMF, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de que se terminó la adición. Ciento noventa y ocho mg de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo se disolvieron en 15 ml de DMF anhidro, se añadieron lentamente y gota a gota a la solución de reacción, se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de que se terminó la adición, hasta que se completó la reacción. La DMF se eliminó por evaporación, el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 3 (m=256 mg, rendimiento: 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 – 8,42 (m, 1H), 8,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

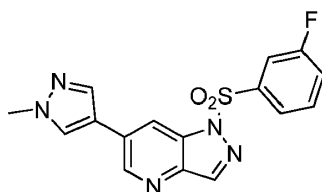
Ejemplo 4: Preparación de 1-bencenosulfonil-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-bencenosulfonil-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso como Ejemplo 3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

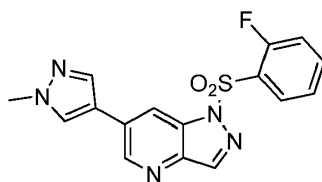
Ejemplo 5: Preparación de 1-(3-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 3-fluorofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(3-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

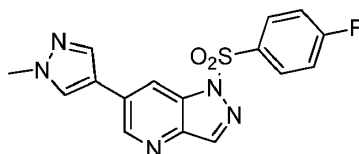
Ejemplo 6: Preparación de 1-(2-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 2-fluorofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(2-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

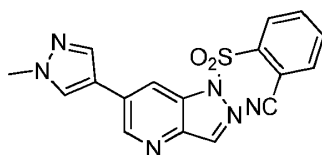
Ejemplo 7: Preparación de 1-(4-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(4-fluorobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 2H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H).

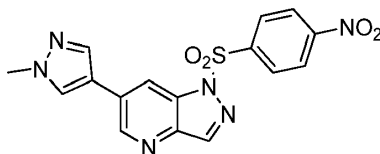
Ejemplo 8: Preparación de 1-(2-cianobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 2-cianofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(2-cianobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 4,01 (s, 3H).

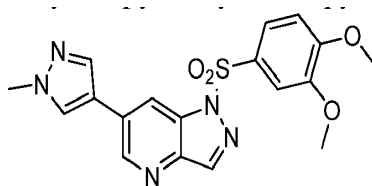
Ejemplo 9: Preparación de 1-(4-nitrobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 4-nitrofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(4-nitrobencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 – 8,38 (m, 2H), 8,38 – 8,31 (m, 2H), 8,26 – 8,18 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

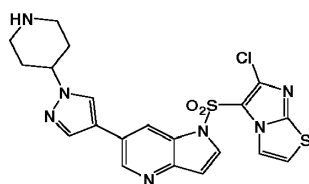
Ejemplo 10: Preparación de 1-(3,4-dimetoxibencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 3,4-dimetoxifenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(3,4-dimetoxibencenosulfonilo)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

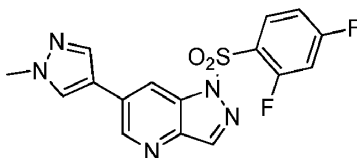
Ejemplo 11: Preparación de 1-(3,5-dimetilisoxazolsulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 3,5-dimetilisoxazolsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(3,5-dimetilisoxazolsulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,46 – 8,38 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

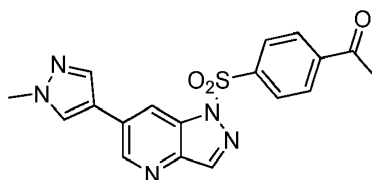
Ejemplo 12: Preparación de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 2,4-difluorofenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 14,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

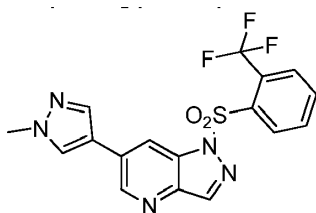
Ejemplo 13: Preparación de 1-(4-acetilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto por el cloruro de 4-acetilfenilsulfonilo, el compuesto 1-(4-acetilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 2H), 8,06 – 8,02 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

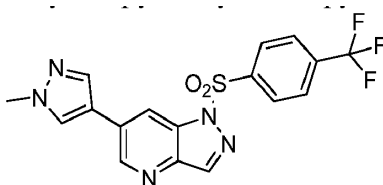
Ejemplo 14: Preparación de 1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 2-trifluorometilfenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 4,03 (s, 3H).

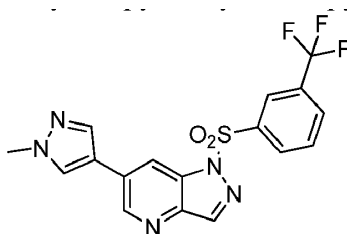
Ejemplo 15: Preparación de 1-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 4-trifluorometilfenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

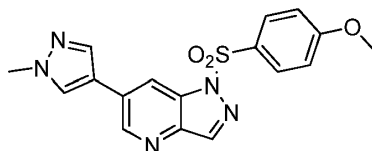
Ejemplo 16: Preparación de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 3-trifluorometilfenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

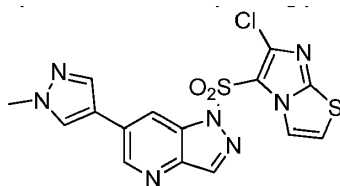
Ejemplo 17: Preparación de 1-(4-metoxibencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(4-metoxibencenosulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

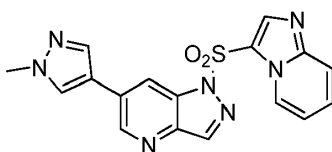
Ejemplo 18: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de (6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

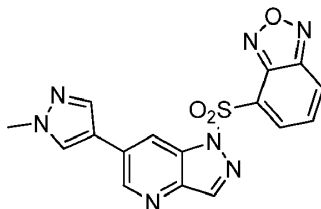
Ejemplo 19: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

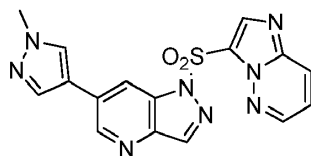
Ejemplo 20: Preparación de 1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo o[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo o[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,74 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 6,9, 0,7$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,1, 6,9$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

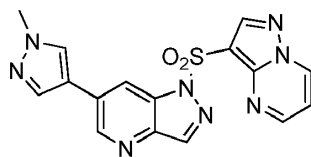
Ejemplo 21: Preparación de 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



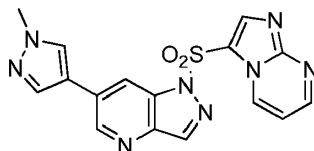
5

10 Excepto que se usó cloruro de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 6,9, 4,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 23: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

20



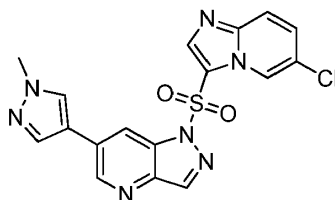
25

Excepto que se usó cloruro de imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,0, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

35



40

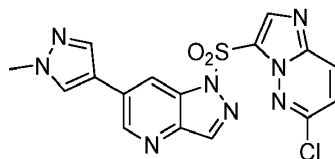
45 Excepto que se usó cloruro de (6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

50 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

50

Ejemplo 25: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

55

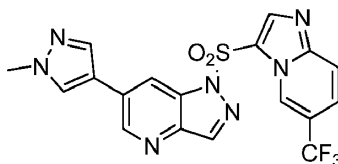


60

Excepto que se usó cloruro de (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

65 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

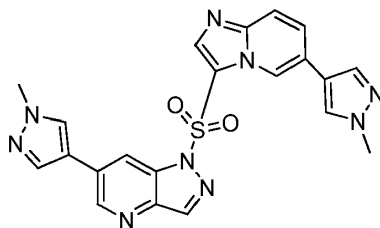
Ejemplo 26: Preparación de 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de (6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, compuesto 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

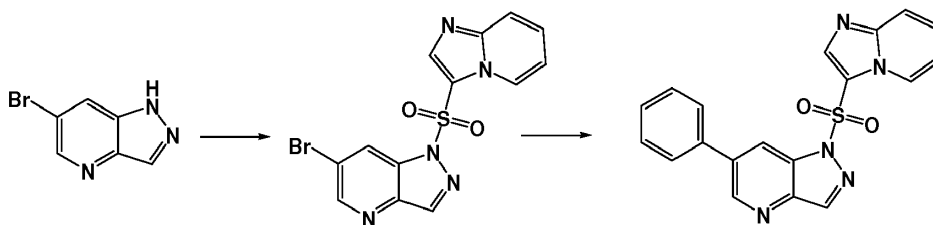
Ejemplo 27: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



En un tubo de reacción de microondas se cargaron 120 mg del compuesto del Ejemplo 24, 64 mg de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 120 mg de carbonato de potasio, y 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 11,8 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, reaccionó a 90°C durante 30 minutos, y la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=23 mg, rendimiento: 17,3 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (dd, *J* = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Etapas 1: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

Cuarenta y seis mg de hidruro de sodio se disolvieron en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Ciento sesenta mg de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se disolvieron en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota a la solución de hidruro de sodio en tetrahidrofurano, se agitaron durante la noche a temperatura ambiente después de que se terminó la adición. Se disolvieron ciento sesenta y siete mg de cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron lentamente y gota a gota al líquido reactivo, se agitaron durante la noche a temperatura ambiente después de que se terminó la adición, la reacción se completó. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, y el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se aisló mediante cromatografía preparativa instantánea para obtener 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina (m=231 mg, rendimiento: 79 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,5, 6,4$ Hz, 1H).

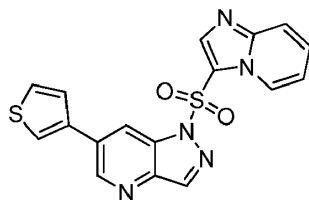
5 Etapa 2: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

Ochenta mg de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 31 mg de ácido fenilborónico y 88 mg de carbonato de potasio se cargaron en un tubo de reacción de microondas, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 8,6 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, hasta que se completó la reacción. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=54 mg, rendimiento: 68 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (dd, $J = 5,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 3H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 1H).

20 Ejemplo 29: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-tienilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

25

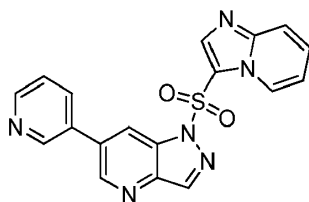


30 Excepto que se usó ácido 3-tiufenoborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-tienilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,13 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 1H), 7,75 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,54 (ddd, $J = 9,0, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 30: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-piridinil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

40



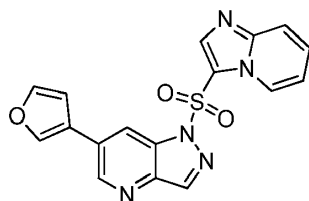
45

Excepto que se usó ácido 3-piridinaborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-piridinil)-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 9,03 – 8,91 (m, 2H), 8,77 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 7,20 (td, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 31: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-furanil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

55



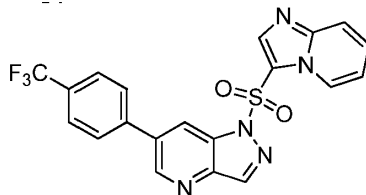
60

Excepto que se usó ácido 3-furanborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(3-furanil)-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

65

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,13 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,17 (td, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 1H).

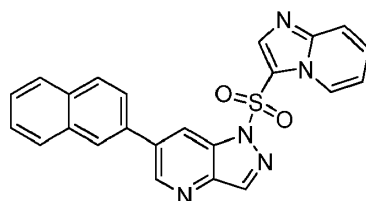
Ejemplo 32: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-trifluorometilfenil)-1-H-pirazol o[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-trifluorometil fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 4H), 7,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H).

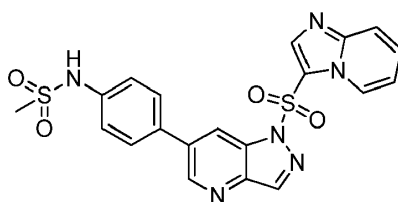
Ejemplo 33: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2-naftil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 2-naftilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2-naftil)-1-H-pirazolo [4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,74 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (td, $J = 7,0, 1,1$ Hz, 1H).

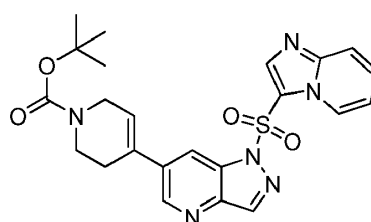
Ejemplo 34: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-metilsulfamidofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-metilsulfamido fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-metilsulfamidofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 11,3, 4,5$ Hz, 3H).

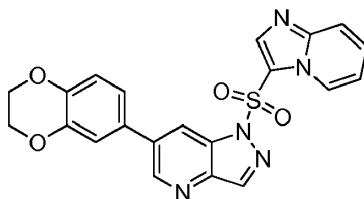
Ejemplo 35: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó (1-*t*-butoxicarbonil)-4-1,2,3,6-tetrahidropiridinaborato pinacol éster en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[(1-*t*-butoxicarbonil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,40 – 6,21 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

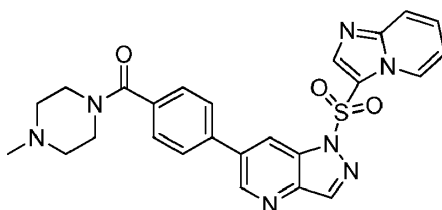
Ejemplo 36: Preparación de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[6-(1,4-benzodioxanilo)]-1-*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridina



Excepto que se usó ácido 6-(1,4-benzodioxanilo) borónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[6-(1,4-benzodioxanilo)]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 4H).

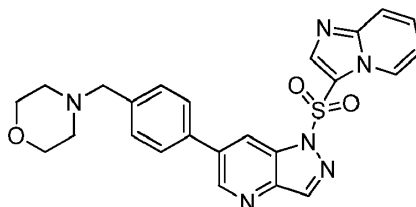
Ejemplo 37: Preparación de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Excepto que se usó ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 2,66 – 2,51 (m, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

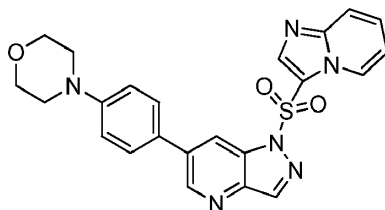
Ejemplo 38: Preparación de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinometil fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (dt, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (dt, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 7,18 (td, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,61 – 2,45 (m, 4H).

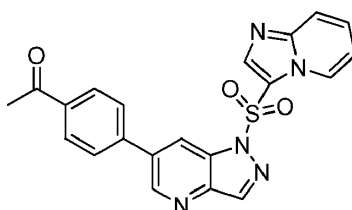
Ejemplo 39: Preparación de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-(4-morfolinilofenil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinilo fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-morfolinilofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 – 9,11 (m, 1H), 8,94 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,05 – 3,85 (m, 4H), 3,30 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 4H).

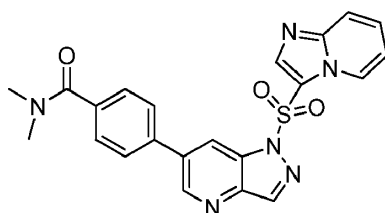
Ejemplo 40: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-acetilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-acetil fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-acetilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (dt, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 2H), 7,83 – 7,79 (m, 2H), 7,75 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 9,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 6,9, 1,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

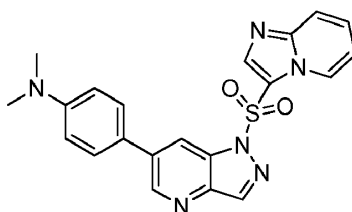
Ejemplo 41: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-dimetilaminocarbonil fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 3H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,19 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

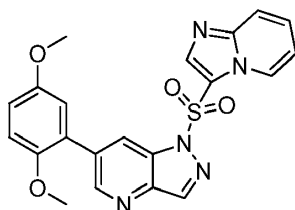
Ejemplo 42: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonyl)-6-(4-dimetilaminofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-dimetilamino fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(4-dimetilaminofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,16 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

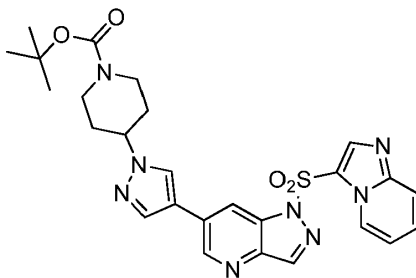
Ejemplo 43: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2,5-dimetoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 2,5-dimetoxi fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-(2,5-dimetoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

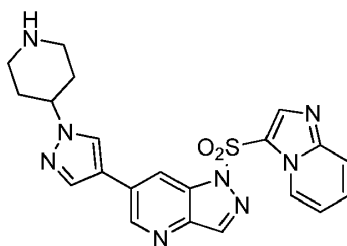
Ejemplo 44: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-({1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó {1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-({1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,4, 6,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 3H), 3,04 – 2,83 (m, 2H), 2,23 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

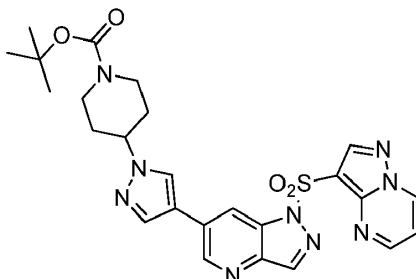
Ejemplo 45: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-([1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta mg del compuesto del Ejemplo 44 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, el pH se ajustó a 8~9 usando una solución saturada de carbonato de sodio y diluida agregando 20 ml diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=37 mg, rendimiento: 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,58 (m, 3H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 2,50 – 2,45 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H).

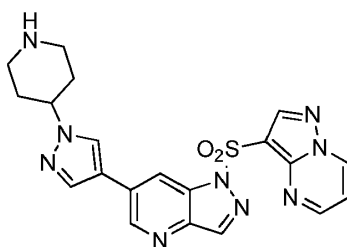
5 Ejemplo 46: Preparación de 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



20 Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazolo-4-borónico, el compuesto 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 22.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,72 – 8,68 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

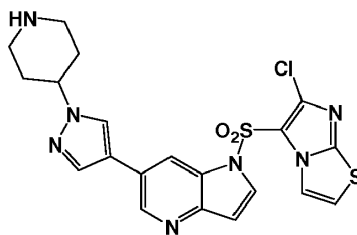
30 Ejemplo 47: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



40 Se disolvieron cincuenta mg del compuesto del Ejemplo 46 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para producir el compuesto objetivo (m=37 mg, rendimiento: 91 %).

45 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,72 – 8,64 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 3H), 3,23 – 2,96 (m, 2H), 2,33 – 2,28 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 2H).

50 Ejemplo 48: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirrólo[4,3-b]piridina (no forma parte de la invención como se reivindica)

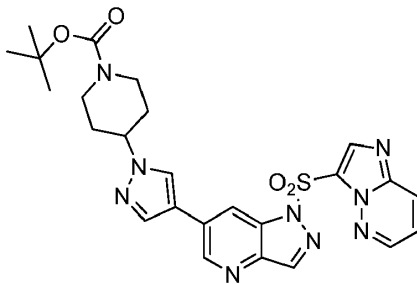


60 Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil]-1-H-pirrólo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 18. Ochenta y siete mg de 1-[(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol)-5-sulfonil]-6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil]-1-H-pirrólo[4,3-b]piridina se disolvió en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30

minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para producir el compuesto objetivo (m=65 mg, rendimiento: 90 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,8, 0,7 Hz, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 4H).

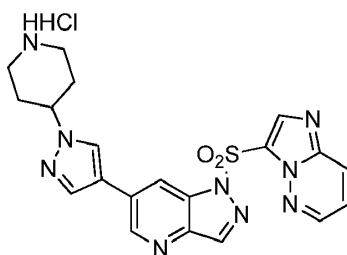
Ejemplo 49: Preparación de 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 9,3, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 9,3, 4,5 Hz, 1H), 4,46 – 4,23 (m, 3H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

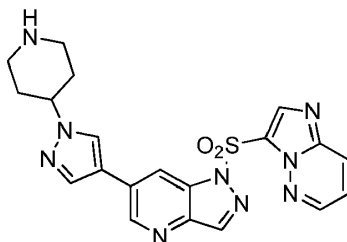
Ejemplo 50: Preparación de cloruro de 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta mg del compuesto del Ejemplo 49 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=35 mg, rendimiento: 89 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,08 (dd, J = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,70 – 2,51 (m, 4H).

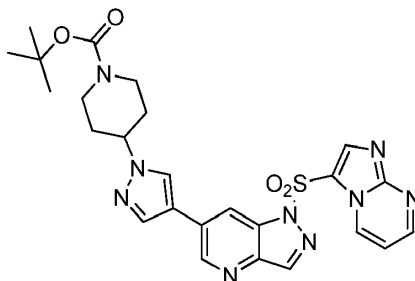
Ejemplo 51: Preparación de 1-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta mg del compuesto del Ejemplo 50 en 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 5 minutos. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, se evaporó hasta secar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=45 mg, rendimiento: 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,08 (dd, *J* = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,70 – 2,51 (m, 4H).

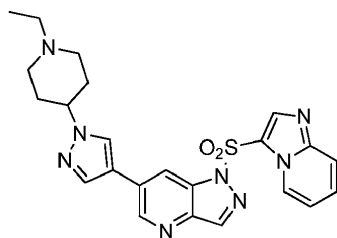
Ejemplo 52: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de pinacol éster de ácido 1-metil-1H-pirazolo-4-borónico, compuesto 1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 23.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 3H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H).

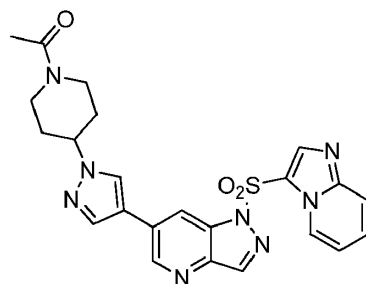
Ejemplo 53: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-etil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 45 en 5 ml de metanol, luego se añadieron secuencialmente 12,5 µl de acetaldehído, 319 µl de ácido acético y 17,5 mg de cianoborohidruro de sodio, se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, la reacción se completó. El líquido reactivo se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=47 mg, rendimiento: 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 – 8,22 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 2,81 (dd, *J* = 18,6, 7,3 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 24,4, 12,2 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 – 1,96 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 54: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-acetil)-4-piperidinil]}-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

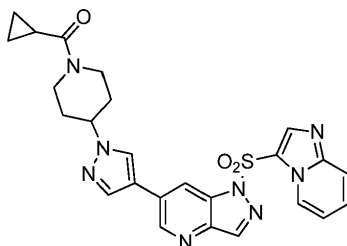


Cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 45 y 46,6 µl de trietilamina se disolvieron en 10 ml de diclorometano, luego 8,7 µl de cloruro de acetilo se añadieron gota a gota, se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, la

reacción se completó. El líquido reactivo se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=48 mg, rendimiento: 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 18,6, 7,3 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 24,4, 12,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 2H).

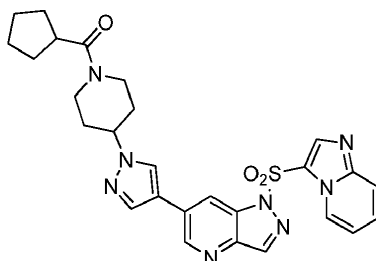
Ejemplo 55: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de ciclopropilcarbonilo en lugar de cloruro de acetilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,88 – 4,66 (m, 1H), 4,57 – 4,35 (m, 2H), 3,44 – 3,26 (m, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 1H), 2,42 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 1,95 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,11 – 0,96 (m, 2H), 0,87 – 0,74 (m, 2H).

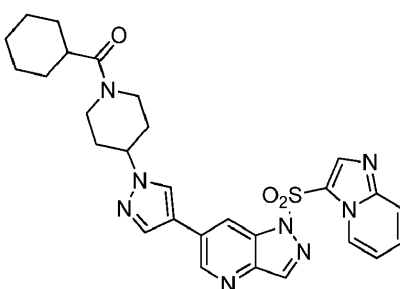
Ejemplo 56: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclopentilcarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de ciclopentilcarbonilo en lugar de cloruro de acetilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclopentilcarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 – 9,08 (m, 1H), 8,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,46 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 3H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,32 – 1,24 (m, 3H).

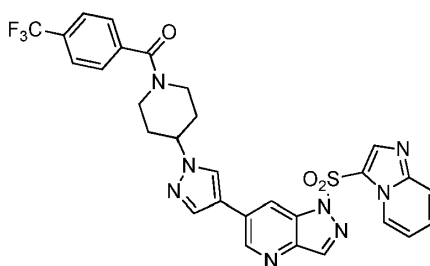
Ejemplo 57: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclohexilcarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de ciclohexilcarbonilo en lugar de cloruro de acetilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclohexilcarbonil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,96 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 5H), 1,79 – 1,73 (m, 2H), 1,69 – 1,51 (m, 3H).

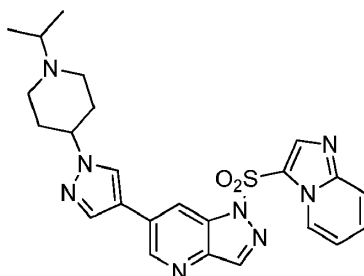
Ejemplo 58: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-p-trifluorometilbenzoil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de p-trifluorometil benzoilo en lugar de cloruro de acetilo, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-p-trifluorometilbenzoil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,01 – 4,82 (m, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,01 – 3,81 (m, 1H), 3,35 – 3,18 (m, 1H), 3,17 – 2,99 (m, 1H), 2,44 – 2,01 (m, 4H).

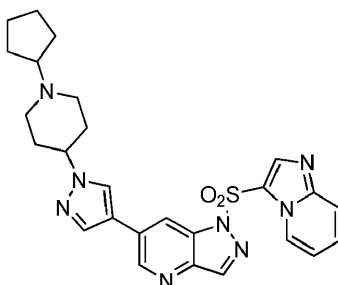
Ejemplo 59: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-isopropil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó acetona en lugar de acetaldehído, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-isopropil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (dt, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,35 – 8,31 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (td, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 3,23 (m, 1H), 2,99 – 2,84 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

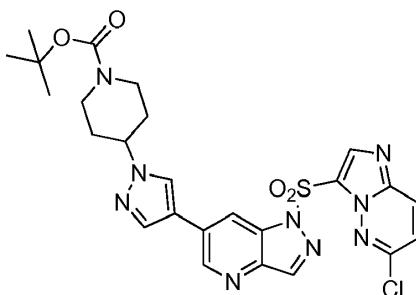
Ejemplo 60: Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-{{1-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ciclopentanona en lugar de acetaldehído, el compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (dd, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 8,88 – 8,82 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,96 (d, *J* = 15,3 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 9,1, 1,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 1H), 2,86 – 2,62 (m, 2H), 2,59 – 2,32 (m, 4H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,72 (m, 4H), 1,70 – 1,53 (m, 2H).

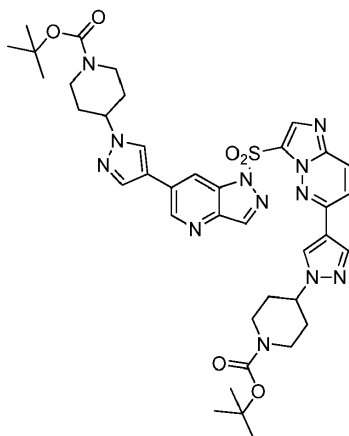
Ejemplo 61: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,75 – 8,69 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 17,0, 7,4 Hz, 3H), 7,22 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 2,01 (qd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 62: Preparación de 1-[(6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-imidazo[1,2-b]piridazina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

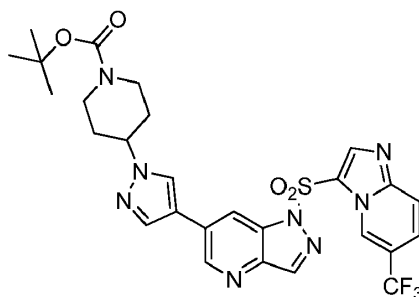


En un tubo de reacción de microondas se cargaron 141 mg del compuesto del Ejemplo 61, 100 mg {1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]]-4-pirazoloborato pinacol éster y 100 mg carbonato de potasio, 5 ml dioxano, 2,5 ml etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 9,8 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, reaccionó a 90 °C durante 10 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=154 mg, rendimiento: 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 6,8, 5,2 Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,47 – 4,11 (m, 5H), 4,04 – 3,87 (m, 1H), 3,02

– 2,86 (m, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,22 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,03 (qd, $J = 12,3, 4,4$ Hz, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 4H), 1,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 18H).

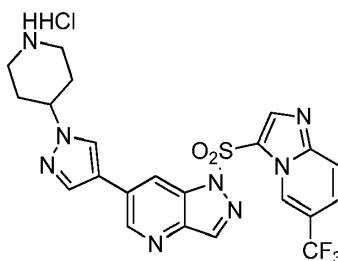
Ejemplo 63: Preparación de 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina) –3-sulfonil]–6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)–4-piperidinil]]–4-pirazolil]–1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó [1-[(1-t-butoxicarbonilo)–4-piperidinil]]–4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)–3-sulfonil]–6-[[1-[(1-t-butoxicarbonilo)–4-piperidinil]]–4-pirazolil]–1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 26.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (dd, $J = 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,46 – 4,25 (m, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 2H), 2,02 (tt, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

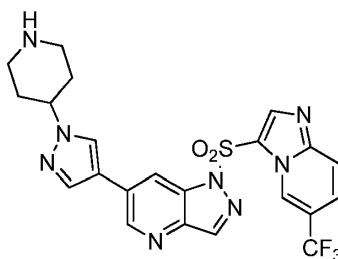
Ejemplo 64: Preparación de cloruro de 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina) –3-sulfonil]–6-[[1-(4-piperidinil)]–4-pirazolil]–4-pirazolil]–1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 63 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=37 mg, rendimiento: 83 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,69 – 4,53 (m, 1H), 3,83 – 3,63 (m, 2H), 3,38 – 3,19 (m, 2H), 2,75 – 2,47 (m, 4H).

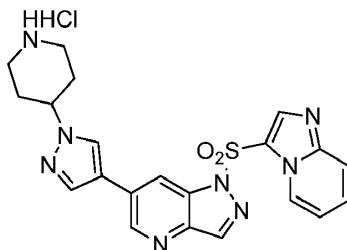
Ejemplo 65: Preparación de 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina) –3-sulfonil]–6-[[1-(4-piperidinil)]–4-pirazolil]–4-pirazolil]–1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se añadieron cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 64 a 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 5 minutos. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, se evaporó hasta secar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=42 mg, rendimiento: 97 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,53 (m, 1H), 3,83 – 3,63 (m, 2H), 3,38 – 3,19 (m, 2H), 2,75 – 2,47 (m, 4H).

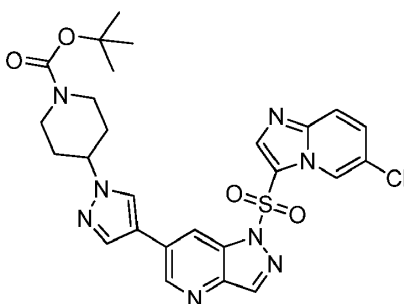
Ejemplo 66: Preparación de cloruro de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)-4-pirazolil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Se disolvieron cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 44 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=36 mg, rendimiento: 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,58 (m, 3H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 2,50 – 2,45 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H).

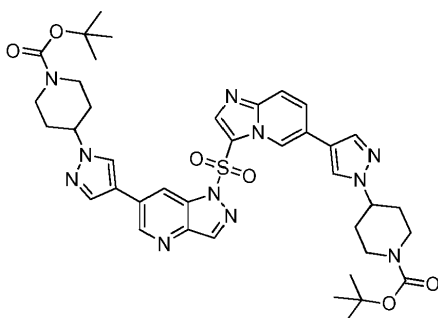
Ejemplo 67: Preparación de 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-*t*-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Excepto que se usó [1-[(1-*t*-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazoloborato pinacol éster en lugar de 1-metil-1-*H*-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-*t*-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 24.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (dd, *J* = 5,3, 4,4 Hz, 1H), 8,89 – 8,76 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 1H), 4,46 – 4,16 (m, 3H), 3,06 – 2,79 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

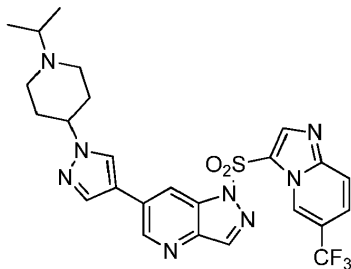
Ejemplo 68: Preparación de 1-[(6-[[1-[(1-*t*-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-imidazo[1,2-*a*]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-*t*-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



En un tubo de reacción de microondas se cargaron 150 mg del compuesto del Ejemplo 67, 103 mg de {1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazoloborato pinacol éster y 103 mg de carbonato de potasio, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 9,9 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, reaccionó a 90 °C durante 10 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=159 mg, rendimiento: 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 6H), 3,01 – 2,83 (m, 4H), 2,28 – 2,16 (m, 4H), 2,09 – 1,94 (m, 4H), 1,50 (s, 18H).

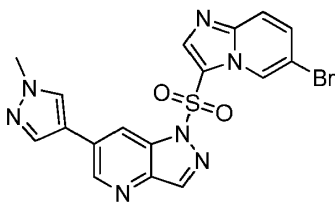
Ejemplo 69: 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-isopropil)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó el compuesto del Ejemplo 65 en lugar del compuesto del Ejemplo 45, el compuesto 1-[(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[[1-[(1-isopropil)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 59.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,72 – 4,55 (m, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 3,06 – 2,79 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

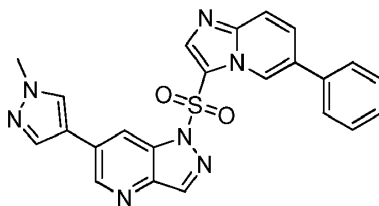
Ejemplo 70: Preparación de 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de (6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonilo en lugar de cloruro de (6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonilo, el compuesto 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 24.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H).

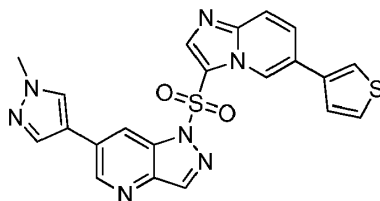
Ejemplo 71: Preparación de 1-[(6-fenil-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



En un tubo de reacción de microondas se cargaron 80 mg del compuesto del Ejemplo 70, 25,7 mg de ácido fenilborónico y 87 mg de carbonato de potasio, 2 ml de dioxano, 1 ml de etanol y 1 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 8,6 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, reaccionó a 90 °C durante 30 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo (m=83 mg, rendimiento: 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,04 (s, 3H).

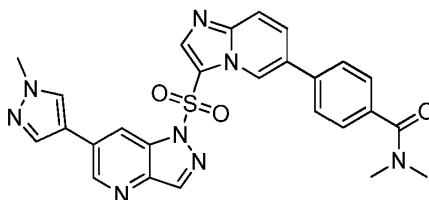
Ejemplo 72: Preparación de 1-[[6-(3-tiofeno)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido tiofeno-3-borónico se usó en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-tiofeno)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

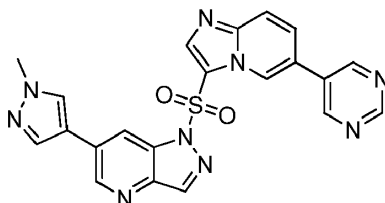
Ejemplo 73: Preparación de 1-[[6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-dimetilaminocarbonil fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-dimetilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (dd, J = 1,5, 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,12 (d, J = 40,7 Hz, 6H).

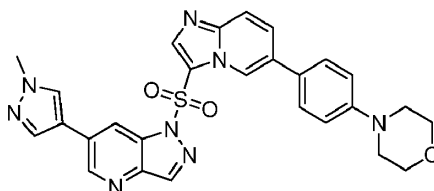
Ejemplo 74: Preparación de 1-[[6-(5-pirimidina)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido pirimidina-5-borónico en lugar de ácido fenilborónico, compuesto 1-[[6-(5-pirimidina)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (dd, J = 1,8, 1,1 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

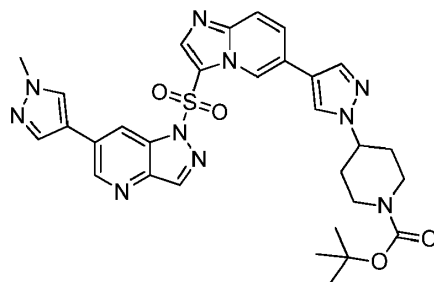
Ejemplo 75: Preparación de 1-[[6-(4-morfolinilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-morfolinilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,26 (m, 4H).

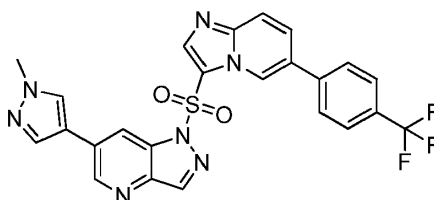
Ejemplo 76: Preparación de 1-[(6-{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-pirazolo-4-pinacol éster en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[(6-{1-[(1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil]-4-pirazolil}-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 4,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

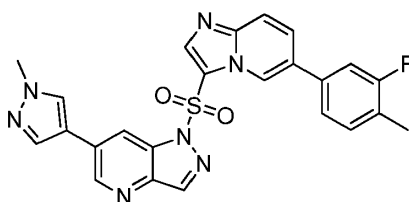
Ejemplo 77: Preparación de 1-[[6-(4-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-trifluorometilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,76 (m, 5H), 4,04 (s, 3H).

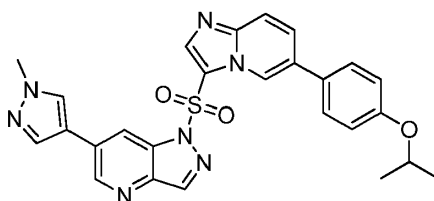
Ejemplo 78: Preparación de 1-[[6-(3-fluoro-4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-fluoro-4-metilfenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,36 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

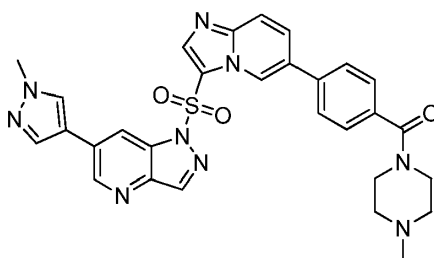
Ejemplo 79: Preparación de 1-[[6-(4-isopropoxil)fenil]-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-isopropoxilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-isopropoxil)fenil]-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,27 (m, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

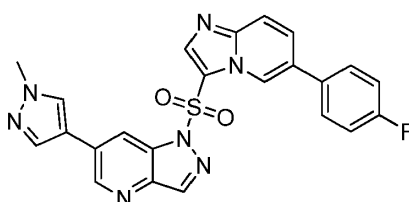
Ejemplo 80: Preparación de 1-[[6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (m, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,50 (d, J = 47,2 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H).

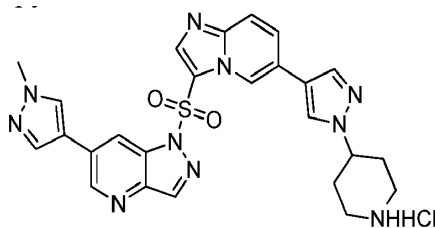
Ejemplo 81: Preparación de 1-[[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 0H), 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H).

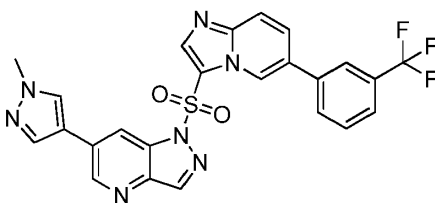
Ejemplo 82: Preparación de cloruro de 1-[[6-[(1-(4-piperidinil))-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Se disolvieron cincuenta miligramos del compuesto del Ejemplo 76 en 5 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se completó, y se filtró para obtener una torta de filtro, que se lavó tres veces por inmersión en éter, se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo (m=36 mg, rendimiento: 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,06 (m, 3H).

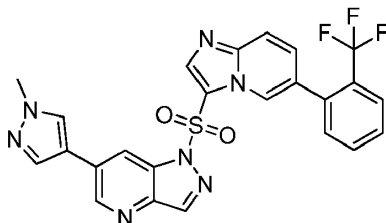
Ejemplo 83: Preparación de 1-[[6-(3-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3-trifluorometilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,76 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

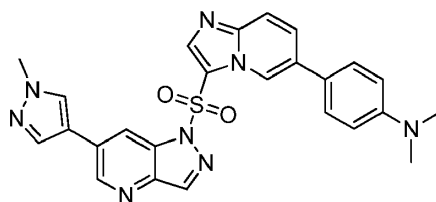
Ejemplo 84: Preparación de 1-[[6-(2-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 2-trifluorometilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(2-trifluorometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H).

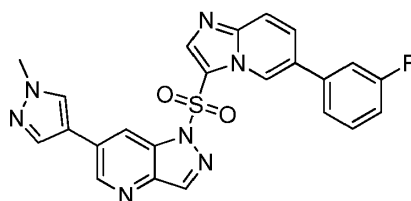
Ejemplo 85: Preparación de 1-[[6-(4-dimetilaminofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-dimetilaminofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-dimetilaminofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,03 (s, 6H).

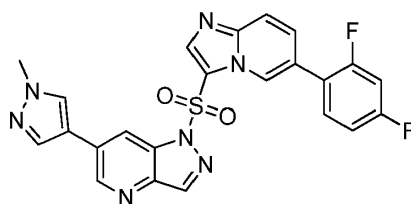
Ejemplo 86: Preparación de 1-[[6-(3-fluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-fluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (tdd, J = 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

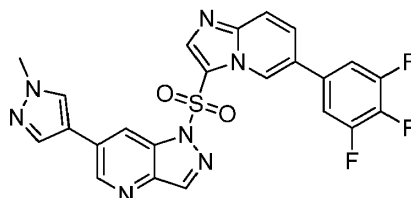
Ejemplo 87: Preparación de 1-[[6-(2,4-difluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 2,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(2,4-difluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

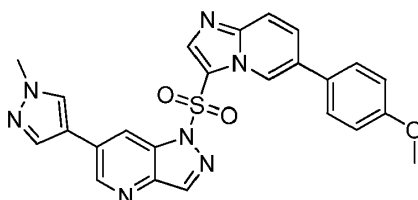
Ejemplo 88: Preparación de 1-[[6-(3,4,5-trifluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3,4,5-trifluorofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,3, 1.8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

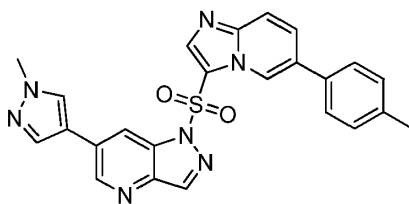
Ejemplo 89: Preparación de 1-[[6-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

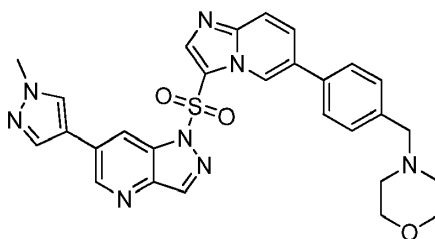
Ejemplo 90: Preparación de 1-[[6-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

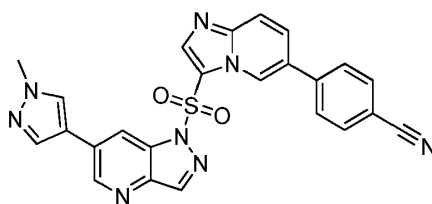
Ejemplo 91: Preparación de 1-[[6-(4-morfolinometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinometilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-morfolinometilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,52 (m, 4H).

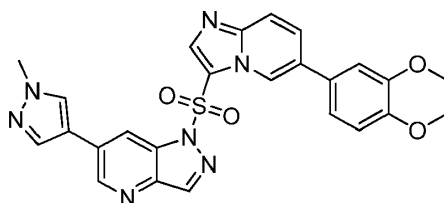
Ejemplo 92: Preparación de 1-[[6-(4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-cianofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,5, 0,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,75 (m, 3H), 4,04 (s, 3H).

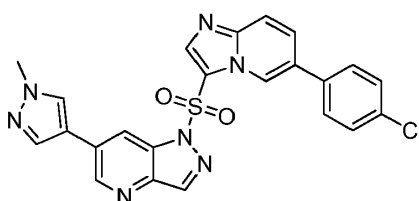
Ejemplo 93: Preparación de 1-[[6-(1,4-benzodioxanilo)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido (1,4-benzodioxanilo)-6-borónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(1,4-benzodioxanilo)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 4H), 4,03 (s, 3H).

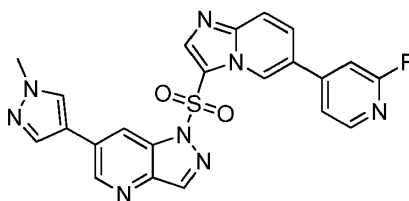
Ejemplo 94: Preparación de 1-[[6-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-clorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (m, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,3 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

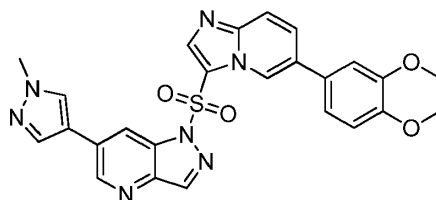
Ejemplo 95: Preparación de 1-[[6-(3-fluoro-4-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3-fluoro-4-piridinil-borónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-fluoro-4-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,97 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

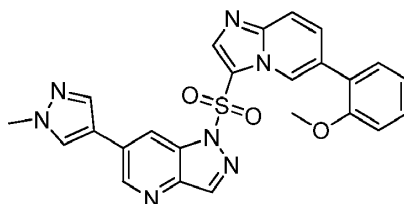
5 Ejemplo 96: Preparación de 1-[[6-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



15 Excepto que se usó ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

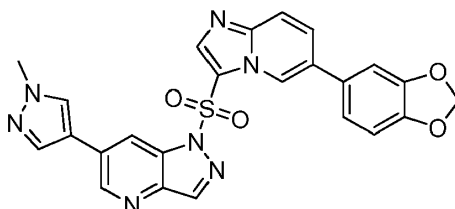
25 Ejemplo 97: Preparación de 1-[[6-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



35 Excepto que se usó ácido 2-metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

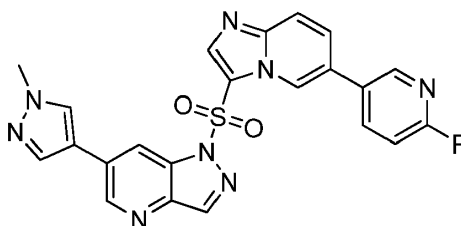
45 Ejemplo 98: Preparación de 1-[[6-[5-(1,2-metilenodioxifenil)]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



55 Excepto que se usó ácido 5-(1,2-metilenodioxifenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-[5-(1,2-metilenodioxifenil)]-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

60 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, J = 1,6, 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 99: Preparación de 1-[[6-(2-fluoro-5-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



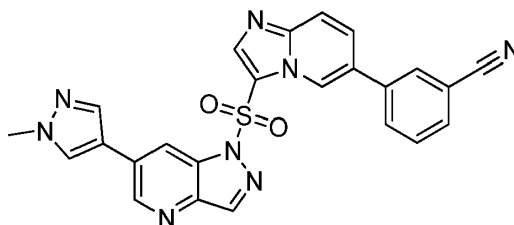
5

10 Excepto que se usó ácido 2-fluoro-piridina-5-borónico en lugar de ácido fenilborónico, compuesto 1-[[6-(2-fluoro-5-piridinil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,08 (ddd, J = 8,2, 7,5, 2,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo 100: Preparación de 1-[[6-(3-cianofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

20



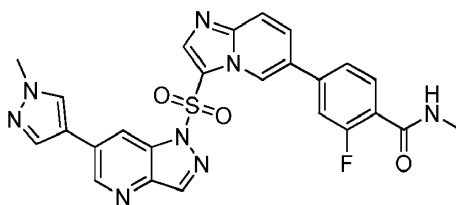
25

30 Excepto que se usó ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-cianofenil)-imidazo[1,2-a] piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,78 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 101: Preparación de 1-[[6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenil)-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina

40



45

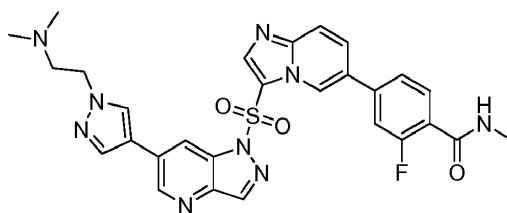
50 Excepto que se usó ácido 3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenil)-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

55 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 12,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,10 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

Ejemplo 102: Preparación de 1-[[6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(2-dimetilaminoetil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

60

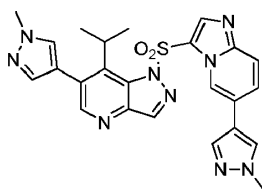
65



Excepto que se usó 2-dimetilaminoetil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazolo-4-borónico, el compuesto 1-[(6-(3-fluoro-4-metilaminocarbonyl)fenil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(2-dimetilaminoetil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 12,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).

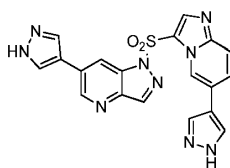
Ejemplo 103: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-7-isopropil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Cincuenta miligramos del compuesto 27, 61 mg de zinc bis(isopropil)sulfonato se disolvieron en 5 ml de dimetil sulfóxido, 32 µl de hidróperóxido de t-butilo se añadieron con agitación vigorosa, la reacción se condujo a 50 °C durante 12 horas. Después que la reacción se completó, el líquido reactivo se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de bicarbonato de sodio saturado, se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 103 (m=15 mg, rendimiento: 30 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 104: Preparación de 1-[(6-(4-pirazolil)-imidazo[1,2-a] piridina)-3-sulfonil]-6-(4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



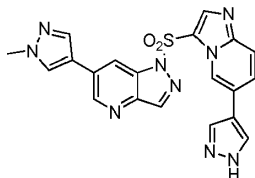
Ochenta miligramos de hidruro de sodio se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Cuatrocientos cuarenta miligramos de 6-bromoimidazol se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota a la solución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de completar la adición. Setecientos veintitrés miligramos de cloruro de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadió lentamente y gota a gota al líquido reactivo, se agitó durante la noche a temperatura ambiente después que se realizó la adición, la reacción se completó. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, y el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina (m=755 mg, rendimiento: 74,3 %). ESI (m/z): 458,0 [M+H]⁺.

En un tubo de reacción de microondas se colocaron 80 mg 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina, 113 mg de pinacol éster del ácido 1-t-butoxicarbonyl-1H-pirazolo-4-borónico y 97 mg de carbonato de potasio, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 7,2 mg del complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II)diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres

veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El sólido concentrado se disolvió en 10 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se evaporó para eliminar la fase orgánica y se aisló mediante cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 104 (m=64 mg, rendimiento: 85 %). ESI (m/z): 432,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

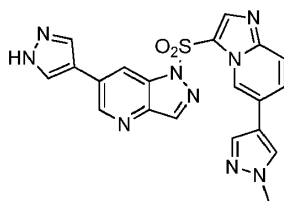
Ejemplo 105: Preparación de 1-[[6-(4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido pirazolo-4-borónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[[6-(4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina]-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 71.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 – 8,58 (m, 1H), 8,57 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 106: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina

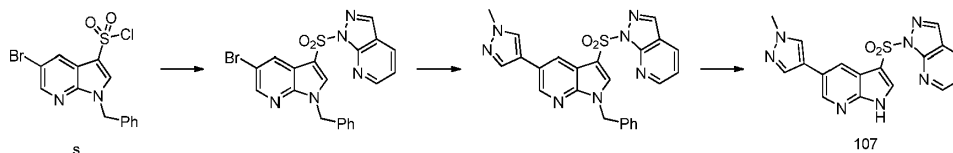


Se disolvieron cien miligramos de hidruro de sodio en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Quinientos cincuenta miligramos de 6-bromoindazol se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se agregaron lentamente y gota a gota a la solución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de completar la adición. Novecientos siete miligramos de cloruro de 6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadió lentamente y gota a gota al líquido reactivo, agitado durante la noche a temperatura ambiente después de que se realizó la adición, la reacción se completó. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina (m=968 mg, rendimiento: 76 %). ESI (m/z): 460,0, 458,0 [M+H]⁺.

En un tubo de reacción de microondas se colocaron 100 mg de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 77 mg de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 90 mg de carbonato de potasio, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 9 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El sólido concentrado se disolvió en 10 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó para eliminar la fase orgánica y se aisló mediante cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 106 (m=80 mg, rendimiento: 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

Ejemplo 107: Preparación de 1-[(5-[(1-metil)-4-pirazolil])-1-H-pirrol-2,3-b]piridina-3-sulfonil]-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina (no forma parte de la invención como se reivindica)

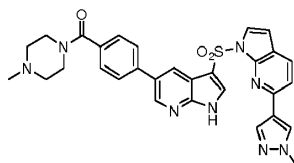


Ochenta miligramos de hidruro de sodio se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Doscientos sesenta y cinco miligramos de 1-H-pirazolo[3,4-b]piridina se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota a la solución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después que la adición se completó. Novecientos siete miligramos de cloruro de 1-bencil-5-bromo-1-H-pirrol [2,3-b] piridina-3-sulfonilo se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadió lentamente y gota a gota al líquido reactivo, se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de que se realizó la adición, la reacción se completó. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 1-[(1-bencil-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridina)-3-sulfonil] -1-H-pirazolo[3,4-b]piridina (m=697 mg, rendimiento: 67 %). ESI (m/z): 470,0, 468,0 [M+H]⁺.

En un tubo de reacción de microondas se colocaron 90 mg de 1-[(1-bencil-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridina)-3-sulfonil]-1-H-pirazolo[3,4-b] piridina, 48 mg de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 80 mg de carbonato de potasio, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 7,8 mg del complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener 1-[(5-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-bencil-pirrol[2,3-b]piridina-3-sulfonil)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina (m=90 mg, rendimiento: 85 %). ESI (m/z): 549,4 [M+H]⁺.

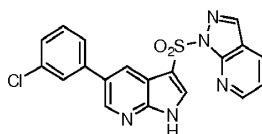
Cincuenta miligramos 1-[(5-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-bencil-pirrol[2,3-b] piridina-3-sulfonil)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina y 17 mg de paladio al 10 % sobre carbono se disolvieron en 30 ml de etanol, se hicieron reaccionar a 70 °C bajo una presión de hidrógeno de 20 psi, se filtraron para eliminar el paladio sobre carbono, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 107 (m=38 mg, rendimiento: 94 %). ESI (m/z): 380,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: Preparación de 1-[(6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil]-1-H-pirrol[2,3-b]piridina-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirrol[2,3-b]piridina (no forma parte de la invención como se reivindica)



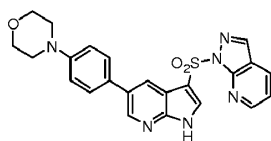
Excepto que se usó 6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirrol[2,3-b]piridina en lugar de 1-H-pirazolo[3,4-b]piridina, y ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-H-pirrol[2,3-b]piridina-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirrol[2,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 107. ESI (m/z): 581,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: Preparación de 1-[(3-clorofenil)-1-H-pirrol[2,3-b] piridina-3-sulfonil]-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina (no forma parte de la invención como se reivindica)



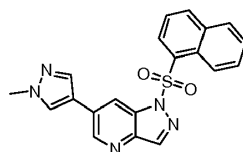
Excepto que se usó ácido 3-clorofenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(3-clorofenil)-1-H-pirrol[2,3-b]piridina-3-sulfonil]-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 107. ESI (m/z): 410,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: Preparación de 1-[(4-morfolinifenil)-1-H-pirrol [2,3-b]piridina-3-sulfonil]-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina (no forma parte de la invención como se reivindica)



Excepto que se usó ácido 4-morfolinilfenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(4-morfolinilfenil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-3-sulfonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 107. ESI (m/z): 461,1 [M+H]⁺.

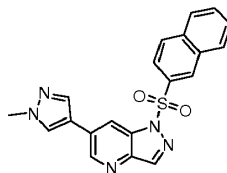
Ejemplo 111: Preparación de 1-(naftaleno-1-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de naftaleno-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, el compuesto 1-(naftaleno-1-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 4,03 (s, 3H).

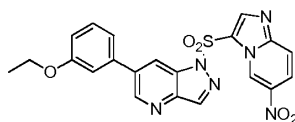
Ejemplo 112: Preparación de 1-(naftaleno-2-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de naftaleno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo, compuesto 1-(naftaleno-2-sulfonil)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,88 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

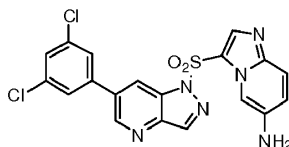
Ejemplo 113: Preparación de 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-etoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo, y ácido 3-etoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-etoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,11 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

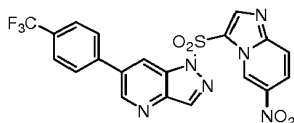
Ejemplo 114: Preparación de 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a] piridina)-3-sulfonil]-6-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico, el compuesto 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3,5-diclorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 113. Ochenta miligramos de 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3,5-diclorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 58 mg de polvo de hierro reducido y 28 mg de formiato de amonio se disolvieron en tolueno, reaccionaron a 90 °C durante 8 horas, se filtraron mientras aún estaban caliente, se evaporaron para eliminar la fase orgánica, el sólido obtenido por evaporación se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener compuesto 114 (m=42 mg, rendimiento: 56 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,89 (br, 2H).

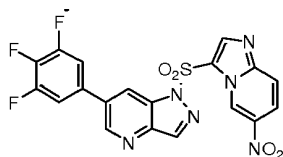
Ejemplo 115: Preparación de 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 4-trifluorometilácido fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, compuesto 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 113.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 8,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H).

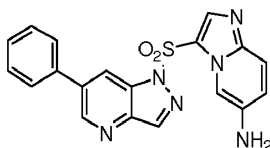
Ejemplo 116: Preparación de 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[(6-nitro-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 113.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J = 12,2 Hz, 1H).

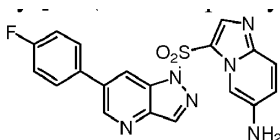
Ejemplo 117: Preparación de 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, el compuesto 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 114.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 5,39 (br, 2H).

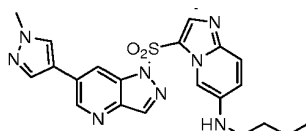
Ejemplo 118: Preparación de 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-fluorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, el compuesto 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(4-fluorofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 114.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 6,09 (br, 2H).

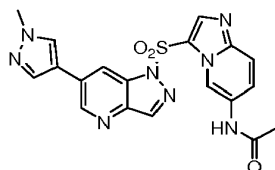
Ejemplo 119: Preparación de 1-[(6-n-butilamino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, el compuesto 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 114. Cincuenta miligramos de 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 18 mg de n-butilaldehído, 32 mg de cianoborohidruro de sodio y 8 µl de ácido acético se disolvieron en 30 ml de metanol, reaccionaron a 50 °C durante 8 horas, se evaporaron para eliminar la fase orgánica, el sólido obtenido por evaporación se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener compuesto 119 (m=48 mg, rendimiento: 85 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,7, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,66 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

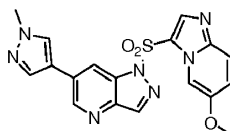
Ejemplo 120: Preparación de 1-[(6-acetilamino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, el compuesto 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 114. Cincuenta miligramos de 1-[(6-amino-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 11 mg de cloruro de acetilo y 18,5 mg de 4-dimetilaminopiridina se disolvió en 30 ml de diclorometano, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, la fase orgánica se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener compuesto 120 (m=53 mg, rendimiento: 95 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

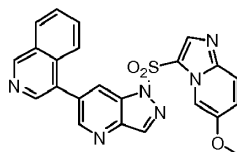
Ejemplo 121: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo, y 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de ácido fenilborónico, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,65 – 8,62 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 9,8, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

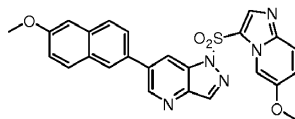
Ejemplo 122: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a] piridina)-3-sulfonil]-6-(4-isoquinolinilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido isoquinolina-4-borónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-isoquinolinilo)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 121.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

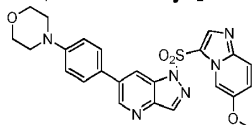
Ejemplo 123: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a] piridina)-3-sulfonil]-6-(6-metoxi-2-naftil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 6-metoxinaftaleno-2-borónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(6-metoxi-2-naftil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 121.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 15,5, 8,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,7, 0,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

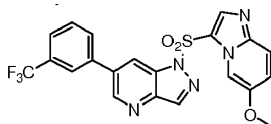
Ejemplo 124: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a] piridina)-3-sulfonil]-6-(4-morfolinilofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinilofenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-morfolinilofenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 121.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 9,8, 0,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93 – 3,88 (m, 4H), 3,31 – 3,25 (m, 4H).

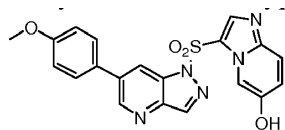
Ejemplo 125: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina) -3-sulfonil]-6-(3-trifluorometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 3-trifluorometilfenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-trifluorometilfenil) -1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 121.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,64 – 8,60 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

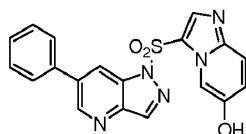
Ejemplo 126: Preparación de 1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-metoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-metoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 121. Cincuenta miligramos 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(4-metoxifenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se disolvió en 20 ml diclorometano, a 0°C, 33 µl de tribromuro de boro se añadió lentamente y gota a gota al líquido reactivo, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de que se completó la adición, el líquido reactivo se enfrió nuevamente a 0°C y se añadieron lentamente 3 ml de metanol, luego se evaporó la fase orgánica hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener compuesto 126 (m=16 mg, rendimiento: 34 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 – 8,53 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

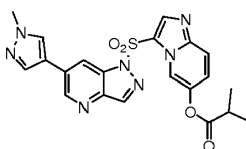
Ejemplo 127: Preparación de 1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-metoxifenilborónico, el compuesto 1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 126.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1H).

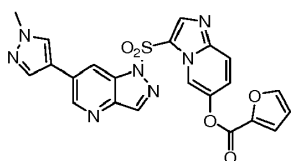
Ejemplo 128: Preparación de 1-[(6-isobutiriloxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



El compuesto 121 se usó en el mismo proceso que el Ejemplo 126 para producir 1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina. Cincuenta miligramos de 1-[(6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina, 15 mg de cloruro de isobutirilo y 18,5 mg de 4-dimetilaminopiridina se disolvieron en 30 ml de diclorometano, se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas, la fase orgánica se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 128 (m=54 mg, rendimiento: 92 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 – 9,05 (m, 1H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 8,40 – 8,35 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,90 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,37 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 6H).

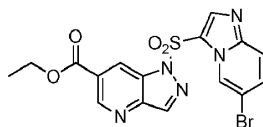
Ejemplo 129: Preparación de 1-[(6-furan-2-aciloxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 6-furan-2-carbonilo en lugar de cloruro de isobutirilo, el compuesto 1-[(6-furan-2-aciloxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 128.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,31 – 9,20 (m, 1H), 8,94 – 8,83 (m, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,39 – 8,35 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

Ejemplo 130: Preparación de 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina) -3-sulfonil]-6-etoxicarbonil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



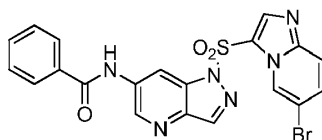
Tres gramos de 6-bromopirazolopiridina se disolvieron en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro, 3,6 ml de n-butil litio se añadieron a -78 °C, se agitaron durante 5 minutos, 15 ml de solución tetrahidrofurano anhidro de clorofornato de etilo se añadieron a -78 °C, y luego se agitaron durante 30 minutos. La reacción se terminó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se añadió acetato de etilo para la extracción, la capa orgánica se evaporó hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 6-etoxicarbonil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina (m=200 mg, rendimiento: 14 %). ESI (m/z): 192,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Se disolvieron ochenta miligramos de hidruro de sodio y 53 mg de etil pirazolopiridina-6-formiato en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitaron durante 30 minutos, se disolvieron 60 mg de cloruro de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, luego se añadieron lentamente y gota a gota al líquido reactivo, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de que se completó la adición. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, el resto se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 130 (m=15 mg, rendimiento: 12 %). ESI (m/z): 450,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 2,930 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,51 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 131: Preparación de 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina) -3-sulfonil]-6-benzamido-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



6-bromo-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,07 g) se disolvió en 30 ml de DMF, 0,72 g hidruro de sodio se añadieron a 0 °C, se agitaron durante 30 minutos, 1,8 ml de cloruro de 2-(trisilil)etoximetil se añadió, se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Al terminar con agua helada, el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-6-bromopirazolo[4,3-b]piridina (m=1,3 g, rendimiento: 73,3 %).

¹H NMR (400 MHz, Acetona-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (d, *J* = 15,5 Hz, 9H).

Doscientos miligramos del compuesto 1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-6-bromopirazolo[4,3-b]piridina y 30 mg de sulfato de cobre pentahidratado se disolvieron en 5 ml de amoníaco acuoso concentrado, reaccionaron durante la noche a 150 °C en un recipiente sellado. El líquido reactivo se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-6-aminopirazolo[4,3-b]piridina (m=56 mg, rendimiento: 34,8 %).

¹H NMR (400 MHz, Acetona-d) δ 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H).

Cien miligramos del compuesto 1-[2-(trisilil)etoximetil]-6-aminopirazolo[4,3-b]piridina se disolvió en 6 ml de diclorometano, se añadieron 44 µl de cloruro de benzoilo, se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El líquido reactivo se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 1-[2-(trisilil)etoximetil]-6-benzoilamidopirazolo[4,3-b]piridina (m=116 mg, rendimiento: 96 %).

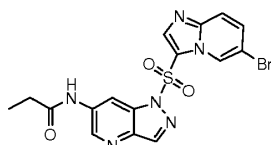
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), –0,03 (s, 9H).

Ciento treinta y cinco miligramos del compuesto 1-[2-(trisisil)etoximetil]-6-benzamidopirazolo[4,3-b]piridina se añadió en 2 ml de solución de tetrahidrofurano de IN TBAF, se sometió a reflujo durante la noche. El líquido reactivo se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se evaporó hasta secarse, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 6-benzamido-1H-pirazolo[4,3-b]piridina ($m=40$ mg, rendimiento: 45,8 %). ESI (m/z): 239,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se suspendieron catorce miligramos de hidruro de sodio en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, 5 ml de solución de tetrahidrofurano que comprende 40 mg del compuesto 6-benzamido-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se añadió, se agitó durante 30 minutos, 5 ml de solución de tetrahidrofurano que comprende 50 mg del compuesto cloruro de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo se añadió, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo para extracción, la capa orgánica se evaporó hasta secarse y se purificó por cromatografía en columna, se aisló por cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto 131 ($m=50$ mg, rendimiento: 59,9 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,64 (m, 3H).

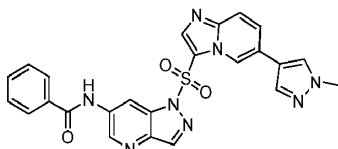
Ejemplo 132: Preparación de 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-propionamido-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de propionilo en lugar de cloruro de benzoilo, el compuesto 1-[(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-propionamido-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 131.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,64 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 2,49 – 2,42 (q, 2H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

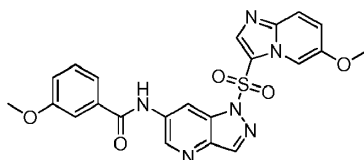
Ejemplo 133: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-benzamido-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



En un tubo de reacción de microondas se colocaron 40 mg del compuesto 131, 20 mg de 1-metil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster y 33 mg de carbonato de potasio, 5 ml de dioxano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua se añadieron en el tubo de reacción de microondas, el aire se desplazó tres veces, bajo una atmósfera de nitrógeno, 3,2 mg del complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) y diclorometano se añadió en el tubo de microondas, y luego el tubo de microondas se selló. El tubo de microondas se colocó en un reactor de microondas, la reacción se realizó a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos, la reacción se completó. El líquido reactivo mencionado anteriormente se vertió en 15 ml de agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El sólido concentrado se disolvió en 10 ml de dioxano saturado con ácido clorhídrico, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó para eliminar la fase orgánica y se aisló mediante cromatografía preparativa instantánea para obtener el compuesto objetivo 133 ($m=20$ mg, rendimiento: 50 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,73 – 7,54 (m, 3H), 3,86 (s, 3H).

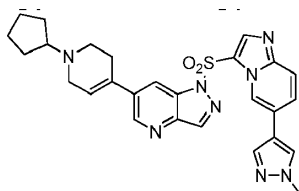
Ejemplo 134: Preparación de 1-[(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-metoxibenzamido)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó cloruro de 3-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo y cloruro de 6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonio, el compuesto 1-[(6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-(3-metoxibenzamido)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 131.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 – 7.38 (m, 4H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

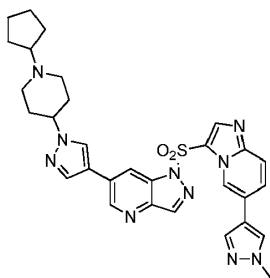
Ejemplo 135: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-ciclopentil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-ciclopentil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-ciclopentil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

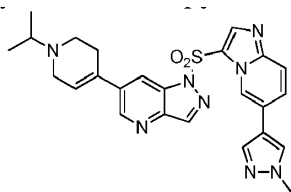
Ejemplo 136: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-ciclopentil)-4-piperidinil]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.55 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 21.5, 6.8 Hz, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.06 (dt, *J* = 13.3, 7.1 Hz, 3H), 2.00 – 1.81 (m, 6H), 1.64 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 3H).

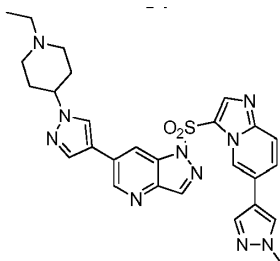
Ejemplo 137: Preparación de 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-isopropil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonil-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, compuesto 1-[(6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil]-6-[(1-isopropil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,3$, 1,7 Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

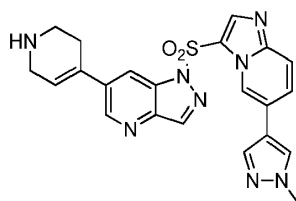
5 Ejemplo 138: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-((1-((1-etil)-4-piperidinil))-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



10 Excepto que se usó 1-((1-etil)-4-piperidinil)pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-((1-((1-etil)-4-piperidinil))-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b] piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

15 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 18,6$, 7,3 Hz, 1H), 2,29 (dd, $J = 24,4$, 12,2 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 – 1,96 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

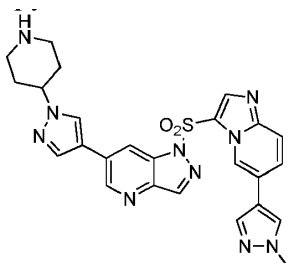
20 Ejemplo 139: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



30 Excepto que se usó 1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 2H).

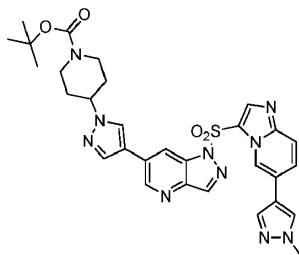
40 Ejemplo 140: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



50 Excepto que se usó 1-(4-piperidinil)-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonil)-6-[[1-(4-piperidinil)]-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

55 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,06 (m, 3H).

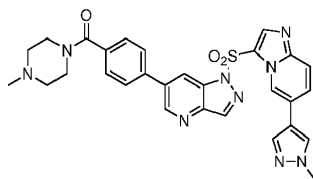
Ejemplo 141: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-((1-((1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil))-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-((1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil)-pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-((1-((1-t-butoxicarbonilo)-4-piperidinil))-4-pirazolil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 4.4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

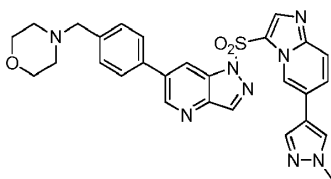
Ejemplo 142: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborato en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 – 8,59 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 4H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 2,62 – 2,50 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

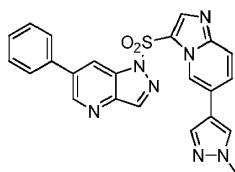
Ejemplo 143: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido 4-morfolinometilfenilborónico en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-(4-morfolinometilfenil)-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 4H).

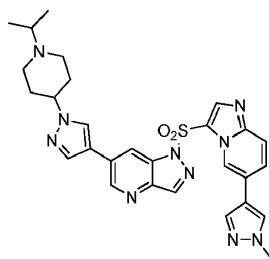
Ejemplo 144: Preparación de 1-((6-((1-metil)-4-pirazolil)-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-fenil-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-fenil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 4H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 145: Preparación de 1-((6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo [1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-((1-isopropil)-4-piperidinil)-4-pirazolil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Excepto que se usó 1-((1-isopropil)-4-piperidinil)pirazolo-4-borato pinacol éster en lugar de 1-t-butoxicarbonilo-1H-pirazolo-4-borato pinacol éster, el compuesto 1-((6-[(1-metil)-4-pirazolil]-imidazo[1,2-a]piridina)-3-sulfonyl)-6-fenil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se preparó por el mismo proceso que el Ejemplo 106.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 2H), 2,91 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Prueba I: El efecto del compuesto sobre la actividad de la enzima c-Met a nivel molecular

1. Método de prueba

El sustrato de reacción enzimática Poly(Glu,Tyr) 4:1 se diluyó a 20 µg/ml en PBS libre de iones potasio (10 mM tampón de fosfato sódico, 150 mM NaCl, pH7,2–7,4), la microplaca se recubrió con esta solución a 125 µL por pocillo y reacción a 37 °C durante 12–16 horas. El líquido en los pocillos se desechó. Lavado de la placa: la placa se lavó 3 veces durante 5 minutos con 200 µL por pocillo de T-PBS (PBS libre de iones de potasio que contiene 0,1 % de Tween-20). La microplaca se secó en un horno a 37 °C durante 1–2 horas.

En cada pocillo se añadió 49 µL solución de ATP diluida en tampón de reacción (50 mM HEPES pH 7,4, 50 mM MgCl₂, 0,5 mM MnCl₂, 0,2 mM Na₃VO₄, 1 mM DTT), y 1 µL por pocillo del compuesto a probar se añadió, luego se añadieron 50 µL de solución diluida de proteína recombinante del dominio c-Met quinasa en tampón de reacción para iniciar la reacción, cada prueba se configuró con dos pocillos de control libre de ATP. La reacción se realizó en un agitador a 37 °C (100 rpm) durante 1 hora. Se desechó el líquido en los pocillos y la placa se lavó tres veces con T-PBS.

El anticuerpo PY99 se añadió a 100 µL por pocillo (el anticuerpo se diluyó 1:500 en T-PBS que contenía 5mg/mL BSA), se incubó en un agitador a 37 °C durante 0,5 horas. Se desechó el líquido en los pocillos y la placa se lavó tres veces con T-PBS.

Anticuerpo secundario anti ratón de cabra marcado con peroxidasa de rábano picante se añadió a 100 µL por pocillo (el anticuerpo se diluyó 1:2000 en T-PBS que contenía 5mg/mL BSA), se incubó en un agitador a 37 °C durante 0,5 horas. Se desechó el líquido en los pocillos y la placa se lavó tres veces con T-PBS.

Solución de visualización OPD (2 mg/ml) se añadió a 100 µL por pocillo (diluida en 0,1 M tampón de citrato sódico – ácido cítrico que contiene 0,03 % H₂O₂ (pH=5,4)), reaccionó en la oscuridad a 25 °C durante 1–10 minutos.

La reacción se terminó agregando 50µL por pocillo de 2M H₂SO₄, la placa se leyó a 490 nm utilizando un lector de microplacas VERSAmix con longitud de onda sintonizable

La tasa de inhibición de la muestra se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de inhibición de la muestra (\%)} = \left(1 - \frac{\text{OD del compuesto} - \text{OD del control libre de enzima}}{\text{OD del control negativo} - \text{OD del control libre de enzima}}\right) \times 100$$

2. Resultados de la prueba

La prueba de actividad enzimática a nivel molecular (Tabla 1) sugiere que los compuestos de esta invención pueden inhibir significativamente la actividad de la tirosina quinasa c-Met, algunos de los compuestos exhibieron actividad de inhibición de c-Met más fuerte que el compuesto comparativo 1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-6-[(1-metil)-4-pirazolil]-1-H-pirazolo[4,3-b]piridina (un análogo reportado en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 2780-2784), pero más débil que la actividad del control positivo PF2341066.

Tabla 1 Tasa de inhibición del receptor de tirosina quinasa c-Met por compuestos a una concentración de 10 μ M

Núm. del compuesto	Tasa de inhibición a 10 μ M (%)	Núm. del compuesto	Tasa de inhibición a 10 μ M (%)
1 (referencia)	88,1	2	92,8
3	84,6	4	44,1
5	57,5	6	34,4
7	40,7	8	72,4
9	22	10	37,9
11	48,6	12	37,5
13	52,6	14	74,3
15	40,6	16	73,2
17	49,9	18	64
19	59,3	20	85,7
21	77,9	22	69,5
23	65,1	24	70,5
25	86,2	26	65,2
27	70,6	28	70,6
29	65,7	30	71
31	69	32	64,2
33	53,7	34	61,3
35	62,5	36	66,3
37	73,3	38	87,1
39	68,8	40	66
41	68,7	42	67,5
43	58,4	44	87,5
45	89,6	46	81,3
47	79,8	48	87,3
49	76,7	50	93,9
51	72,3	52	54,5
53	65,7	54	70,7
55	74,1	56	62,1
57	60,8	58	58,9
59	60,3	60	57,4
61	59,8	62	62,6
63	83,2	64	80
65	79,3	66	63
67	66	68	69,8
69	79,9	70	68,2
71	62	72	80,9

Núm. del compuesto	Tasa de inhibición a 10 µM (%)	Núm. del compuesto	Tasa de inhibición a 10 µM (%)
73	59,6	74	>67,6
75	>77,3	76	>76,3
77	>76,9	78	>12,1
79	>83,1	80	>75,3
81	>68,7	82	>78,5
83	>79,8	84	>71,5
85	>71,2	86	>67,9
87	>76,8	88	>70,2
89	>71,7	90	>72,2
91	>69,4	92	>71,9
93	>64,5	94	>74,3
95	>72,1	96	>71,8
97	>63,8	98	>77,9
99	>73,3	100	>60,4
101	>64,5	102	>65,5

Prueba II: Prueba adicional sobre el efecto de los compuestos sobre la actividad de la enzima c-Met a nivel molecular

1. Método de prueba

El sustrato de reacción enzimática Poly(Glu,Tyr)_{4:1} se diluyó a 20 µg/mL en PBS libre de iones de potasio (10 mM tampón de fosfato sódico, 150 mM NaCl, pH7,2–7,4), la microplaca se recubrió con esta solución a 125 µL por pocillo y reacción a 37 °C durante 12–16 horas. El líquido en los pocillos se desechó, luego la placa se lavó 3 veces durante 5 minutos con 200 µL por pocillo de T-PBS (PBS que contiene 0,1 % de Tween–20). La microplaca se secó en un horno a 37 °C durante 1–2 horas.

En cada pocillo se añadió 50 µL de solución de ATP diluida en tampón de reacción (50 mM HEPES pH 7,4, 50 mM MgCl₂, 0,5 mM MnCl₂, 0,2 mM Na₃VO₄, 1 mM DTT), la concentración final fue 5 µM. El compuesto de prueba se diluyó en DMSO a la concentración adecuada, agregado a 1 µL por pocillo o nivel correspondiente de DMSO (pocillos de control negativo), luego se añadieron 49 µL de solución diluida de proteína recombinante del para iniciar la reacción, cada prueba se configuró con dos pocillos de control libre de ATP. La reacción se realizó en un agitador a 37 °C (100 rpm) durante 1 hora. La placa se lavó tres veces con T-PBS. La solución diluida de anticuerpo primario PY99 se añadió a 100 µL por pocillo, se incubó en un agitador a 37 °C durante 0,5 horas. La placa se lavó tres veces con T-PBS. El anticuerpo secundario anti ratón de cabra marcado con peroxidasa de rábano picante se añadió a 100 µL por pocillo, se incubó en un agitador a 37 °C durante 0,5 horas. La placa se lavó tres veces con T-PBS. Solución de visualización OPD (2 mg/ml) se añadió a 100 µL por pocillo (diluida en 0,1 M tampón de citrato de sodio – ácido cítrico que contiene 0,03 % H₂O₂ (pH=5,4)), reaccionó en la oscuridad a 25°C durante 1–10 minutos (la disolución de OPD se logró con un tratamiento de ultrasonido y la solución de visualización se realizó inmediatamente antes del uso). La reacción se terminó mediante la adición de 50 µL por pocillo de 2M H₂SO₄, la placa se leyó a 490 nm usando un lector de microplaca SPECTRA MAX 190 con longitud de onda sintonizable.

La tasa de inhibición de la muestra se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{OD del compuesto} - \text{OD del control libre de ATP}}{\text{OD del control negativo} - \text{OD del control libre de ATP}}\right) \times 100$$

IC₅₀ se calculó ajustando los datos para un ajuste de cuatro parámetros usando la curva de inhibición. Los resultados de la prueba se muestran a continuación en la Tabla 2.

Prueba III: Prueba sobre el efecto de los compuestos sobre la proliferación de células tumorales mediada por c-Met y la proliferación celular diseñada

1. Método de prueba

Ensayos sobre la inhibición del crecimiento de los compuestos contra las células tumorales gástricas MKN45, carcinoma de células no pequeñas de células EBC-1 (ambas son líneas celulares activadas persistentes MET debido a la amplificación del gen *MET*, y son líneas celulares tumorales dependientes de Met, la célula MKN45 se adquirió de JCRB, Japón, la célula EBC-1 se adquirió de ATCC, EE. UU.) se detectaron usando tinción de sulforhodamina B (SRB). Se inoculó una cierta cantidad de células MKN45 y células EBC-1 en la fase logarítmica en una placa de cultivo de 96 pocillos a 90 µL por pocillo, se incubó durante la noche y luego se agregaron 10 µL de compuesto a diversas concentraciones o vehículo control (solución salina normal), cada concentración se probó por triplicado. Después de la incubación con el compuesto durante 72 horas, se terminó la incubación, se retiraron las células adherentes y se desechó el medio, se añadió 10 % (p/v) ácido trifluoroacético (100 µL por pocillo), las células se fijaron a 4 °C durante 1 hora, luego se enjuagaron con agua destilada 5 veces, después de secar a temperatura ambiente, se añadió solución de SRB (4 mg/mL, disuelta en 1% ácido acético glacial) a 100 µL por pocillo, se incubó y tiñó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se enjuagó con 1 % ácido acético glacial 5 veces para eliminar cualquier SRB no unido, se secó a temperatura ambiente, luego se añadió 10 mM solución Tris a 100 µL por pocillo, el valor de densidad óptica (DO) a 515 nm se midió utilizando el lector de microplacas VERSMax.

La tasa de inhibición del crecimiento de células tumorales por el compuesto se calculó mediante la siguiente ecuación: tasa de inhibición (%) = (OD del pocillo de control – OD del pocillo administrado) / OD del pocillo de control × 100 %. Los experimentos se realizaron por duplicado. El valor IC₅₀ se calculó al ajustar los datos para un ajuste de cuatro parámetros usando la curva de inhibición, los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Ensayos sobre la inhibición del crecimiento de los compuestos contra células BaF3/TPR-Met modificadas por ingeniería genética (línea celular diseñada que tiene la proteína de fusión TPR-Met expresada de manera estable en el citoplasma, persistentemente activada, línea celular sensible dependiente de Met; la célula BaF3 se adquirió de DSMZ, Alemania) se detectaron usando tinción con microcultivo de tetrozolio (MTT). Se inoculó una cierta cantidad de células BaF3/TPR-Met en la fase logarítmica en una placa de cultivo de 96 pocillos a 90 µL por pocillo, incubada toda la noche y luego se añadieron 10 µL del compuesto a varias concentraciones o vehículo control (solución salina normal), cada concentración se probó por triplicado. Después de la incubación con el compuesto durante 72 horas, se terminó la incubación, se añadió solución MTT (5 mg/mL) a 20 µL por pocillo, se incubó a 37 °C durante 4 horas, luego se añadieron 100 µL de solución triplete (10 % SDS – 5 % isobutanol – 0,01 M HCl), se incubó durante la noche a 37 °C, el valor de OD se midió a 570 nm. La tasa de inhibición del crecimiento de las células tumorales por el compuesto se calculó mediante la siguiente ecuación: tasa de inhibición (%) = (OD del pocillo de control – OD del pocillo administrado) / OD del pocillo de control × 100 %. Los experimentos se realizaron por duplicado. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 µM (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 µM (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 µM (%)	IC ₅₀ (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 µM (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
01 (Ref.)	88,1						
02 (Ref.)	92,8	7					
03	84,6						
04	44,1						
05	57,5	33,8	2,1				
06	34,4						
07	40,7						
08	72,4	51,6	9,2				
09	22						
10	37,9						
11	48,6						
12	37,5						
13	52,6	45,3	28,5				
14	74,3	54,7	39,9				

	Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 μ M (%)	IC50 (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
5	15	40,6						
	16	73,2	56,1	25,2				
10	17	49,9						
	18	64	60,5	52,2	4,2 $\pm$ 0,6	94,4	1,8	BaF3/TPR-Met
15	19	59,3	53,5	59,2	7,8 $\pm$ 0,8	95,6	91,8	BaF3/TPR-Met
	20	85,7	72,6	54,9	316,2 $\pm$ 141,5	2,9	3,2	BaF3/TPR-Met
20	21	77,9	59,7	59		42,7		BaF3/TPR-Met
	22	69,5	58,7	24,9	39,7 $\pm$ 6,3			
	23	65,1	52,7	26,9	3,7 $\pm$ 1,4			
25	24	70,5	67,8	62,9	2,5 $\pm$ 1,2	90,9	65,9	BaF3/TPR-Met
	25	86,2	78	71,7	21,3 $\pm$ 2,3	88,4	36,3	BaF3/TPR-Met
30	26	65,2	63,8	60	33,9 $\pm$ 6,9			BaF3/TPR-Met
	27	70,6	59,6	56,9	0,5 $\pm$ 0,1			EBC-1
35	28	70,6	70,3	64,6	6,7 $\pm$ 0,5	66,1		BaF3/TPR-Met
	29	65,7	63,8	55,7	4,6 $\pm$ 1,0	92,6		BaF3/TPR-Met
40	30	71	59,7	48,3				
	31	69	64,1	59				
	32	64,2	52	52,9				
45	33	53,7	47,3	39,9				
	34	61,3	49,3	31,3				
	35	62,5	53,2	51,1				
50	36	66,3	60	45,6				
	37	73,3	63,8	60,1	6,4 $\pm$ 2,2	96,2	59,5	BaF3/TPR-Met
	38	87,1	63,9	63,2				
55	39	68,8	65	58,2	2,6 $\pm$ 0,3	96,3	74,4	BaF3/TPR-Met
	40	66	57,4	45,7				
60	41	68,7	54,6	45,1				
	42	67,5	58,4	45,5				
	43	68,7	47,6	23,1				
65	44	87,5	78,6	74,6	6,9 $\pm$ 1,9	95,8	95	BaF3/TPR-Met

5	Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 μ M (%)	IC50 (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
	45	89,6	76,5	73,4	2,9 $\pm$ 0,6	95,9	27,9	BaF3/TPR–Met
10	46	81,3	65	55,9		68	33,7	BaF3/TPR–Met
	47	79,8	56,1	35,1				
15	48 (Ref.)	87,3	77,6	65,6				
	49	76,7	74,5	71		90,5	28,4	BaF3/TPR–Met
20	50	93,9	67,4	66,8		30,5	32,7	BaF3/TPR–Met
	51	72,3	66,7	64,6		7,7	15,3	BaF3/TPR–Met
	52	54,5	50,3	24,5				
25	53	74,1	68,4	67,5		90,9		BaF3/TPR–Met
	54	62,1	57,9	55,9		89,6	88,3	BaF3/TPR–Met
30	55	60,8	58,3	58,8	1,3 $\pm$ 0,1	89,8	89,3	BaF3/TPR–Met
	56	58,9	56,3	53,3		90,6	79,1	BaF3/TPR–Met
35	57	60,3	54,5	52,4		89,5	86,8	BaF3/TPR–Met
	58	57,4	55,7	52,8				BaF3/TPR–Met
40	59	59,8	51,9	51,6		89,8	70,6	BaF3/TPR–Met
	60	62,6	53,4	50,1		89,4	84,8	BaF3/TPR–Met
45	61	83,2	76	73,7		91,7	83,1	BaF3/TPR–Met
	62	80	73,2	73,2				BaF3/TPR–Met
50	63	63	60,4	59		66,5		BaF3/TPR–Met
	64	66	60,4	59,1		76,4		BaF3/TPR–Met
55	65	69,8	65,1	60,8				BaF3/TPR–Met
	66	79,9	75,8	73,3		92,7		BaF3/TPR–Met
60	67	68,2	64,6	63,1		91,6	90,3	BaF3/TPR–Met
65	68	62	55,8	50,2				BaF3/TPR–Met

Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 μ M (%)	IC50 (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
69	59,6	57,7	52,3				
70	79,3	44,7					
71	83,8	73,4	68,5	0,1 $\pm$ 0,01			MKN45
72	76,5	80,3	70,1	0,04 $\pm$ 0,04	72,8		MKN45
73	76,9	72,8	78		14,4		MKN45
74	12,1						
75	83,1	75,6	74,6				MKN45
76	78,3	75,5	78		14,9		MKN45
77	85,5	64,8	55,8				MKN45
78	89,3	69,3	64,5				MKN45
79	77,4	30,5					
80	80,6	47,5					
81	80,2	73,6	72,9		24,7		MKN45
82	77,7	63,8	54,4				MKN45
83	77,7	44,4					
84	73,5	41,2					
85	79,4	30,1					
86	77,8	66,6	45				
87	72,5	72,7	33,8				
88	64,5	59,4	1,1				
89	83,4	79,9	45,3				
90	81,1	83	69		17,6		MKN45
91	74,1	85,5	77,3		72,9		MKN45
92	78,9	79,1	82,8				MKN45
93	77,9	76,8	76,1				MKN45
94	83,9	55,7	72,1				MKN45
95	63,4	57,1	62,7		65,5	42,3	MKN45
96	68,3	61,5	56,6	0,7 $\pm$ 0,1			MKN45
97	65,5	62,7	51,7	0,5 $\pm$ 0,1	67,8		MKN45
98	74,3	66,8	50,6	1,4 $\pm$ 0,1			MKN45
99	71,8	66,2	55,5		67,9	48,5	MKN45
100	85,4	87,3	83,7		66,6	63,8	MKN45
101		100	100	0,3 $\pm$ 0,1			
102	95,4	85,3	73,7		67,9	63,8	MKN45
103		100,7	98,5	3,2 $\pm$ 0,3	92,7	80,9	EBC-1
104		100,5	99,8	2,1 $\pm$ 0,6	89,2	85,7	EBC-1
105		100,3	97,8	2,6 $\pm$ 0,4	91,5	77,7	EBC-1

Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 μ M (%)	IC50 (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
106		100,6	103,9	1,9 $\pm$ 0,1	85,7	37,0	EBC-1
107 (Ref.)		88,2	29,1		18,1	18,9	EBC-1
108 (Ref.)		61,4	9,1		20,6	15,4	EBC-1
109 (Ref.)		40					
110 (Ref.)		13,5					
111		63,3	28,6				
112		48,8					
113		97,7	48,6		9	7,9	EBC-1
114		30,4					
115		95,7	46,6				EBC-1
116		84,6	70,8	3,6 $\pm$ 0,6			EBC-1
117		15,8					
118		75,5	62,7				EBC-1
119		26,4					
120		28,7					
121		101,1	99	9,0 $\pm$ 1,0	92,5	91,6	EBC-1
122		100,5	72,9	189,7 $\pm$ 32,7			EBC-1
123		99,3	87	51,5 $\pm$ 6,0			EBC-1
124		99,7	94,4	4,7 $\pm$ 1,0	92,7	43,1	EBC-1
125		99,3	84,5	55,2 $\pm$ 5,6			EBC-1
126		100,1	100	7,3 $\pm$ 1,1	87	35,1	EBC-1
127		99	93,9	30,0 $\pm$ 3,3			EBC-1
128		99,3	99,4	2,0 $\pm$ 0,2	87	80,6	EBC-1
129		101,2	99,6	2,7 $\pm$ 0,5	86,6	79	EBC-1
130		90,8	16,1				EBC-1
131		83,6	75,1				EBC-1
132		100	92,1		85,4	48,2	EBC-1
133		100	100	2,6 $\pm$ 0,2	87,8	86,4	EBC-1
134		56,9	66,8				EBC-1
135		88,2	87,4	2,6 $\pm$ 0,2	91,4	89,4	EBC-1
136		91,3	90,2	1,2 $\pm$ 0,1	92,4	91,4	EBC-1
137		89,9	91,6	1,3 $\pm$ 0,1	92,4	73	EBC-1
138		90,5	87,7	0,6 $\pm$ 0,01	92,9	90,9	EBC-1
139		88,9	90,3	1,0 $\pm$ 0,1	91,6	90,7	EBC-1
140		89,5	92,4	0,5 $\pm$ 0,03	92	91,4	EBC-1
141		88,5	86,3	0,3 $\pm$ 0,1	92,7	92,6	EBC-1
142		91,3	89,4	0,5 $\pm$ 0,1	92,6	92,1	EBC-1

Compuesto	Tasa de inhibición promedio a 10 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición promedio a 0,1 μ M (%)	IC50 (nM)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 1 μ M (%)	Tasa de inhibición de la proliferación celular a 200 nM (%)	Línea celular
143		92,1	90	0,4 $\pm$ 0,1	92,5	92,3	EBC-1
144		93,1	92,1	0,3 $\pm$ 0,01	91,4	91,1	EBC-1
145		87,1	90,6	0,6 $\pm$ 0,1	92,8	92,4	EBC-1

Prueba IV: Efecto de los compuestos sobre el crecimiento del xenoinjerto de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas EBC-1 en ratones desnudos

1. Método de prueba

Las células EBC-1 se implantaron por vía subcutánea en la axila derecha de ratones desnudos a 5×10^6 células por ratón, el xenoinjerto desarrollado de ese modo se pasó en ratones desnudos durante 3 generaciones antes de su uso. Se tomó tejido tumoral en la fase de crecimiento rápido, se cortó en condiciones estériles en trozos de aproximadamente 1,5 mm³, luego se implantó por vía subcutánea en la axila derecha de ratones desnudos. Los diámetros del tumor xenoinjerto se determinaron mediante mediciones de calibre, cuando el tumor creció para dar un volumen tumoral de 100–200 mm³, los animales se aleatorizaron en grupos basados en el volumen del tumor, 12 animales en el grupo de vehículo control y 6 animales en cada grupo de prueba. Los grupos de prueba se administraron por vía oral con los compuestos 142 o 145 (50 mg/kg, 100 mg/kg), la administración se realizó diariamente durante 21 días consecutivos, mientras que el grupo de control del vehículo se administró con una cantidad equivalente de disolvente (0,5 % de carboximetilcelulosa sódica).

Los diámetros del tumor xenoinjertado se midieron dos veces por semana, y los pesos corporales de los ratones se midieron al mismo tiempo. El volumen del tumor (TV) se calculó mediante la siguiente ecuación: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a, b se refieren a la longitud y ancho, respectivamente. Basado en la medición, se calculó el volumen relativo del tumor (RTV) mediante la siguiente ecuación: $RTV = V_t/V_0$, en donde V_0 es el volumen del tumor medido cuando se divide para la administración (es decir, d_0), V_t es el volumen del tumor medido en cada punto de tiempo. La actividad antitumoral se evalúa mediante los siguientes índices: 1) tasa relativa de proliferación tumoral T/C (%), calculada por la siguiente ecuación: $T/C(\%) = (T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100$ %, T_{RTV} : RTV del grupo de tratamiento; C_{RTV} : RTV del grupo de control negativo; 2) tasa de inhibición del aumento del volumen del tumor %GI, calculado mediante la siguiente ecuación: $\%GI = [1 - (TV_t - TV_0)/(CV_t - CV_0)] \times 100$ %, TV_t es el volumen del tumor del grupo de tratamiento medido en cada punto de tiempo; TV_0 es el volumen del tumor del grupo de tratamiento medido cuando se divide para la administración; CV_t es el volumen del tumor del grupo de control medido en cada punto de tiempo; CV_0 es el volumen del tumor del grupo de control medido cuando se divide para la administración.

2. Resultados de la prueba

Cuando se completó la administración (d21), el compuesto 142 exhibió una inhibición dependiente de la dosis muy significativa contra el crecimiento tumoral del xenoinjerto subcutáneo de EBC-1 de cáncer de pulmón humano en ratones desnudos, los grupos de dosis de 100mg/kg y 50mg/kg obtuvieron porcentajes T/C de 1,05 % y 16,91 %, respectivamente, el día 21, en el grupo de dosis de 100mg/kg, dos ratones exhibieron regresión tumoral completa el día 11 y cuatro ratones exhibieron regresión tumoral completa al final del ensayo. El compuesto 145 exhibió una inhibición dependiente de la dosis muy significativa contra el crecimiento tumoral del xenoinjerto subcutáneo de EBC-1 de cáncer de pulmón humano en ratones desnudos, los grupos de dosis de 100mg/kg y 50mg/kg obtuvieron porcentajes T/C de 0,40 % y 2,36 %, respectivamente, el día 21; en el grupo de dosis de 100mg/kg, dos ratones exhibieron regresión tumoral completa en el día 11 y cuatro ratones exhibieron regresión tumoral completa al final del ensayo; en el grupo de dosis de 50mg/kg, dos ratones exhibieron regresión tumoral completa el día 18 y tres ratones exhibieron regresión tumoral completa al final del ensayo. Durante el período de administración, los ratones en todos los grupos de tratamiento estaban en buen estado y sobrevivieron (Figura 1).

Tabla 3 Efecto terapéutico experimental del compuesto sobre el xenoinjerto de EBC-1 de cáncer de pulmón humano en ratones desnudos

Grupo	Dosis, modo de administración	Número de animal		Peso (g)		TV (mm ³ , media±SD)		RTV (media±SD)	T/C (%)	GI (%)
		d0	d21	d0	d21	d0	d21			
control del vehículo	0,2ml/animal, qd/21	po	12	12	17,9	22,8	126±31	1606±362	13,18±3,39	
142	100mg/kg qd/21	po	6	6	17,8	20,9	120±30	21±34(4)	0,14±0,21***	1,05
	50mg/kg qd/21	po	6	6	17,7	21,0	120±25	259±421	2,23±3,89***	16,91
145	100mg/kg qd/21	po	6	6	16,9	19,1	123±27	8±13(4)	0,05±0,09***	0,40
	50mg/kg qd/21	po	6	6	16,8	19,9	127±32	36±49(3)	0,31±0,50***	2,36
prueba t de student vs control del vehículo, ***, p<0,001 números en paréntesis son los números de ratones que exhibieron regresión tumoral completa										

Prueba V: Efecto del compuesto en xenoinjerto de células U87MG de glioblastoma maligno humano en ratones desnudos

1. Método de prueba

5 Las células U87-MG se expandieron mediante cultivo *in vitro*, las células en la fase logarítmica se recogieron y se resuspendieron en EMEM, se ajustaron a una densidad celular de $2,8 \times 10^7/\text{mL}$, luego se implantaron por vía subcutánea en la axila derecha de ratones desnudos. Los animales y el estado de crecimiento del xenoinjerto se monitorearon periódicamente, cuando el volumen del tumor generalmente alcanzó $100 \sim 300 \text{ mm}^3$, se eliminaron los animales con tumor de tamaño demasiado grande, tamaño demasiado pequeño o en forma irregular y los ratones restantes que portaban el tumor se aleatorizaron en 2 grupos en función del volumen del tumor, un grupo de control de vehículo (DMAC al 5 % que contenía metilcelulosa al 0,5 %), y un grupo de prueba que recibió la Muestra 19 a 50 mg/kg al día durante 14 días consecutivos.

15 Durante el ensayo, se midieron los diámetros de los tumores y los pesos de los animales dos veces por semana. El volumen del tumor (TV) se calculó mediante la siguiente ecuación: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a, b representan largo y ancho, respectivamente. Basado en la medición, se calculó el volumen relativo del tumor (RTV) mediante la siguiente ecuación: $RTV = V_t/V_0$, en donde V_0 es el volumen del tumor medido cuando se divide para la administración (es decir, d_0), V_t es el volumen del tumor medido en cada punto de tiempo. La actividad antitumoral se evalúa mediante los siguientes índices: 1) tasa relativa de proliferación tumoral T/C(%), calculada por la siguiente ecuación: $T/C(\%) = (T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, T_{RTV} : RTV del grupo de tratamiento; C_{RTV} : RTV del grupo de control negativo; 2) tasa de inhibición del aumento del volumen del tumor %GI, calculado mediante la siguiente ecuación: $\%GI = [1 - (TV_t - TV_0)/(CV_t - CV_0)] \times 100\%$, TV_t es el volumen del tumor del grupo de tratamiento medido en cada punto de tiempo; TV_0 es el volumen del tumor del grupo de tratamiento medido cuando se divide para la administración; CV_t es el volumen del tumor del grupo control medido en cada punto de tiempo; CV_0 es el volumen del tumor del grupo control medido cuando se divide para la administración.

25 2. Resultados de la prueba

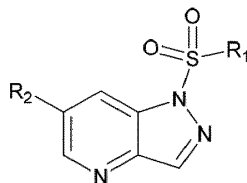
Cuando se completó la administración (d14), el grupo de prueba que recibió el compuesto 19 a 50mg/kg exhibió actividad antitumoral favorable, la tasa relativa de proliferación tumoral (%T/C) al final del ensayo fue 7,29 % ($P < 0,01$), el grupo de prueba exhibió una diferencia muy significativa en el volumen relativo del tumor en comparación con el grupo control del vehículo. Durante el período de administración, todos los ratones del grupo de tratamiento estaban en buen estado y sobrevivieron (Figura 2).

Tabla 4. Efecto terapéutico experimental del compuesto sobre el xenoinjerto U87MG en ratones desnudos

Grupo	Dosis, modo de administración	Número de animal				Peso (g)		TV (mm ³ , media±SE)		RTV (media±SE)	T/C (%)	GI (%)
		d ₀	d ₁₄	d ₂₁	d ₂₈	d ₀	d ₂₁	d ₀	d ₂₁			
control del vehículo	0,25ml/animal qd/14	po	12	12		23,5	24,6	182±22	1846±149	1056,3±92,2		
19	50mg/kg qd/14	po	6	6		24,2	24,5	180±20	140±20	77,0±5,2**	7,29	102,41
prueba t de student vs grupo control del vehículo, **, p<0,01												

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros que tiene una estructura de Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,



(II)

en donde

R₁ es C₆–C₂₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde, el sustituyente en el grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alquilcarbonilo, C₁–C₆ alcoxicarbonilo, –NR_aR_b, –C(O)(NR_aR_b), fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–4 de R₃, o heteroarilo de 4 a 7 miembros no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S o heteroarilo de 4 a 7 miembros que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 1–4 de R₄;

R₂ es C₆–C₂₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente(s) en el grupo(s) sustituido(s) es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o –NR_cR_d, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ sulfamido, –NR_aR_b, –C(O)R', morfolinilo, o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'';

R₃ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', o morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', o piperidinilo no sustituido o sustituido con C₁–C₆ alcoxicarbonilo;

R' es C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alcoxi, –NR_aR_b, o heterociclilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C₁–C₆ alquilo;

R'' es C₁–C₆ alquilo; C₃–C₆ cicloalquilo; C₁–C₆ alquilcarbonilo; C₁–C₆ alcoxicarbonilo; C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo; o benzoilo no sustituido o benzoilo sustituido con sustituyente(s) seleccionados de halógeno, C₁–C₆ alquilo, y C₁–C₆ alquilo sustituido con halógeno;

R_a y R_b son cada uno independientemente H o C₁–C₆ alquilo;

R_c y R_d son cada uno independientemente H o C₁–C₆ alquilo; o, R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterociclilo de 3 a 7 miembros.

2. El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros que tiene una estructura de Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ se selecciona de fenilo, naftilo, isoxazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo; en donde sustituyente en el grupo sustituido es halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; C₁–C₅ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C₁–C₅ alcoxi; C₁–C₅ alquilcarbonilo; C₁–C₅ alcoxicarbonilo; –NR_aR_b; –C(O)(NR_aR_b); fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R₃; o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 1–3 de R₄, en donde dicho heteroarilo es furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;

R₂ es C₆–C₁₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o heterociclilo de 5–10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde, el sustituyente en el grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo; C₁–C₅ alquilo no sustituido o C₁–C₅ alquilo sustituido con halógeno o –NR_cR_d; C₁–C₅ alcoxi; C₁–C₅ sulfamido; –NR_aR_b; –C(O)R'; morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'';

R₃ es halógeno; nitro; ciano; C₁–C₄ alquilenodioxo; C₁–C₅ alquilo no sustituido o sustituido con nitrógeno o morfolinilo; C₁–C₅ alcoxi; –NR_aR_b; –C(O)R'; o morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₅ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno; C₁–C₅ alcoxi; –NR_aR_b; –C(O)R'; o piperidinilo no sustituido o sustituido con C₁–C₅ alcoxicarbonilo;

R' es C₁–C₅ alquilo; C₁–C₅ alcoxi; –NR_aR_b; o heterociclilo de 5–6 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C₁–C₅ alquilo;

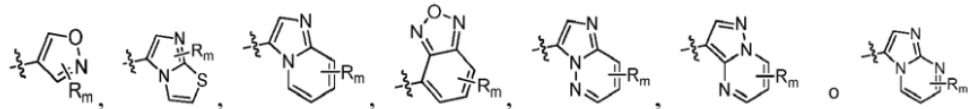
R" es C₁–C₅ alquilo; C₃–C₆ cicloalquilo; C₁–C₅ alquilcarbonilo; C₁–C₅ alcoxycarbonilo; C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo; o benzoilo no sustituido o benzoilo sustituido con sustituyente(s) seleccionados de halógeno, C₁–C₅ alquilo, C₁–C₅ alquilo sustituido con halógeno;

R_a y R_b son independientemente H o C₁–C₅ alquilo; y

R_c y R_d son independientemente H o C₁–C₅ alquilo; o, R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterocicilo de 3–7 miembros.

3. El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es



R_m es H, halógeno, nitro, ciano; C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C₁–C₄ alcoxi; C₁–C₄ alquilcarbonilo; C₁–C₄ alcoxycarbonilo; –NR_aR_b; –C(O)(NR_aR_b); –OC(O)–R_i; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R₃; o heteroarilo de 5 a 7 miembros no sustituido que contiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 1–3 de R₄, en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;

R₂ es C₆–C₂₀ arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o heterocicilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde, el sustituyente en el grupo sustituido es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilenodioxo, C₁–C₆ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o –NR_cR_d, o C₃–C₆ cicloalquilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ sulfamido, –NR_aR_b, –C(O)R', morfolinilo, o piperidinilo no sustituido o sustituido con R";

R₃ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₂ alquilenodioxo, C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo, C₁–C₄ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', o 4–morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, C₁–C₄ alcoxi, –NR_aR_b, –C(O)R', 4–piperidinilo, o 1–t–butoxycarbonilo–4–piperidinilo;

R' es C₁–C₄ alquilo, C₁–C₄ alcoxi, –NR_aR_b, o 4–metilpiperazinilo;

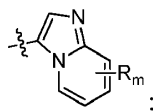
R" es C₁–C₄ alquilo, C₃–C₆ cicloalquilo, C₁–C₄ alquilcarbonilo, C₁–C₄ alcoxycarbonilo, C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo, o p–trifluorometilbenzoilo;

R_a y R_b son cada uno independientemente H, C₁–C₄ alquilo o C₁–C₄ alquilcarbonilo;

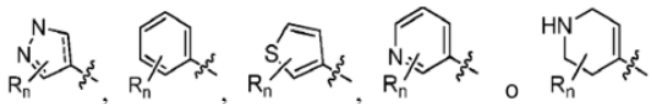
R_i es C₁–C₆ alquilo o heteroarilo de 4 a 7 miembros no sustituido con halógeno o C₁–C₆ alquilo, heteroarilo de 4 a 7 miembros se selecciona de furanilo, pirrolilo, tienilo.

4. El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

R₁ es



R₂ es



R_m es H, halógeno, nitro, hidroxilo, C₁–C₄ alcoxi, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R₃, o heteroarilo de 5 a 7 miembros no sustituido que contiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 1–3 de R₄, en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo;

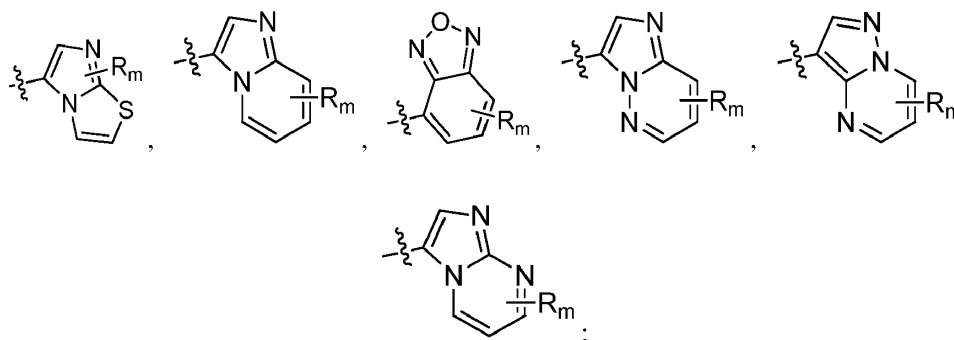
R_n es H, halógeno; nitro; ciano; C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, dimetilamino, 4–morfolinilo, 1–aziridinilo, 1–azetidino, 1–tetrahidropirrolilo, 1–piperidinilo o 1–homopiperidinilo; C₁–C₄ alcoxi; C₁–C₄ sulfamido; –NR_aR_b; –C(O)R'; 4–morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R";

R' es C₁–C₄ alquilo, C₁–C₄ alcoxi, –NR_aR_b, o 4–metilpiperazinilo;

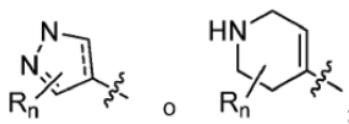
R" es C₁–C₄ alquilo, C₃–C₆ cicloalquilo, C₁–C₄ alquilcarbonilo, C₁–C₄ alcoxycarbonilo, C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo, o p–trifluorometilbenzoilo;

R_a y R_b son independientemente H, C₁–C₄ alquilo o C₁–C₄ alquilcarbonilo.

5. El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R_1 es

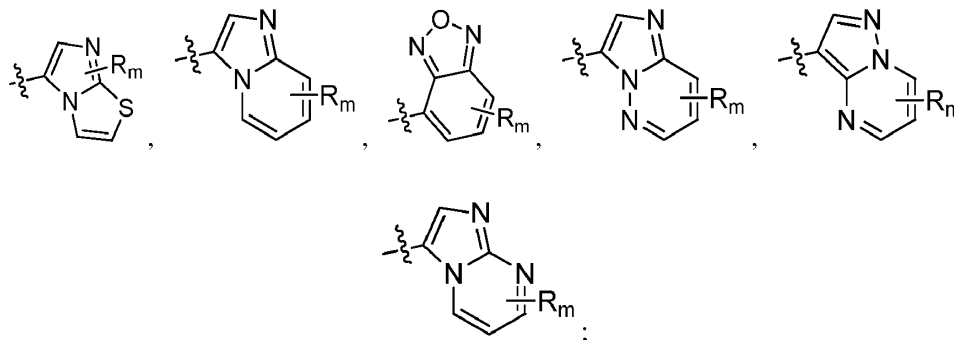


R_2 es

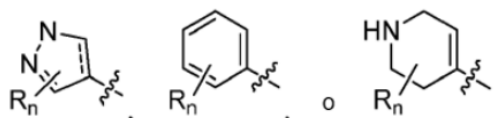


en donde R_m es H, halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_4 alquilo, C_1 – C_4 alcoxi, C_1 – C_4 alquilcarbonilo, C_1 – C_4 alcoxycarbonilo; R_n es H, halógeno; nitro; ciano; C_1 – C_2 alquilenodioxi; C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, dimetilamino, 4–morfolinilo, 1–aziridinilo, 1–azetidino, 1–tetrahidropirrolilo, 1–piperidinilo o 1–homopiperidinilo; C_1 – C_4 alcoxi; C_1 – C_4 sulfamido; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; 4–morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' ; R' es C_1 – C_4 alquilo; C_1 – C_4 alcoxi; $-NR_aR_b$; o 4–metilpiperazinilo; R'' es C_1 – C_4 alquilo; C_3 – C_6 cicloalquilo; C_1 – C_4 alquilcarbonilo; C_1 – C_4 alcoxycarbonilo; C_3 – C_6 cicloalquilcarbonilo; o p–trifluorometilbenzoilo; R_a y R_b son independientemente H, C_1 – C_4 alquilo o C_1 – C_4 alquilcarbonilo.

6. El compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R_1 es



R_2 es



R_m es H, halógeno; nitro; ciano; C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C_1 – C_4 alcoxi; C_1 – C_4 alquilcarbonilo; C_1 – C_4 alcoxycarbonilo; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$; $-OC(O)-R_i$; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1–3 de R_3 ; o heteroarilo de 5–7 miembros no sustituido que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o heteroarilo de 5–7 miembros que comprende 1–3 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 1–3 de R_4 , en donde dicho heteroarilo se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, morfolinilo, oxazinilo, pirazinilo; R_n es H, halógeno; C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, dimetilamino, 4–morfolinilo, 1–aziridinilo, 1–azetidino, 1–tetrahidropirrolilo, 1–piperidinilo o 1–homopiperidinilo; C_1 – C_4 alcoxi; C_1 – C_4 sulfamido; $-C(O)R'$; 4–morfolinilo; o piperidinilo no sustituido o sustituido con R'' ; R_3 es halógeno, nitro, ciano, C_1 – C_2 alquilenodioxi; C_1 – C_4 alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o morfolinilo; C_1 – C_4 alcoxi; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$; o 4–morfolinilo;

R₄ es halógeno, nitro, ciano, C₁–C₄ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno; C₁–C₄ alcoxi; –NR_aR_b; –C(O)R'; 4-piperidinilo; o 1-t-butoxicarbonilo-4-piperidinilo;

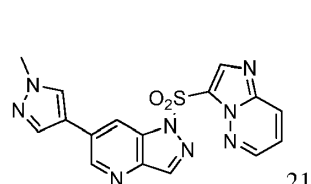
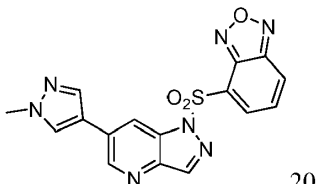
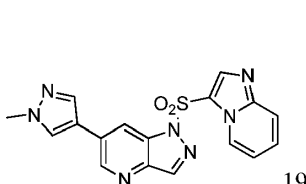
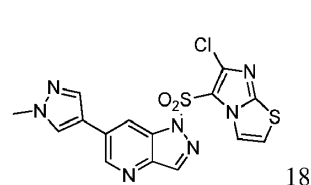
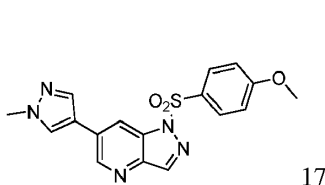
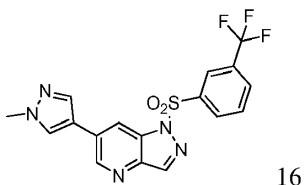
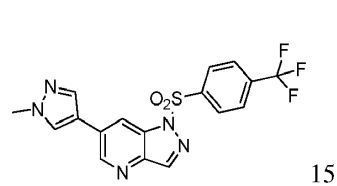
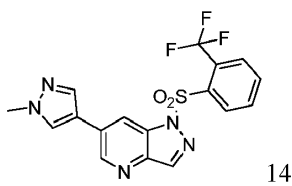
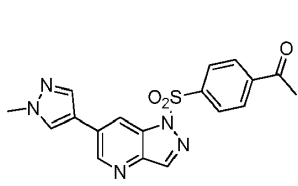
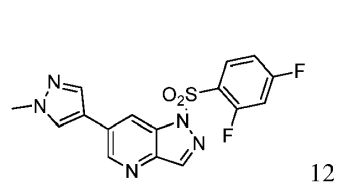
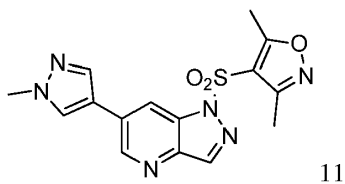
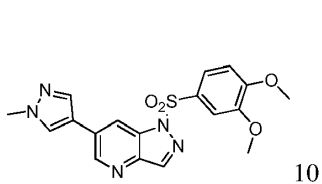
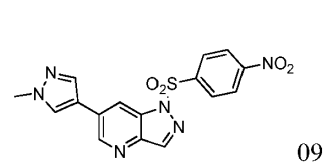
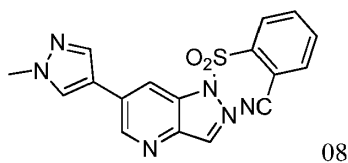
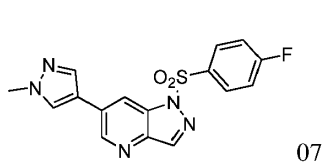
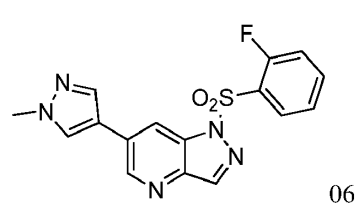
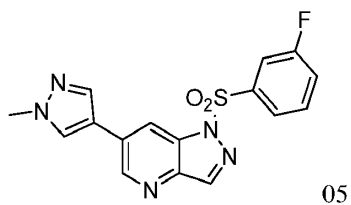
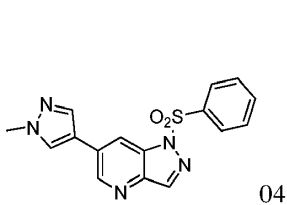
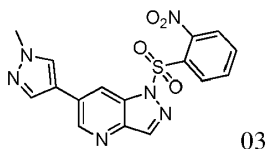
R' es C₁–C₄ alquilo; C₁–C₄ alcoxi; –NR_aR_b; o 4-metilpiperazinilo;

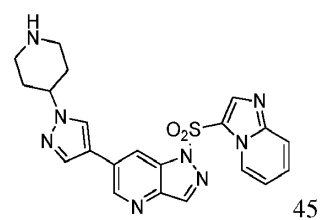
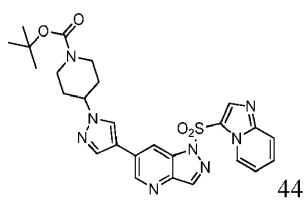
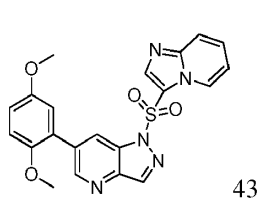
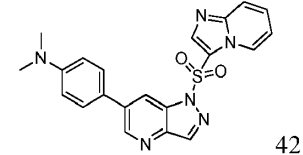
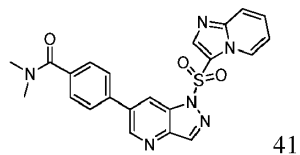
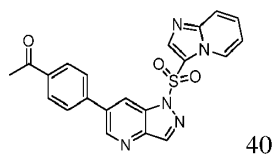
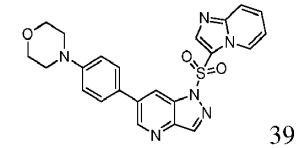
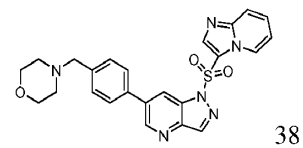
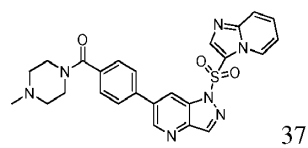
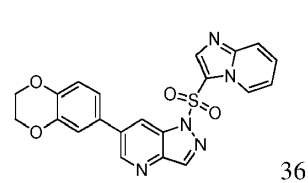
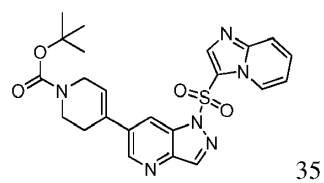
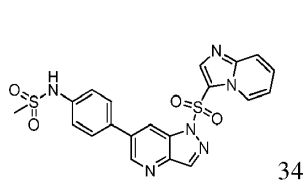
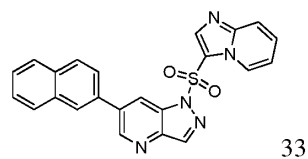
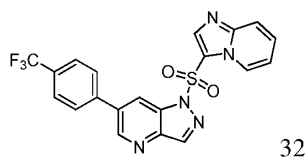
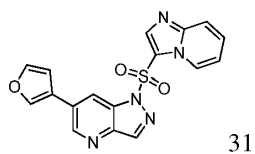
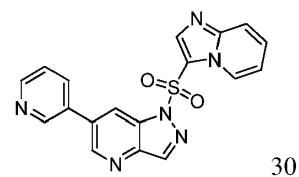
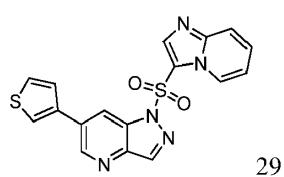
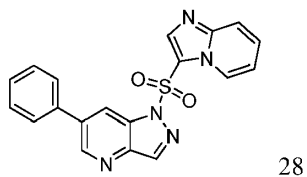
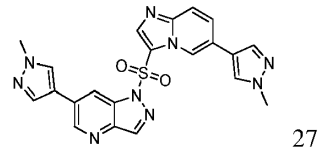
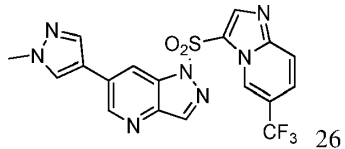
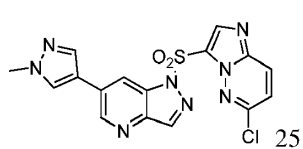
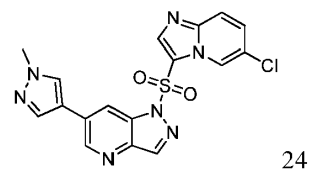
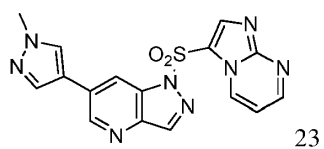
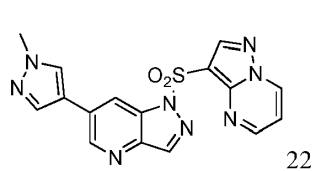
R'' es C₁–C₄ alquilo; C₃–C₆ cicloalquilo; C₁–C₄ alquilcarbonilo; C₁–C₄ alcoxycarbonilo; C₃–C₆ cicloalquilcarbonilo; o p-trifluorometilbenzoilo;

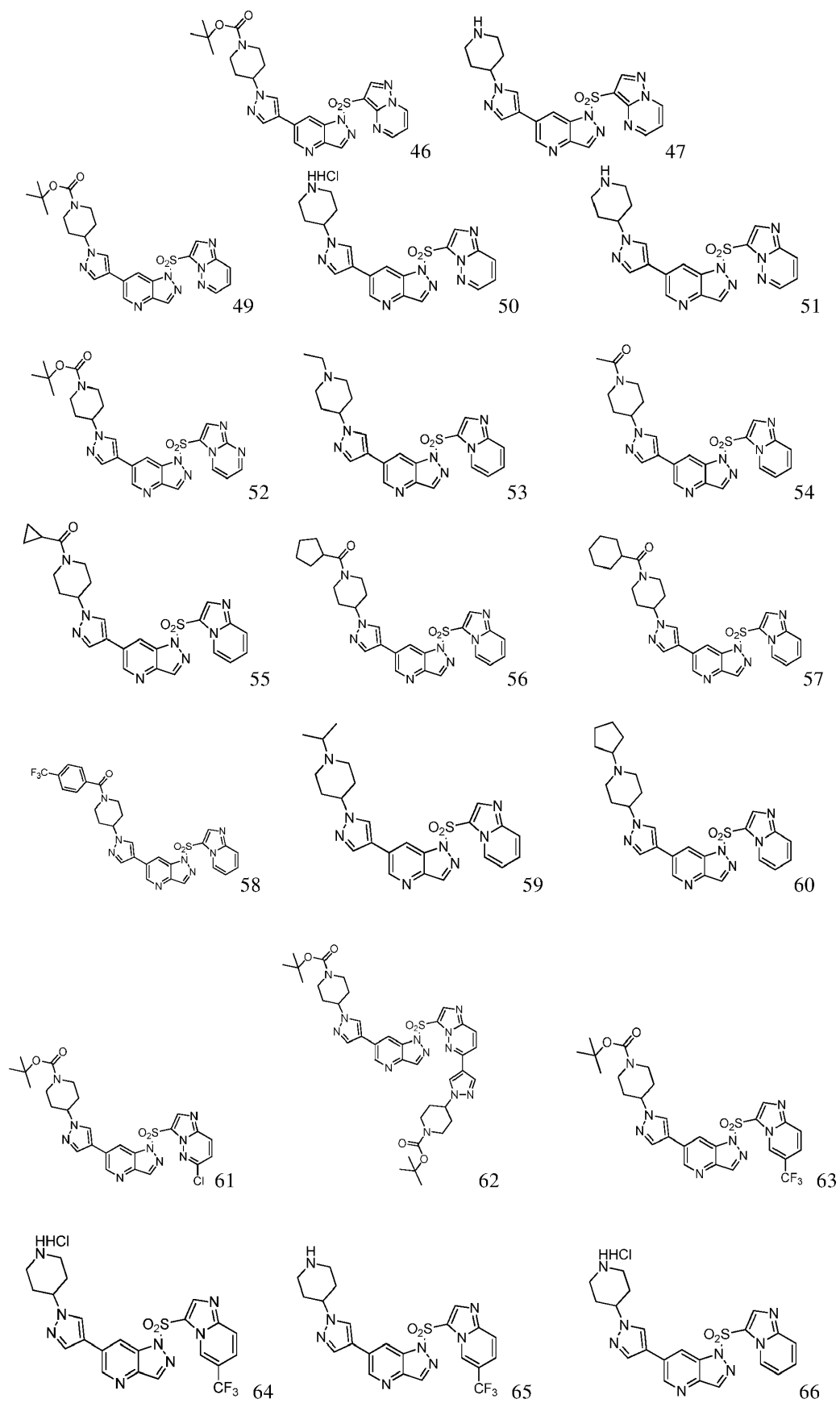
R_a y R_b son independientemente H, C₁–C₄ alquilo o C₁–C₄ alquilcarbonilo;

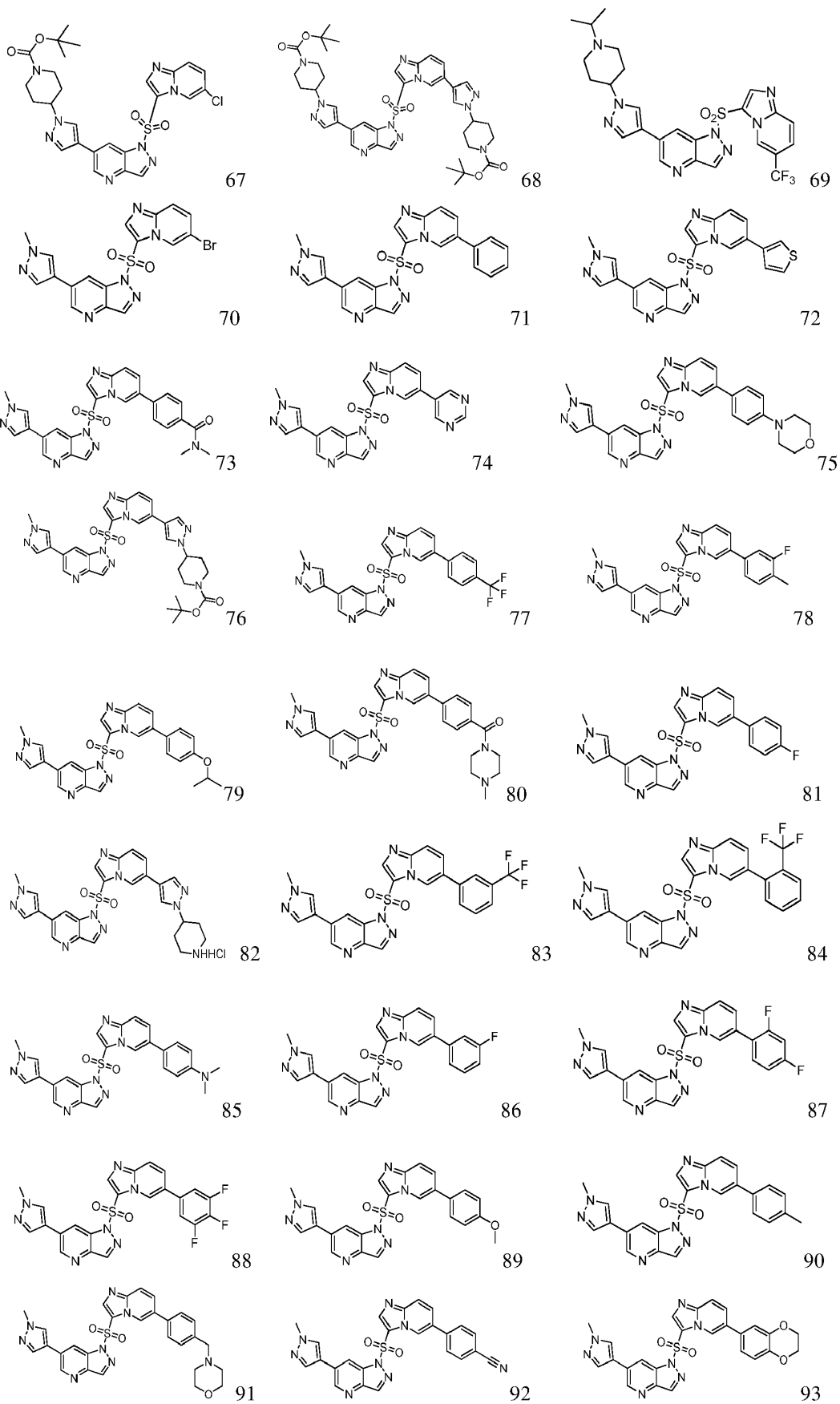
R_f es C₁–C₆ alquilo, o heteroarilo de 4–7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno o C₁–C₆ alquilo, dicho heteroarilo de 4–7 miembros se selecciona de furanilo, pirrolilo, tienilo.

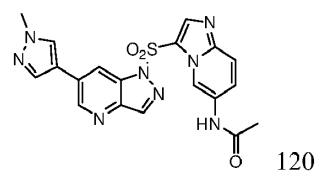
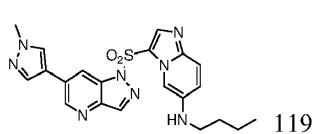
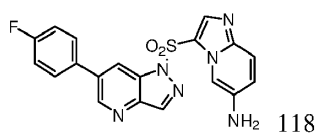
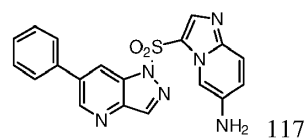
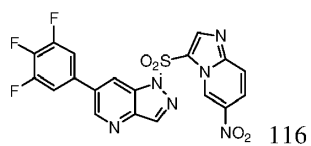
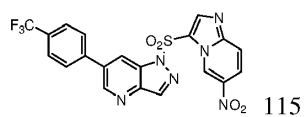
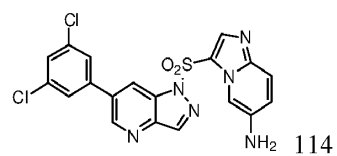
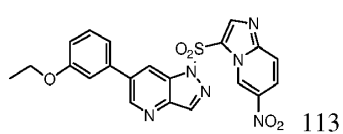
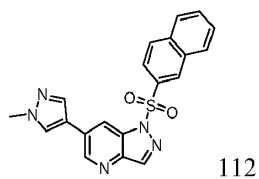
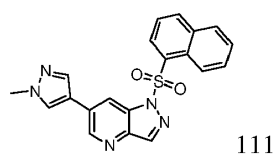
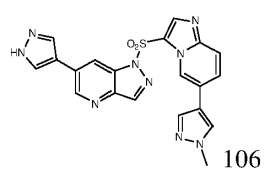
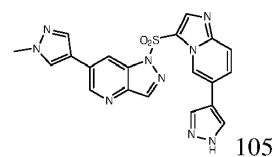
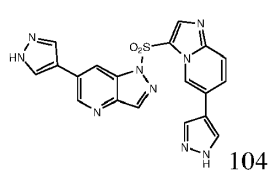
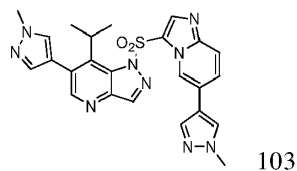
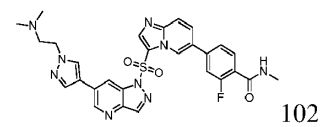
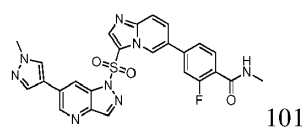
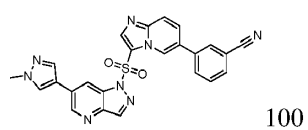
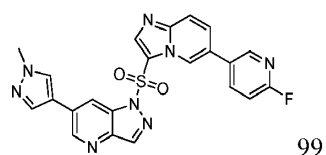
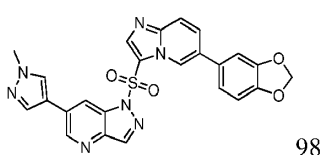
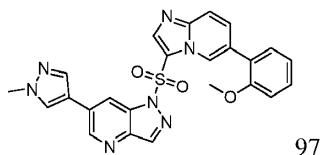
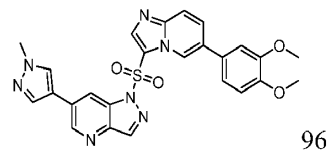
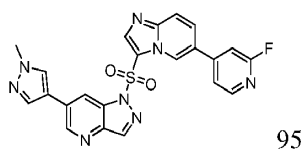
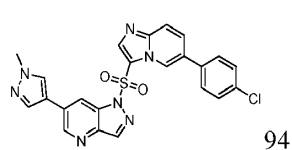
7. Un compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos:

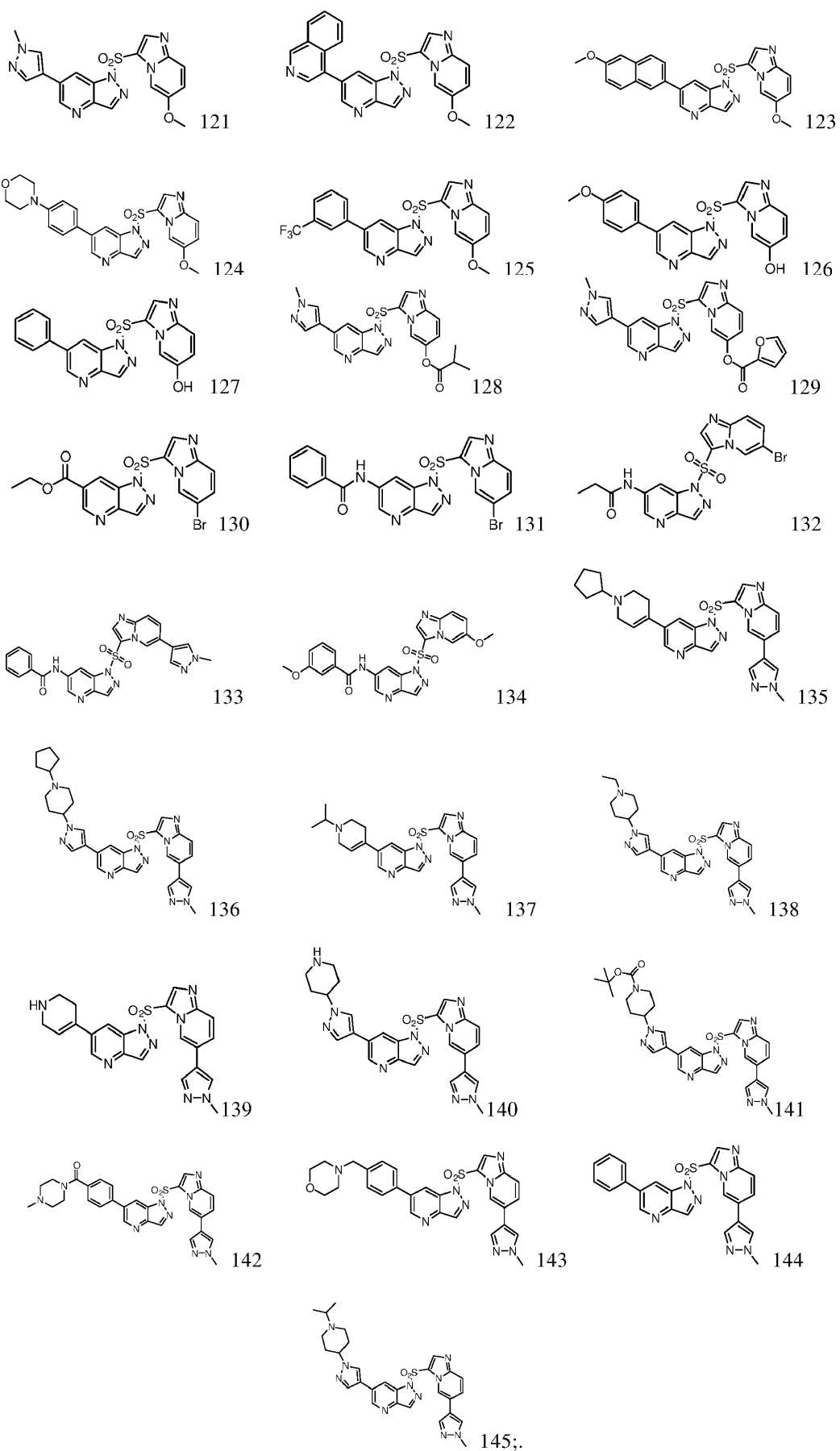












o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 8. Uso del compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, cambio morfológico e hiperquinesis relacionada con la proteína tirosina quinasa anormal, o enfermedades relacionadas con la angiogénesis o metástasis.
- 10 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde las enfermedades se asocian con la sobreexpresión o sobreactivación del receptor de la proteína tirosina quinasa c-Met.
- 15 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, mesotelioma pleural, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de ovarios, cáncer renal, glioma y melanoma.
- 20 11. Uso del compuesto de piridina fusionado con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento como inhibidor de la proteína tirosina quinasa, en particular en la preparación de un medicamento como inhibidor de c-Met.
- 25 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de piridina fusionados con heterociclo de 5 miembros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. Un compuesto, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, cambio morfológico y hiperquinesis relacionada con la proteína tirosina quinasa anormal, o enfermedades relacionadas con la angiogénesis o metástasis, en un sujeto que lo necesite.
- 35 14. El compuesto, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde las enfermedades se asocian con la sobreexpresión o sobreactivación del receptor de la proteína tirosina quinasa c-Met.
- 40 15. El compuesto, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, mesotelioma pleural, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de ovarios, cáncer renal, glioma y melanoma.

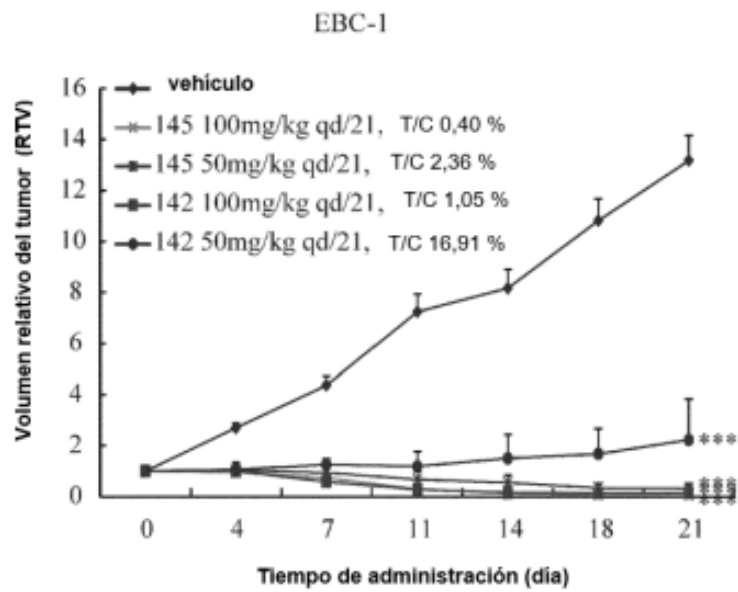


Figura 1

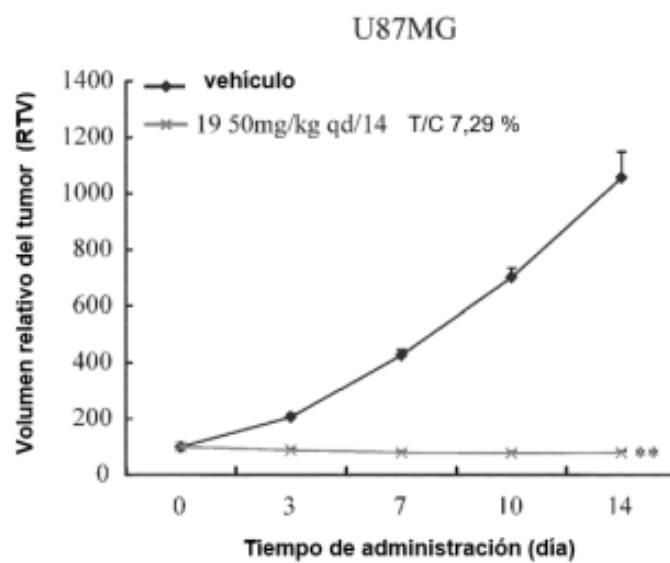


Figura 2